

Secrétariat des Commissions

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

Compte-rendu de la réunion du 13 mars 2014

Approuvé en séance le 10 avril 2014

PARTICIPANTS

Membres de la Commission

Gwenaëlle ALLAIN-VEYRAC
Michel BIOUR
Jean-Benoît CHENIQUE
Claire GUY
Pierre-Yves HATRON
Willy ROZENBAUM
Martine TEBACHER ALT
Stéphane TELLEZ
Albert TRINH-DUC

Excusés

Nicolas ALBIN
Isabelle DEBRIX
Christophe DUGUET
Christian FLAISSIER
Hélène POLLARD

Représentant de la Direction de l'ANSM

Cécile DELVAL

Participants de l'ANSM

Elsa BOHER, Direction des médicaments anti-infectieux, en hépato-gastroentérologie, en dermatologie et des maladies métaboliques rares
Cécile DELVAL, Direction de l'évaluation
Pierre DEMOLIS, Direction de l'évaluation
Céline DRUET, Direction des médicaments en cardiologie, endocrinologie, gynécologie, urologie
Joseph EMMERICH, Direction des médicaments en cardiologie, endocrinologie, gynécologie, urologie
Vincent GAZIN, Direction des médicaments en oncologie, hématologie, immunologie et néphrologie
To Quynh GANDOLPHE, Direction de l'évaluation
Sara HENRY, Direction des médicaments anti-infectieux, en hépato-gastroentérologie, en dermatologie et des maladies métaboliques rares
Annie LORENCE, Direction de l'évaluation
Françoise MANCEL, Direction de l'évaluation
Isabelle MORER, Direction des thérapies innovantes, des produits issus du corps humain et des vaccins
Isabelle SAINTE MARIE, Direction des thérapies innovantes, des produits issus du corps humain et des vaccins
Caroline SEMAILLE, Direction des médicaments anti-infectieux, en hépato-gastroentérologie, en dermatologie et des maladies métaboliques rares

Muriel UZZAN, Direction des médicaments en cardiologie, endocrinologie, gynécologie, urologie

Aurélié VITORES, Direction des médicaments anti-infectieux, en hépato-gastroentérologie, en dermatologie et des maladies métaboliques rares

Secrétariat de la Commission

David MORELLE

Magali RODDE

Corinne CHARDAVOINE

Patricia ESTRELLA

Hédia MIZOURI

Ordre du jour

I.	APPROBATION DU COMPTE-RENDU DE LA COMMISSION DU 30 JANVIER 2014	4
II.	RETOUR D'INFORMATIONS DES DOSSIERS EXAMINES PAR LE CHMP LORS DE SA REUNION DE FEVRIER 2014	4
III.	POINT D'INFORMATION SUR LES NOUVEAUX TRAITEMENTS DE L'HEPATITE C : MEDICAMENTS EN COURS DE DEVELOPPEMENT	5
IV.	DOSSIERS THEMATIQUES	9
IV.1.	Demandes d'autorisation temporaire d'utilisation de cohorte (ATUc)	9
<i>IV.1.a</i>	<i>Daclatasvir</i>	9
<i>IV.1.b</i>	<i>Siméprévir</i>	12
<i>IV.1.c</i>	<i>Sirturo (bedaquiline)</i>	16
<i>IV.1.d</i>	<i>Kétoconazole</i>	17
IV.2.	Recommandations temporaires d'utilisation de médicaments (RTU)	21
<i>IV.2.a</i>	<i>Vaccination chez les patients immuno-déprimés</i>	21

I. Approbation du compte-rendu de la commission du 30 janvier 2014

Willy ROZENBAUM invite la Commission à faire part d'éventuelles modifications sur le compte rendu de la réunion du 30 janvier 2014.

Pour (8 voix) : Gwenaëlle ALLAIN-VEYRAC, Jean-Benoît CHENIQUE, Claire GUY, Pierre-Yves HATRON, Willy ROZENBAUM, Martine TEBACHER-ALT, Stéphane TELLEZ, Albert TRINH-DUC

Abstentions (1 voix) : Michel BLOUR

II. Retour d'informations des dossiers examinés par le CHMP lors de sa réunion de février 2014

Hemangioli (propranolol)

La France était le pays rapporteur sur ce dossier. L'indication de ce produit est proposée pour traiter les nourrissons souffrant d'hémangiomes défigurants, difficiles à opérer et susceptibles de laisser des cicatrices. La littérature montre l'efficacité de ce produit s'il est donné très tôt, avant l'installation de l'hémangiome. Le laboratoire a réalisé un essai contre placebo en double aveugle, avec une lecture à 6 mois des photos des hémangiomes. De nombreux patients du bras placebo étaient en échec de traitement. Les abandons et les passages au propranolol en dehors de l'essai des patients sous placebo ont été nombreux. Malgré ce crossover, les résultats restent positifs. Sachant que ce médicament, bien connu et toléré, est efficace, sa mise sur le marché dans cette indication semblait logique. Le rapport favorable de la France a été suivi par l'ensemble des Etats membres. Le suivi de ces très jeunes enfants placés sous bétabloquant est nécessaire.

Vimizim (elosulfase alpha)

Il s'agit d'un médicament orphelin métabolique, indiqué dans le traitement des syndromes de Morquio A (muccopolysaccharidose) qui se traduit par des atteintes neurologiques avec des difficultés à la marche. Le test de marche de 6 minutes, s'il peut être discuté, reste le plus mesurable et permet d'établir des statistiques concluantes. Le CHMP a donné un avis favorable pour l'AMM pleine et entière.

Albert TRINH-DUC se souvient avoir déjà vu ce produit en commission et demande dans quel cadre.

Un évaluateur de l'ANSM confirme que le Vimizim a été présenté précédemment dans le cadre d'une ATUc.

Protelos (ranélate de strontium)

Ce médicament est proposé dans le traitement des ostéoporoses sévères à haut risque de fracture. La révision du rapport bénéfice/risque avait abouti à recommander ce produit chez les patients ne présentant pas de hauts risques cardiovasculaires. Le PRAC et le CHMP avaient considéré que le rapport bénéfice/risque restait positif. La Suède, pays rapporteur du dossier, a alors fait état de nouveaux effets indésirables cardiovasculaires et a demandé une nouvelle réévaluation. Cette fois-ci, le PRAC a voté pour sa suspension avec une nette majorité, au motif que le risque cardiovasculaire chez ces patients est difficile à contrôler. Le CHMP s'est quant à lui majoritairement prononcé en faveur du maintien de Protelos sur le marché.

Les membres qui se sont déclarés favorables à son maintien - dont la France ne fait pas partie - ont considéré qu'il était intéressant de pouvoir proposer un troisième médicament « efficace » en dernière ligne pour les ostéoporoses sévères, après les bisphosphonates et le denosumab, malgré les effets indésirables importants. Les membres qui se sont positionnés négativement ont considéré que ce médicament devait encore apporter les preuves d'un rapport bénéfice/risque positif en dernière ligne, les études anciennes ayant été faites en première ligne. Le CHMP a demandé au laboratoire d'apporter quelques changements supplémentaires au RCP. Le dossier est désormais entre les mains de la Commission européenne qui doit prendre une décision.

Plus généralement, il rappelle le fonctionnement des instances. L'opinion du PRAC est proposée au CHMP qui la confirme, l'amende ou la critique en justifiant ses arguments, la décision finale revenant à la

Commission européenne. La législation a ainsi institué deux comités susceptibles d'avoir des avis divergents : le premier qui assure la responsabilité d'avoir mis les produits sur le marché et examine leur éventuel retrait, le second qui est constitué d'experts de la surveillance et la pharmacovigilance, qui examinent des décisions dont ils ne sont pas à l'origine. Les explications de désaccord, lorsqu'il existe, sont complexes.

Michel BIOUS rappelle que le bénéfice attendu de ce médicament est faible.

Cécile DELVAL signale une importante chute des ventes de ce produit depuis la publication de ces informations.

Ledispavir / sofosbuvir

Pierre DEMOLIS indique qu'il s'agit d'un avis favorable pour un usage compassionnel pour cette association, avec ou sans ribavirine, chez les adultes infectés par le virus de l'hépatite C génotype 1 avancé, à haut risque de décompensation ou de décès dans les 12 mois.

Willy ROZENBAUM considère qu'il est impossible de définir une espérance de vie à 12 mois chez ces patients.

Pierre DEMOLIS rappelle que la procédure d'usage compassionnel peut être déclenchée par tout état membre (la Suède dans ce cas), alerté par une situation de besoin médical non couvert par les AMM et qui enclenche un dispositif comparable aux ATU spécifiques à la France. Ces procédures ne sont pas uniformisées en Europe. La Commission européenne considère que ces situations, si elles relèvent d'un problème de santé publique, doivent être traitées au niveau communautaire. Le pays qui alerte est alors rapporteur et instruit un dossier d'usage compassionnel en proposant un libellé dans le cadre d'une recommandation. Si le CHMP s'accorde à considérer que la situation mérite un usage compassionnel, chaque pays est ensuite libre de l'implémenter comme ceci a été proposé, de ne pas l'implémenter ou de proposer une indication plus ou moins large. Ceci explique que le libellé, consensuel, est volontairement large. Cette procédure permet à des pays qui n'ont pas les moyens d'instruire un dossier de s'appuyer sur l'instruction du CHMP et de l'adapter.

Albert TRINH-DUC doute qu'un patient souffrant d'hépatite C, mais pas encore d'insuffisance hépatocellulaire, risque de décéder dans l'année. La mortalité à un an n'est pas prédictible.

Willy ROZENBAUM rappelle que l'évolution peut être imprévisible. Il estime par ailleurs qu'il est difficile de refuser une ATU compte tenu de la décision du CHMP.

Un évaluateur de l'ANSM rappelle que la procédure européenne d'usage compassionnel n'impose aucune contrainte légale pour les Etats membres. A ce jour, aucune demande d'ATUc de l'association ledispavir / sofosbuvir n'a été déposée par le laboratoire.

III. Point d'information sur les nouveaux traitements de l'hépatite C : Médicaments en cours de développement

Willy ROZENBAUM indique que certains membres de la Commission ont souhaité avoir connaissance des perspectives sur les nouveaux traitements de l'hépatite C.

Caroline SEMAILLE propose un historique des traitements. Après les premiers traitements par interféron (IFN) avec 3 injections par semaine qui présentaient un taux de succès – réponse virologique soutenue ou RVS - limité (10 à 20 %) et de nombreux effets secondaires, les bithérapies ont fait leur apparition avec l'adjonction de ribavirine à l'IFN puis le développement de l'interféron pégylé (peg IFN) associé à la ribavirine permettant de réduire le nombre d'injections.

Pendant 10 ans, cette bithérapie a été le seul traitement de l'hépatite C disponible, avec les nombreux effets secondaires associés et un taux de succès limité à 45 %, chez les patients infectés par un génotype 1, le plus fréquent en Europe.

Les premiers inhibiteurs de protéase agissant directement sur le virus, le bocéprévir et le télaprévir, sont apparus en 2011 et ont permis d'améliorer le taux de succès du traitement à 65-80 % chez les patients infectés par un génotype 1.

Le dernier tournant est celui des années 2013-2014, avec l'arrivée d'autres traitements agissant directement sur le virus (inhibiteurs de la polymérase, inhibiteur de NS5A...) tels que sofosbuvir et daclatasvir. Leurs taux de succès avec ces molécules que l'on peut associer dans des schémas sans interféron, sont supérieurs à 90 % avec une tolérance nettement améliorée par rapport au traitement avec IFN.

Après l'obtention d'une ATU nominative (ATUn), le sofosbuvir a obtenu une ATUc en 2013 puis une AMM le 16 janvier 2014. Cette molécule est pangénotypique.

Les nouveaux produits arrivant sur le marché dans le traitement de l'hépatite C présentent une indication très large « *traitement de l'hépatite C chronique en association à d'autres médicaments* ».

2014 est une année charnière pour la prise en charge de l'hépatite C, avec l'arrivée de plusieurs molécules :

- siméprévir (Olysio®) : inhibiteur de protéase de 2^{ème} génération qui a une activité sur les patients infectés par les génotypes 1 et 4 (G1 et G4), a bénéficié d'une ATUc (septembre 2013) et sa demande d'AMM européenne est en cours d'évaluation. Un élargissement de l'ATUc est demandé en termes d'association de médicaments et de génotype qui sera présenté ce jour à la commission,
- daclatasvir : il s'agit d'un inhibiteur de la NS5A, pangénotypique, des ATUn ont été délivrées depuis juillet 2013 et une ATUc a été notifiée dans l'urgence en mars 2014. Sa demande d'AMM est en cours d'évaluation au niveau européen,
- faldaprévir : 4^{ème} inhibiteur de la protéase, proposé uniquement dans un schéma d'association à peg IFN à ce jour, a une activité ciblée sur G1. Aucune demande d'ATUc n'a été déposée et sa demande d'AMM est en cours d'évaluation au niveau européen,
- l'association fixe sofosbuvir/lédipasvir : lédipasvir est le 2^{ème} représentant de la classe des inhibiteurs de NS5A. Sofosbuvir est pangénotypique, lédipasvir a une activité sur le G1. Un usage compassionnel européen a été voté et le dossier d'AMM vient d'être soumis au niveau européen.

D'autres antiviraux en association sont attendus dès 2015.

Willy ROZENBAUM précise que l'évaluation primaire d'efficacité de ces produits a été variable dans le temps. Il existe aujourd'hui un consensus pour considérer la réponse soutenue à la 12^{ème} semaine après l'arrêt du traitement (RVS 12), correspondant à l'absence de virus détectable dans le sang 12 semaines après l'arrêt du traitement, comme un marqueur de la guérison, en raison de la forte corrélation démontrée entre cette réponse et la guérison.

Albert TRINH-DUC est interpellé par l'ATUc du daclatasvir, entérinée sans discussion préalable en commission. Dans l'organisation de l'ANSM, la commission représente le dernier « pare-feu » après qu'une évaluation très spécialisée ait été réalisée. Il se dit étonné voire choqué du faible niveau de preuve de ces études. L'article du *New England Journal of medicine* a évalué l'association daclatasvir/sofosbuvir chez des patients de génotype 1,2 et 3 mais pas 4, alors qu'il semblerait que le médicament soit positionné pour le traitement de tous les génotypes. Cette étude-pilote de phase II ne vise pas réellement à démontrer l'efficacité du produit car elle n'est pas comparée aux traitements de référence et ne possède même pas de groupe contrôle. La randomisation n'est pas explicitée dans l'article, les populations sont composées de petits groupes variés, la RVS est à 12 ou 24 semaines.

Il considère qu'accorder une AMM à un médicament avec pour seul support une étude de phase II et qui n'a pas été comparé, fait injure à l'intégrité de la recherche et à la rigueur scientifique à laquelle on devrait prétendre. Les experts, l'ANSM et l'Europe vont accepter d'accorder une AMM à ce médicament avec un niveau de preuves insuffisant. Cette situation risque de créer un précédent et de permettre à d'autres laboratoires proposant des traitements avec un niveau de preuve insuffisant de prétendre à une AMM. Ces études exploratoires ne permettent pas d'apporter la certitude d'une efficacité scientifique validée pour reconnaître l'efficacité d'un médicament.

Même si elles présentent d'excellents résultats, ces études ne sont pas allées au bout de la méthodologie. L'argument de maladie orpheline, même si cette pathologie rentre dans la définition, ne peut pas tenir, dans la mesure où 450 patients ont demandé le traitement dans le cadre de l'ATUc en deux mois, les études de phase III étaient donc tout à fait réalisables mais ne seront probablement jamais menées. La seule visibilité émanera des cohortes, qui ne permettent pas de vérifier l'efficacité du résultat. Il est nécessaire d'être rigoureux dans la méthode, s'agissant de santé publique.

Willy ROZENBAUM précise que la procédure rapide et accélérée a été mise en place en raison des résultats spectaculaires obtenus. De nombreux produits sont développés et des études de phase III ont débuté, mais ne font pas partie des dossiers actuellement déposés. Les données du siméprévir et du sofosbuvir sont partielles. Les ATUc qui seront discutées aujourd'hui concernent des phases avancées de la maladie (cirrhose), alors même que les données disponibles sont limitées. Toutefois, lorsqu'on constate un résultat spectaculaire avec plus de 90 % de guérison, on ne peut éthiquement plus réaliser d'essais contre des produits de référence.

Albert TRINH-DUC estime que les résultats disponibles aujourd'hui ne lui permettent pas d'affirmer que les patients intégrés dans les études telles que Cosmos n'ont pas été triés, faute d'essais contrôlés et randomisés. Une partie des essais a été réalisée sur des populations naïves alors que les ATUc vont concerner des patients qui sont à un stade avancé de la maladie.

Willy ROZENBAUM rappelle que les ATUc permettent avant tout de répondre aux situations d'urgence. Il est demandé aujourd'hui à la commission d'évaluer la suspicion de bénéfice par rapport au risque pour les populations à qui ce produit sera proposé. On peut faire l'hypothèse que le taux de succès sera sans doute inférieur aux 90 % de succès rapportés. On peut néanmoins considérer qu'il sera meilleur que celui des traitements classiques.

Caroline SEMAILLE confirme que l'urgence thérapeutique prime. Au-delà de l'article paru dans le *New England*, l'ANSM dispose de nombreuses données. Les ATUc délivrées ici concernent des patients en situation d'urgence thérapeutique et pour lesquels il n'existe pas d'alternative mais un risque de décès.

Albert TRINH-DUC doute que l'ANSM dispose des données spécifiques pour la population définie dans l'ATUc avec ce médicament. Il craint que les industriels ne s'engouffrent dans la brèche créée par une présomption d'efficacité sur une population sans que des données solides soient disponibles.

Caroline SEMAILLE reconnaît que les données sont peu nombreuses.

Cécile DELVAL invite à distinguer les arguments qui permettent d'accorder ou non une ATUc et la manière dont les AMM sont considérées aujourd'hui. Aujourd'hui, de nouvelles approches méthodologiques telles que *l'adaptive design*, l'enregistrement « accéléré », les essais sur petits effectifs pour les maladies rares sont enregistrés dans le cadre de l'innovation, de l'urgence thérapeutique et des maladies nécessitant une mise à disposition des médicaments innovants le plus rapidement possible et de manière encadrée. L'ANSM doit veiller à la manière dont les autorisations sont accordées.

Albert TRINH-DUC rappelle que l'arrivée d'une quarantaine de produits est annoncée. Si les résultats attendus se révèlent positifs, les patients seront guéris avec le daclatasvir. Que restera-t-il aux traitements annoncés sur le marché si la plupart des patients sont guéris ?

Pierre-Yves HATRON estime qu'il ne faut pas confondre l'ATUc dans un contexte d'urgence et l'AMM.

Albert TRINH-DUC suppose que l'AMM sera accordée d'ici quelques mois, date à laquelle les résultats de phase III ne seront pas encore sortis et ne sera pas conditionnelle. Si les résultats de phase III montrent que le bénéfice espéré n'est pas à la hauteur des attentes, il n'est pas imaginable de faire marche arrière. Il convient donc de rester prudent.

Willy ROZENBAUM explique qu'à présent, les AMM sont par définition conditionnelles.

Un évaluateur de l'ANSM rappelle que les données disponibles avec daclatasvir ne se résument pas à la seule étude de phase II jointe au dossier. L'activité antivirale a été explorée dans de nombreux essais, y compris des études de phase III. Une étude de phase III menée avec l'association daclatasvir + pegIFN a notamment démontré son activité chez les patients de génotype 1 et 4. Par ailleurs, les résultats importants de l'étude ont motivé une mise à disposition accélérée de cette association.

Les recommandations européennes relatives à l'hépatite C ont validé le fait que, compte tenu des taux de réponse très élevés attendus avec ces molécules, la très mauvaise tolérance des traitements à base d'interféron, et les difficultés de design, il n'était plus approprié voire impossible de comparer des schémas sans interféron à la bithérapie pégylée ou aux trithérapies.

Même si l'étude publiée dans le *New England* n'a pas inclus de patients cirrhotiques avancés, les résultats observés dans cette étude avec l'association sofosbuvir et daclatasvir (sans interféron) vont au-delà de ceux obtenus avec les trithérapies de bocéprévir ou télaprévir en association à peg IFN et ribavirine. Compte tenu de l'urgence thérapeutique et au vu des résultats très élevés observés dans les études pilotes,

l'extrapolation des données se justifie afin de ne pas retarder l'accès aux patients qui ont le plus besoin de ces associations sans interféron. Le développement de daclatasvir a été difficile avec sofosbuvir et le laboratoire BMS n'a pas pu rapidement mettre en place d'étude de phase III. A présent que sofosbuvir a obtenu son AMM, trois études de phase III sont prévues pour daclatasvir, notamment dans des populations avec cirrhose avancée, afin d'avoir une estimation de l'efficacité réelle de ce produit dans ces populations sur des effectifs plus larges. Néanmoins, il est à noter que l'étude publiée dans le *New England* a inclus 211 patients : compte tenu des taux de réponse élevés rapportés dans chaque sous-groupe ces données peuvent être poolées et apportent un niveau de démonstration des bénéfices et des risques sur plus de 200 patients.

Elle fait part d'une évolution récente du critère principal de jugement dans les études avec évaluation de la réponse virologique soutenue à 12 semaines plutôt qu'à 24 semaines comme cela a été fait précédemment. Dans les dossiers, le taux de réponse à 24 semaines après l'arrêt sera néanmoins toujours documenté. Cette modification du critère de jugement se justifie par le fait que les rechutes quand elles surviennent sont observées presque exclusivement dans les 3 premiers mois de traitement et les laboratoires ont réalisé des études de corrélation qui confirment que la RVS 12 est un bon marqueur de la RVS 24.

Albert TRINH-DUC estime qu'un critère de substitution à 12 ou 24 semaines qui suivent l'interruption du traitement n'est pas une guérison définitive. Cela signifie que l'on ne retrouve pas le virus à différents dosages. Que se passe-t-il au-delà de 24 semaines ?

Willy ROZENBAUM explique que les données des traitements antérieurs permettent de vérifier la durabilité de la guérison, grâce à un suivi à 48 semaines et au-delà. Il est possible de déterminer si la réapparition de la maladie est liée à une réinfection ou à une rechute tardive.

Un évaluateur de l'ANSM confirme que les analyses phylogénétiques permettent cette distinction. Dans les études avec peg IFN et ribavirine, des patients ont été suivis jusqu'à 5 ans après l'arrêt du traitement. Lorsque le patient présente un ARN du VHC indétectable 24 semaines après l'arrêt du traitement, le virus reste indétectable dans 99 % des cas 5 ans après l'arrêt.

Dans les essais cliniques, les taux de réponse obtenus avec ces associations d'antiviraux sont très importants, notamment dans les populations difficiles à traiter, comme les patients répondeurs nuls à un précédent traitement. Même si on peut s'attendre à des taux de rechute plus importants dans la vraie vie par rapport à ceux rapportés dans les études pilotes, on peut anticiper néanmoins que les taux de réponse seront bien supérieurs à ceux obtenus avec les traitements de trithérapie classiques qui atteignent 30 % chez les patients répondeurs nuls voire 15 % s'ils sont cirrhotiques. Une autre avancée majeure de ces traitements concerne les patients présentant une cirrhose décompensée, pour lesquels les traitements à base d'interféron sont contre-indiqués et chez lesquels la mise à disposition d'associations d'antiviraux (sans interféron) efficaces et bien tolérées constitue une urgence thérapeutique. L'ensemble de ces éléments explique les motivations à mettre rapidement à disposition ces antiviraux dans le cadre d'accès compassionnel mais aussi plus largement au niveau européen dans le cadre de l'AMM.

Willy ROZENBAUM estime que la discussion diffère selon que l'on parle d'AMM ou d'ATU. Pour les ATUc, il y a une forte attente des associations de patients, des praticiens et des greffeurs.

Albert TRINH-DUC entend ces arguments. Il souhaiterait pouvoir leur dire que l'ANSM décide de mettre ce médicament précocement en place, en toute sécurité et avec le bénéfice attendu. On ne pourra jamais affirmer que le rapport bénéfice/risque est nettement favorable tant que les études n'auront pas été réalisées. Lorsque les laboratoires ont présenté les études afin qu'elles soient validées par l'Agence et l'Europe, les institutions auraient pu leur dire que l'urgence concernait les patients en attente de greffe, les cirrhotiques, les décompensés ou ceux souffrant d'une fibrose IV et non pas les patients naïfs. Leurs études ne correspondent pas du tout à la même population.

Willy ROZENBAUM rappelle que certaines firmes ont mené des essais sur ces populations. En situation de preuve de concept, il est compréhensible que les firmes ne se mettent pas dans une situation compliquée. Les firmes elles-mêmes ont été surprises des résultats obtenus. En ce qui concerne le rapport bénéfice/risque, il précise que les signaux sur le risque sont très faibles.

IV. Dossiers thématiques

IV.1. Demandes d'autorisation temporaire d'utilisation de cohorte (ATUc)

IV.1.a Daclatasvir

Un évaluateur de l'ANSM indique que des ATUc ont été octroyées pour le daclatasvir depuis juillet 2013 dans le contexte des situations de rechute post-transplantation. En novembre 2013, un avis favorable a été rendu au niveau européen pour une ATU compassionnelle de daclatasvir en association avec le sofosbuvir sur la base de l'étude précédemment évoquée. En décembre 2013, le laboratoire a déposé un dossier d'AMM au niveau européen et une demande d'ATUc en France. Depuis le 16 janvier 2014, date à laquelle l'AMM du sofosbuvir a été ratifiée par la Commission européenne et à laquelle a été publiée l'étude associant sofosbuvir et daclatasvir dans le *New England Journal of medicine*, l'ANSM a reçu plus de 350 demandes d'ATUc, ce qui illustre l'urgence de la mise en place d'une ATUc. Des ATUc ont été octroyées dans les situations les plus urgentes (patients inscrits sur liste de greffe ou atteints de cirrhose décompensée, en plus des patients en situation de post-transplantation). La nécessité de mettre rapidement en place une ATUc a été soulignée lors d'un point d'information à la commission du 30 janvier 2014. Un comité scientifique spécialisé temporaire (CSST) a été réuni le 14 février 2014 et l'ATUc a été notifiée le 4 mars 2014.

Le daclatasvir est le premier représentant de la classe des inhibiteurs du complexe de réplication de la protéine non structurale NS5A du VHC et possède une activité pangénotypique. Son profil cinétique intéressant permet une utilisation sans ajustement posologique en cas d'insuffisance rénale/hémodialyse et en cas d'insuffisance hépatique, y compris sévère.

Les données d'efficacité de daclatasvir associé au sofosbuvir reposent sur une étude nord-américaine de phase II menée aux Etats-Unis sur 211 patients dont 41 en échec de trithérapie par inhibiteur de protéase et qui ne présentaient pas de cirrhose histologique. La durée de traitement était de 12 ou 24 semaines, en association ou non avec la ribavirine. Les taux de réponse virologique soutenue 12 semaines après l'arrêt ont été constatés chez 91 à 98 % des patients. Il est de 98 % chez les patients infectés par le génotype I (97-98 % G1 sous-type 1a et 100 % G1 sous-type 1b) et de 91 % chez les patients infectés par les génotypes 2/3 (93 % G2 et 89 % G3). L'utilisation ou non de ribavirine n'a pas eu d'impact sur l'efficacité du traitement dans cette étude.

En termes de sécurité d'emploi, les données non cliniques n'ont pas démontré de préoccupation majeure. 6 000 patients ont été exposés au cours du développement, dont plus de 3 400 exposés à la dose recommandée de 60mg/j, tous développements confondus (daclatasvir en association avec peg IFN α /ribavirine, avec peg IFN λ /ribavirine, avec asunaprévir...). Les données de sécurité sont limitées chez les patients cirrhotiques (70 exposés à ce jour). Le profil de tolérance globale est favorable. Les effets indésirables les plus fréquents en association avec le sofosbuvir sont fatigue, céphalées, nausées, athralgies et diarrhées. 15 patients ont présenté un effet indésirable grave et aucun décès n'a été rapporté. Comme attendu, une baisse du taux d'hémoglobine s'élevant à 30 % a été observée chez les patients recevant de la ribavirine *versus* 3 % chez les patients n'en recevant pas. Un cas fatal d'insuffisance biventriculaire aiguë a été rapporté chez un patient traité par sofosbuvir et ribavirine puis sofosbuvir/daclatasvir en ATUc. Ce patient présentait de nombreux facteurs confondants. Aucun signal de toxicité cardiaque n'a été retenu à ce stade, néanmoins un message a été ajouté dans le courrier d'ATUc et dans le protocole d'utilisation de daclatasvir pour attirer la vigilance des prescripteurs et inciter à une remontée d'informations sur ce type d'effet notamment.

Dans le cadre de l'ATUc, daclatasvir est indiqué pour le traitement de patients adultes atteints d'infection virale C chronique :

- présentant une maladie à un stade avancé (avec fibrose hépatique F3/F4 ou présentant des manifestations extra-hépatiques du VHC) et pour lesquels il n'existe pas d'alternatives thérapeutiques appropriées,
- ou inscrits sur liste d'attente pour une transplantation hépatique ou rénale,
- ou qui ont subi une transplantation hépatique et présentent une récurrence de l'infection par le virus de l'hépatite C.

Albert TRINH-DUC demande si les 6 000 patients mentionnés ont été exposés au daclatasvir.

L'évaluateur de l'ANSM le confirme et précise qu'il s'agit des patients qui ont été exposés lors de toutes les phases de développement, quelle que soit la dose, en association avec peg IFN alpha / ribavirine ou peg IFN λ / ribavirine ou en association à d'autres antiviraux. Notamment deux essais menés par l'ANRS sont actuellement en cours et évaluent l'association de daclatasvir à un inhibiteur de protéase, asunaprévir, avec pegIFN/ribavirine chez des patients mono- ou co-infectés.

Albert TRINH-DUC note que dans l'indication retenue, l'association avec la ribavirine est laissée au choix du clinicien.

Caroline SEMAILLE confirme que cette association avec la ribavirine est possible dans le protocole d'utilisation.

Willy ROZENBAUM estime que la question est ouverte : le daclatasvir peut-il être utilisé avec l'IFN et la ribavirine ?

L'évaluateur de l'ANSM répond que dans le cadre de l'ATUc, le daclatasvir est bien en association avec le sofosbuvir. S'agissant de patients cirrhotiques ou sur liste d'attente de transplantation hépatique, l'IFN n'est pas recommandé. Globalement, les résultats de daclatasvir en association avec IFN et ribavirine semblent inférieurs à ceux rapportés avec la combinaison des deux antiviraux directs.

Michel BLOUR souligne le très faible impact de ce traitement sur les mutations virales, ce qui est important en termes de santé publique dans la mesure où ces mutations ont été observées avec les anciens traitements.

L'évaluateur de l'ANSM explique que sofosbuvir a une barrière à la résistance très élevée. L'intérêt d'associer ces molécules puissantes permet d'éviter l'émergence de ces résistances.

Albert TRINH-DUC demande ce que deviennent les patients traités alors qu'ils sont en phase de cirrhose décompensée. Leur taux de survie est limité par les complications inhérentes à ce type de pathologie, indépendamment de la présence du virus.

Willy ROZENBAUM explique que leur état peut s'améliorer lorsque la prise en charge médicale est efficace et adaptée. Généralement, la première décompensation est contrôlée et le patient peut revenir à un état antérieur. Il peut être inscrit sur le programme de greffe, dont les délais d'attente sont importants (1 à 2 ans). Moins d'un tiers des inscrits arrivent jusqu'à la greffe.

Pierre-Yves HATRON estime qu'il serait intéressant d'examiner si l'éradication du virus diminue le risque de transformation maligne en hépatocarcinome.

Willy ROZENBAUM répond que ce n'est pas le cas pour l'hépatite B, mais c'est apparemment le cas pour l'hépatite C. Le risque de survenue de lymphome diminue très probablement. Il est important d'éradiquer le virus avant la greffe pour éviter le rejet du greffon. Les greffés rénaux bénéficient d'immunosuppresseurs et peuvent voir leur maladie s'aggraver brutalement. Il est donc également intéressant de les traiter avant leur greffe. A ce titre, il demande pour quelle raison l'ATU n'est pas acceptée en post-greffe rénale.

L'évaluateur de l'ANSM clarifie que le comité spécialisé a évoqué les situations de pré-transplantation rénale, qui semblaient être les situations les plus urgentes, et les patients en attente de greffe rénale ont été inclus dans le cadre de l'ATU de cohorte. Par contre, la situation des patients en post-greffe rénale n'a pas spécifiquement été reprise lors de la discussion du CSST. Ces patients, s'ils sont au stade F3/F4 sans alternatives thérapeutiques, entrent dans le cadre de l'ATU de cohorte. Pour les autres patients (i.e. greffé rénal porteurs du VHC au stade de fibrose hépatique F0-F2), les demandes pourraient se gérer dans le cadre de l'ATU nominative. Si nécessaire, l'ANSM pourrait envisager une extension du périmètre de l'ATU de cohorte aux patients en situation de post-greffe rénale.

Caroline SEMAILLE indique que l'ANSM n'a pas reçu de demande en post-greffe.

Willy ROZENBAUM rappelle que la prévalence de l'hépatite C chez les greffés est importante (risques liés aux transfusions multiples, techniques de dialyse...). L'introduction d'immunosuppresseurs dans le cadre de la greffe n'arrange pas la pathologie. Il note que les seules données du dossier chez les patients infectés par un génotype 4 impliquent une association avec IFN et ribavirine et demande quelles sont les propositions de l'ANSM.

L'évaluateur de l'ANSM explique que le daclatasvir a démontré une activité *in vitro* sur le virus de génotype 4 et dans un essai clinique sur un nombre limité de patients. En termes de cinétique virale et de réponse virologique soutenue, les données sont comparables à celles obtenues chez les patients infectés par un génotype 1, permettant l'extrapolation des données de l'essai sofosbuvir + daclatasvir aux patients infectés par un génotype 4 en besoin médical urgent.

Albert TRINH-DUC considère que les données fournies ne permettent pas de répondre à la question présentée pour les patients infectés par un génotype 4 et les patients avec cirrhose décompensée. Les hypothèses ne sont pas confirmées et l'ATU est alors accordée uniquement à titre compassionnel.

Caroline SEMAILLE insiste sur l'urgence thérapeutique en jeu. L'ATUc s'adresse à des patients pour lesquels il n'existe pas d'alternative appropriée. Plusieurs centaines de demandes ont été reçues émanant de patients en bout de ligne.

Cécile DELVAL rappelle que par définition, l'ATU est un encadrement de l'usage compassionnel.

Caroline SEMAILLE ajoute qu'il permettra également de faire avancer les connaissances pour ce type de population, à travers le protocole d'utilisation et le recueil de données.

Albert TRINH-DUC demande, étant donné que 400 demandes ont été reçues en 2 mois, pour quelles raisons l'ANSM n'encourage pas les industriels à mener les études comparatives.

Caroline SEMAILLE assure que l'ANSM encourage les laboratoires à recueillir des données auprès des différentes populations (patients cirrhotiques...).

Willy ROZENBAUM ajoute que l'ATUc permet de recueillir des données de manière standardisée.

L'évaluateur de l'ANSM indique qu'une cohorte observationnelle, Cupilt mise en place par l'ANRS a pour objectif de recueillir des informations chez les patients recevant les nouveaux antiviraux en situation de post-transplantation hépatique. Il est prévu qu'une sous-cohorte de la cohorte Hépater de l'ANRS capte les patients qui recevront ces antiviraux directs dans les autres situations. En parallèle, l'ANRS monte un certain nombre d'essais dans des populations généralement plus avancées que celles proposées par les laboratoires. Gilead mène notamment une étude avec l'ANRS avec une association fixe chez des patients cirrhotiques. Une étude européenne, avec des centres en France, est également en cours sur les patients décompensés et en situation de post-transplantation. Elle confirme que le développement arrive tardivement dans les populations avancées et que l'ANSM a toujours encouragé les firmes à s'engager à mettre en place le plus rapidement possible des études dans les populations plus difficiles à traiter. Elle note néanmoins que ces études tendent à arriver de plus en plus précocement dans le développement des nouveaux antiviraux directs comparativement aux développements précédents.

Pierre-Yves HATRON rappelle que la commission s'intéresse au rapport bénéfice/risque et que, dans ce cas, les risques de ces produits sont réduits.

L'évaluateur de l'ANSM précise qu'au regard du cortège d'effets indésirables associés à l'IFN, les profils globaux de tolérance sont plus intéressants.

Willy ROZENBAUM ajoute que les inhibiteurs de protéase présentaient de nombreux effets indésirables cutanés, mais ces signaux sont rares. Il reconnaît que les données souhaitées par Albert Trinh-Duc sur un certain nombre de populations ne sont pas disponibles, ainsi que celles relatives à la durée de traitement.

L'évaluateur de l'ANSM indique que la durée de traitement proposée est celle qui a été testée dans l'essai, c'est-à-dire 24 semaines. Le choix est laissé aux prescripteurs sur l'utilisation ou non de la ribavirine. Les données accumulées tendent à montrer que la ribavirine n'est plus nécessaire, mais les données sont insuffisantes à ce stade pour statuer de façon définitive sur l'intérêt ou non de la ribavirine et celui-ci doit être évalué. A ce stade, il s'agit d'une évaluation au cas par cas.

Albert TRINH-DUC estime que, compte tenu des données, le clinicien aura des difficultés à établir le traitement.

L'évaluateur de l'ANSM s'excuse du caractère synthétique des données présentées à la commission. Les éléments importants ont été présentés : le taux de réponse élevé retrouvé dans tous les bras des études, la

durée de traitement de 24 semaines, et le fait que l'on ne peut statuer sur la nécessité d'associer de la ribavirine.

Willy ROZENBAUM ajoute que certaines données montrent que des résultats similaires peuvent être obtenus au bout de trois semaines, mais sûrement pas pour tous les patients. Par ailleurs, il existe des interactions médicamenteuses avec ce produit : des doses de 30, 60 ou 90 mg sont proposées. Le laboratoire a décidé de donner le même prix pour 30 et 60 mg. Même si la commission n'a pas pour mission de s'intéresser au prix, il est à noter que la durée du traitement est un enjeu important. Tant que l'AMM n'est pas accordée, le laboratoire fixe le prix. Si un prix différent est attribué par le CEPS, le laboratoire remboursera. Dans le cadre d'une association, le prix pourra être multiplié par deux voire trois.

Claire GUY s'interroge sur les 15 cas d'événements indésirables graves.

Un évaluateur de l'ANSM précise qu'il y a un cas de colite (1), de cancer sein (1), d'hypokaliémie (1), de psoriasis (1), de fracture (1), d'anxiété (2 cas), d'AVC (1), de gastroentérite (1), d'insuffisance rénale aiguë (1) et de surdosage (5 cas).

IV.1.b Siméprévir

Un évaluateur de l'ANSM annonce que le dossier d'AMM européen déposé en avril 2013 est en cours de finalisation. Ce produit bénéficie d'une AMM aux Etats-Unis depuis novembre 2013.

En France, une ATUc a été octroyée en octobre 2013 en France, pour le « *traitement de l'hépatite C chronique (HCC) due au virus de génotype 4, en association avec le peg-interféron alfa et la ribavirine, chez les adultes ayant une maladie hépatique compensée avec un stade de fibrose F4 (cirrhose), avec ou sans co-infection par le virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (VIH-1), en échec après traitement par interféron (pégylé ou non) avec ou sans ribavirine* ». Au 12 février 2014, 41 patients étaient inclus dans l'ATUc.

Le laboratoire a demandé une extension de l'ATUc le 24 janvier 2014. Il s'agit d'une part d'étendre à un autre schéma thérapeutique, i.e. en association à sofosbuvir (sans IFN) ; et d'autre part d'étendre la population cible afin d'y inclure les patients infectés par un génotype 1 et les patients à un stade avancé de la maladie (et non plus uniquement cirrhotiques). Cette demande est motivée par une cinquantaine de demandes d'ATUc sollicitées hors du cadre initial de l'ATUc.

Le siméprévir est un inhibiteur de la sérine protéase NS3/4A du VHC et présente une activité antivirale sur le génotype 1, de sous-type 1a ou 1b et sur le génotype 4. Il convient de noter qu'un polymorphisme Q80K impacte la réponse au siméprévir chez les patients infectés par un G1a. La prévalence de cette mutation est de 6 % chez les patients infectés par un génotype 1 en Europe (19 % chez G1a et 0,3 % chez G1b), elle n'est pas observée chez les patients infectés par un génotype 4. En présence de la mutation Q80K avant la mise sous traitement, la réponse virologique soutenue au traitement diminue d'environ 30 % chez les patients infectés par un G1a lorsque simeprevir est associé à peg IFN + ribavirine. De ce fait, dans l'AMM européenne, il est précisé que ce polymorphisme doit être recherché avant d'envisager un traitement par simeprevir + pegIFN/ribavirine chez les patients de génotype 1a et d'envisager une alternative chez ces patients ou si la recherche du polymorphisme n'est pas disponible. Il semblerait que l'impact soit moindre lorsque le siméprévir est associé au sofosbuvir mais les données sont très limitées à ce jour : les recommandations dans ce cas sont en cours de discussion au niveau européen.

En termes d'efficacité, les données d'association siméprévir + sofosbuvir reposent sur l'étude Cosmos, conduite chez les patients infectés par un génotype 1 avec des taux de RVS 12 observés chez 90 % des patients. Une première cohorte a concerné 80 répondeurs nuls sans fibrose et une deuxième cohorte 87 patients naïfs ou répondeurs nuls, avec un stade de fibrose F3/F4 (dont 41 patients cirrhotiques). L'ajout de ribavirine ou la durée de traitement (12 ou 24 semaines) n'ont pas eu d'impact sur la réponse au traitement dans cette étude, ce qui a conduit à recommander 12 semaines de durée de traitement pour cette association. L'examen des échecs virologiques montre qu'au total 6 patients ont rechuté, tous étaient infectés par un G1a. Quatre d'entre eux présentaient la mutation Q80K à l'état initial (i.e. avant la mise sous traitement), 1 ne la présentait pas, le statut du 6^{ème} étant inconnu.

L'extrapolation des données de Cosmos aux patients infectés par un génotype 4 repose sur le fait que siméprévir a démontré son activité *in vitro* sur ce génotype et *in vivo* par le biais de l'étude européenne Restore en cours dans laquelle simeprevir associé à Peg IFN + ribavirine a été évalué chez 100 patients. Les données disponibles de RVS 12 pour cette étude montrent des taux de réponse d'environ 85 % chez des patients naïfs ou rechuteurs, ce qui est comparable aux taux rapportés chez les patients de génotype 1.

Par ailleurs, sofosbuvir est pangénotypique et a démontré son activité sur le génotype 4. Cette extrapolation a été admise au niveau européen.

En termes de sécurité d'emploi, les données non cliniques n'ont pas démontré de préoccupations majeures. Environ 2 650 patients ont été exposés au cours du développement, plus de 1 000 patients VHC ont été exposés à la dose recommandées de 150mg/j pendant 12 semaines dont environ 250 patients cirrhotiques. Quelques risques particuliers ont été mis en évidence : photosensibilité, hyperbilirubinémie, rash-prurit et dyspnée. Aucun nouveau risque n'a été identifié dans le cadre de l'association simeprevir + sofosbuvir.

Le 14 février 2014, le CSST s'est déclaré favorable à l'élargissement de l'ATUc de simeprevir dans l'indication suivante : « *traitement de l'hépatite C chronique due au virus de génotypes 1b et 4, en association avec d'autres médicaments, chez les adultes ayant une maladie hépatique à un stade avancé de la maladie (avec fibrose hépatique F3/F4 ou présentant des manifestations extra-hépatiques du VHC) et pour lesquels il n'existe pas d'alternatives thérapeutiques appropriées* ». La restriction aux patients infectés par un génotype 1b a été émise compte tenu de l'impact potentiel de la mutation Q80K sur l'efficacité et au regard de sa prévalence, prenant en compte le fait que daclatasvir est une alternative dans ce cadre.

Le laboratoire a néanmoins souhaité voir l'ATUc du siméprévir élargie à tous les patients de génotype 1. Son argument pour inclure les patients G1a repose sur le fait que RVS 12 reste élevée chez ces patients (81 % dans la cohorte 1 et 94 % dans la cohorte 2) avec l'association simeprevir+sofosbuvir chez les patients de génotype 1a présentant le polymorphisme Q80K. Le laboratoire souhaite par ailleurs exclure le schéma d'association simeprevir + sofosbuvir chez les patients G4. Ainsi, seul le schéma simeprevir + PegIFN + ribavirine serait proposé chez les patients de génotype 4.

Au vu des données récentes et de la progression de la discussion européenne sur le dossier d'AMM, l'indication proposée par le CSST, avec élargissement aux patients G1a sous réserve de l'absence documentée de la mutation Q80K avant la mise sous traitement, est proposée pour avis à la commission.

Claire GUY note que les patients porteurs de Q80K présentent une RVS12 de plus de 80 % et s'étonne de leur exclusion.

L'évaluateur de l'ANSM répond qu'en effet l'inclusion de ces patients reste une possibilité. Néanmoins, dans les ATUn, l'ANSM n'a pas identifié de demande de sofosbuvir + siméprévir pour les patients G1 de sous-type 1a. Les demandent concernent plutôt sofosbuvir + daclatasvir dans cette situation. La question d'ouvrir au G1 qu'ils aient ou non le polymorphisme, ou de recommander la recherche de polymorphisme se pose.

Willy ROZENBAUM rappelle que les données *in vitro* démontrent une moins grande sensibilité des souches porteuses de la mutation. Par ailleurs, la technique permettant d'identifier la mutation Q80K n'est pas encore fiable.

Caroline SEMAILLE ajoute que la technique de recherche du polymorphisme va progresser rapidement.

Albert TRINH-DUC déduit du libellé « *en association avec d'autres médicaments* » qu'il s'agit soit de sofosbuvir ± ribavirine, soit d'IFN + ribavirine.

Caroline SEMAILLE confirme que ce libellé laisse la possibilité au clinicien de continuer à prescrire l'association initiale de l'ATUc (siméprévir + pegIFN + ribavirine).

Albert TRINH-DUC en conclut qu'en termes d'efficacité, seules des comparaisons indirectes peuvent être réalisées. Il s'interroge sur l'intérêt de proposer la stratégie comportant des effets indésirables.

Willy ROZENBAUM estime que les prescripteurs ne donneront pas l'association siméprévir + pegIFN + ribavirine notamment pour les patients infectés par un génotype de type 4. Il est attaché à la cohérence des décisions de la commission et se dit choqué d'accepter une extrapolation des résultats de l'association sofosbuvir + daclatasvir pour les patients infectés par un G4, mais de refuser une extrapolation des résultats de l'association siméprévir + sofosbuvir pour les patients infectés par un G4.

Albert TRINH-DUC salue la position du président et fait référence à la stratégie marketing du laboratoire.

Caroline SEMAILLE rappelle que l'ANSM propose de conserver cette indication dans l'ATUc pour les patients infectés par un G4, malgré la proposition de retrait du laboratoire.

Cécile DELVAL rappelle que la commission n'a pas à prendre en compte des prérogatives commerciales.

Albert TRINH-DUC demande au président, en tant que clinicien et au vu des données parcellaires à disposition, quel produit il utiliserait pour traiter les patients infectés par un G4 entre daclatasvir, sofosbuvir et siméprévir.

Willy ROZENBAUM estime que l'examen du rapport bénéfice/risque tendrait à amener à donner sofosbuvir et daclatasvir qui ne provoquent pas de photosensibilité ou de rash. Il rappelle par ailleurs l'existence d'une résistance croisée entre les inhibiteurs de protéase de première génération, qui peut amener à contre-indiquer siméprévir chez ces patients.

L'évaluateur de l'ANSM indique que cela est précisé dans la rubrique posologie du RCP, les patients « en échec » sont ceux en échec de bithérapie. Il y a également une mise en garde dans le RCP et cela figure aussi clairement dans les fiches du protocole. Dans la mesure où l'indication s'adresse aux patients « *pour lesquels il n'existe pas d'alternatives thérapeutiques appropriées* », il est difficile de préciser cette résistance croisée dans l'indication.

Albert TRINH-DUC demande pour quelle raison l'ANSM n'a pas insisté dans l'ATUc de daclatasvir sur l'association avec d'autres médicaments, comme c'est le cas pour le siméprévir.

Il est précisé qu'il s'agit d'une différence de formulation, mais dans les deux cas l'indication concerne le traitement en association à d'autres médicaments.

Albert TRINH-DUC indique qu'autant il était réticent sur le dossier daclatasvir, autant le niveau de preuve du siméprévir lui semble supérieur pour les patients infectés par un génotype 1 ou 4 en comparaison à daclatasvir. Pour quelle raison l'ANSM n'encourage-t-elle pas à s'orienter vers l'ATUc de siméprévir plutôt que d'ouvrir une ATU supplémentaire avec un autre médicament alors qu'une alternative existe ?

Cécile DELVAL rappelle que la commission est libre de recommander une ouverture aux patients infectés par un génotype 4 dans ce dossier.

Albert TRINH-DUC considère que les patients infectés par un génotype 2 ou 3 sont les parents pauvres des études, avec pourtant des taux de réponse plus intéressants. La 2^{ème} ATUc daclatasvir aurait donc pu se limiter aux patients infectés par un génotype 2 et 3 et ne pas intégrer les patients infectés par un génotype 1 et 4, pour lesquels une alternative existe.

L'évaluateur de l'ANSM indique que la démonstration du daclatasvir a été faite principalement chez les patients infectés par un G1 naïfs ou en échec aux inhibiteurs de protéase. Contrairement à daclatasvir, siméprévir n'est pas recommandé dans cette population de patients en échec aux inhibiteurs de protéase du fait du risque de résistance croisée. Afin de ne pas écarter les patients présentant une contre-indication à l'IFN et n'ayant donc pas pu recevoir de trithérapie, l'ATU compassionnelle européenne de daclatasvir ne s'est pas limitée aux patients en échec aux inhibiteurs de protéase mais a inclus tous les patients infectés par un G1. Il semble approprié de décliner la même indication de l'ATUc de daclatasvir chez tous les patients de génotype 1 au niveau national. Par ailleurs, elle précise que la comparaison de siméprévir et de daclatasvir est complexe sur la base de comparaisons indirectes et que cela sera encore vrai lorsque ces deux produits auront reçu leur AMM. Ce sont les prescripteurs qui décideront au regard des données disponibles. Des études de phase III se mettent en place sur des populations plus larges et permettront par exemple de mieux apprécier l'impact du polymorphisme Q80K et la magnitude de l'effet lorsque siméprévir est associé à d'autres antiviraux directs, en particulier chez les patients cirrhotiques.

Albert TRINH-DUC demande, à partir du moment où des éléments cliniques démontrent chez des patients cirrhotiques infectés par un G1 ou un G4 une hypothèse de significativité avec siméprévir, pour quelle raison des patients infectés par un G1 ou un G4 ont été intégrés dans la dernière ATUc de daclatasvir. Les comparaisons ne seront pas réalisables.

L'évaluateur de l'ANSM rappelle que le profil de risque est différent. Sur la base des données actuelles, il paraît difficile d'orienter les patients infectés par un G1 vers siméprévir plutôt que daclatasvir ou l'inverse, sauf pour ceux en échec aux inhibiteurs de protéase pour lesquels siméprévir n'est pas une option recommandée. Seul daclatasvir a l'indication pour les situations de post-transplantation qui concernent tous les génotypes. De même, le siméprévir semble augmenter l'exposition des patients ayant une cirrhose décompensée sévère. Les interactions médicamenteuses sont également différentes. Le choix reviendra

aux prescripteurs et se ressent dans le nombre de demandes d'ATU reçues jusqu'à présent (350 pour daclatasvir et 50 pour siméprévir).

Willy ROZENBAUM ajoute que la durée du traitement influencera également le prescripteur. Si la durée de traitement avec siméprévir peut être estimée à 3 mois, cela est moins évident pour daclatasvir.

L'évaluateur de l'ANSM confirme que les stratégies évolueront probablement lorsque ces médicaments deviendront payants. Elle précise à Willy ROZENBAUM que la prescription initiale du sofosbuvir est hospitalière à ce stade.

Caroline SEMAILLE précise que le sofosbuvir est commercialisé dans les pharmacies à usage intérieur des hôpitaux depuis fin janvier 2014, au même prix que celui proposé pour daclatasvir dans le cadre de l'ATUc.

Willy ROZENBAUM précise que l'association sofosbuvir + ribavirine ne nécessite pas d'ATU aujourd'hui.

L'évaluateur de l'ANSM confirme que cette association est une alternative thérapeutique pour les patients infectés par un G2 notamment. Ces patients seront concernés par l'ATUc de daclatasvir s'ils ne peuvent pas recevoir de ribavirine ou sont en attente de greffes ou en rechute post-transplantation.

Willy ROZENBAUM souligne la complexité de ces schémas impliquant de nouvelles molécules qui rendront les choix des prescripteurs difficiles.

Albert TRINH-DUC estime que ces choix seront fortement impactés par le pouvoir des laboratoires qui iront rencontrer les gastroentérologues de terrain qui ne seront pas nécessairement au fait de toutes les subtilités qui ont pu être abordées aujourd'hui. Les nombreuses interrogations soulevées rendront la prescription encore plus difficile, au détriment du patient. La commission a une certaine responsabilité dans cette affaire.

Willy ROZENBAUM informe la commission qu'une conférence de restitution des recommandations de la fédération française d'hépatologie est prévue en mai 2014. Il s'agira de recommandations d'experts, transitoires.

L'évaluateur de l'ANSM relit la proposition soumise au vote de la commission, à savoir l'indication recommandée par le CSST avec un élargissement aux patients infectés G1a sous réserve de l'absence documentée de la mutation Q80K avant la mise sous traitement.

Willy ROZENBAUM propose également à la commission de se positionner sur l'extension de l'association au sofosbuvir pour le génotype 4.

Caroline SEMAILLE demande si la commission souhaite se positionner sur la recherche de polymorphisme et l'exclusion en cas de présence de la mutation Q80K.

Willy ROZENBAUM estime que ce positionnement semble clair dans un environnement relativement flou.

Un évaluateur de l'ANSM précise que la recherche de cette mutation ne peut pas se faire partout, ce qui rend difficile d'imposer la réalisation de cette recherche.

L'évaluateur de l'ANSM propose de préciser « *chez les patients infectés par un G1a pour lesquels l'absence documentée de la mutation Q80K* », ce qui signifie que si cette recherche n'a pas pu être réalisée, ces patients sont exclus.

Willy ROZENBAUM rappelle qu'un prélèvement peut être envoyé à un laboratoire de référence. Il existe une alternative thérapeutique : les cliniciens s'orienteront probablement d'abord vers sofosbuvir + daclatasvir.

Un évaluateur de l'ANSM estime qu'en présence de cette alternative thérapeutique, il n'est alors pas nécessaire d'évoquer cette problématique.

Caroline SEMAILLE souligne que l'avantage porte sur la durée de traitement (3 mois *versus* 6 mois).

Willy ROZENBAUM invite la commission à se prononcer sur l'élargissement du cadre de l'ATU de cohorte de simeprevir dans l'indication suivante :

« Simeprevir, utilisé dans le cadre de l'ATU de cohorte, est indiqué dans le traitement de l'hépatite C chronique (HCC) due au virus de génotype 1 et 4, en association avec d'autres médicaments, chez les

adultes ayant une maladie hépatique à un stade avancé (avec fibrose hépatique F3/F4 ou présentant des manifestations extra-hépatiques du VHC) et pour lesquels il n'existe pas d'alternatives thérapeutiques appropriées ».

Chez les patients infectés par un génotype 1a, l'utilisation du siméprévir est conditionnée à l'absence documentée du polymorphisme Q80K avant la mise sous traitement.

Willy ROZENBAUM invite tout d'abord la commission à se prononcer sur la possibilité d'indiquer, dans le cadre de l'ATU de cohorte, l'association de siméprévir et sofosbuvir aux patients infectés par un génotype 1, conditionnée à l'absence documentée du polymorphisme Q80K chez les patients infectés par un génotype 1a.

Pour (7 voix) : Gwenaëlle ALLAIN-VEYRAC, Michel BLOUR, Claire GUY, Pierre-Yves HATRON, Willy ROZENBAUM, Martine TEBACHER ALT, Stéphane TELLEZ

Abstentions (2 voix) : Jean-Benoît CHENIQUE, Albert TRINH-DUC.

La Commission, à la majorité des votants, est favorable à la proposition.

Willy ROZENBAUM invite à présent la Commission à se prononcer sur la possibilité d'indiquer, dans le cadre de l'ATU de cohorte, l'association de siméprévir et sofosbuvir pour les patients infectés par un génotype 4.

Pour (8 voix) : Gwenaëlle ALLAIN-VEYRAC, Michel BLOUR, Jean-Benoît CHENIQUE, Claire GUY, Pierre-Yves HATRON, Willy ROZENBAUM, Martine TEBACHER ALT, Stéphane TELLEZ

Abstention (1 voix) : Albert TRINH-DUC.

La Commission, à la majorité des votants, est favorable à la proposition.

IV.1.c Sirturo (bedaquiline)

Caroline SEMAILLE indique que le TMC 207 ou bédaquiline (Sirturo®) 100 mg, est destiné au traitement de la tuberculose pulmonaire multirésistante. On distingue la tuberculose multirésistante à la rifampicine et à l'isoniazide, la tuberculose XDR résistante aux fluoroquinolones et à au moins l'un des 3 antituberculeux injectables de 2^e ligne et un stade intermédiaire la tuberculose au stade pré-XDR résistante aux fluoroquinolones ou à un des 3 antituberculeux injectables de 2^e ligne. En France, on observe une augmentation de toutes les formes de tuberculose pulmonaire multirésistante. La bédaquiline était jusqu'à présent accessible en France via une ATU depuis mars 2011 pour traiter les tuberculoses multirésistantes à la rifampicine et à l'isoniazide ou à un antibiotique de seconde ligne. Une centaine de patients, essentiellement originaires d'Europe de l'Est, ont bénéficié de cette ATU (bilan au 6 mars 2014).

La bédaquiline (Sirturo®) bénéficie d'une AMM européenne depuis le 5 mars 2014 et d'un statut de médicament orphelin depuis 2005. Elle est indiquée dans le cadre d'une association appropriée avec d'autres médicaments dans le traitement de la TB-MDR chez les patients adultes, lorsque l'utilisation d'un autre schéma thérapeutique efficace est impossible pour des raisons de résistance ou d'intolérance. Le conditionnement proposé est un flacon de 188 comprimés pour 6 mois de traitement, ce qui pose un problème de conditionnement en France pour basculer de l'ATU à l'AMM. En effet, le conditionnement du médicament dans le cadre de l'ATU est une plaquette de 28 comprimés (correspondant à la délivrance d'un mois de traitement).

Pour l'AMM, la firme a accepté de proposer un autre conditionnement d'ici la fin de l'année. Ce produit exige un suivi particulier des patients, en termes d'observance, tolérance et réponse au traitement, un conditionnement de 6 mois n'est donc pas acceptable par la France, tant sur le plan individuel que de la santé publique. De plus, sur le plan réglementaire, les pharmaciens ne peuvent pas délivrer de quantités supérieures à un mois de traitement et le déconditionnement par les pharmacies hospitalières semble difficile.

Pour ces raisons, l'ANSM a instruit en urgence une ATUc avant la notification de l'AMM, afin de poursuivre l'utilisation de plaquettes de 28 comprimés dans l'attente d'un nouveau conditionnement que doit proposer le laboratoire.

Martine TEBACHER ALT signale que lorsque les patients partent à l'étranger pendant plusieurs mois, le traitement peut leur être prescrit sur cette période, à condition de passer devant un médecin de la CPAM.

Caroline SEMAILLE souligne la nécessité d'un suivi encadré et régulier à la fois de la pathologie et de la tolérance de ce produit (ECG réguliers, surveillance des transaminases).

Willy ROZENBAUM rappelle que ces patients sont hospitalisés en structure spécifique pendant plusieurs mois. Cette ATUc est essentiellement liée à des contraintes administratives. Il demande pour quelle raison le conditionnement de 6 mois a été mis en place.

Caroline SEMAILLE explique, selon le laboratoire, qu'il s'agit du conditionnement souhaité par l'OMS et les ONG, puisque la demande de ces produits existe principalement en Europe centrale et de l'Est. Il n'est pas adapté à la réglementation française.

IV.1.d Kétoconazole

Céline DRUET indique qu'il s'agit d'une demande d'ATUc déposée pour le kétoconazole 200 mg en comprimés, utilisé dans le syndrome de Cushing, ensemble des manifestations cliniques induites par un hypercortisolisme.

L'ACTH sécrétée par l'hypophyse stimule la sécrétion de glucocorticoïdes avec un rétrocontrôle négatif. On distingue d'une part le syndrome de Cushing ACTH dépendant (85 % des cas) avec tumeurs endocrines non hypophysaires et sécrétion ectopique d'ACTH et d'autre part le syndrome de Cushing ACTH indépendant (15 % des cas) avec hyperplasie surrénalienne, adénome cortico-surrénalien et le cortico-surrénalome. Les signes cliniques sont nombreux et d'expression variable, avec notamment l'obésité et la surcharge facio-tronculaire, une peau fine et fragile avec des vergetures pourpres, et des conséquences telles que l'hypertension, l'hypokaliémie ou encore l'intolérance au glucose.

Le traitement du syndrome de Cushing est la chirurgie en première intention. La radiothérapie ou la chimiothérapie peuvent être envisagées selon l'étiologie du syndrome de Cushing. Enfin les traitements médicamenteux peuvent être utilisés en préparation à la chirurgie ou lorsque celle-ci n'est pas envisageable. Parmi ces traitements, on distingue les inhibiteurs de la biosynthèse du cortisol (kétoconazole, mitotane, métyrapone et étomidate), les substances agissant sur la sécrétion d'ACTH (analogues dopaminergiques et pasiréotide) et enfin les substances agissant de manière périphérique (mifépristone). Seuls trois de ces traitements possèdent une AMM dans le syndrome de Cushing : mitotane (corticosurrénalome), métyrapone (Cushing ACTH indépendant) et pasiréotide (maladie de Cushing).

Une AMM a été octroyée au Nizoral® (kétoconazole) pour le traitement des infections mycosiques systémiques en 1982. Depuis 20 ans, il est utilisé dans le traitement du syndrome de Cushing hors-AMM. Le laboratoire n'a jamais déposé d'extension d'indication. En juin 2011, l'AMM du Nizoral® a été suspendue en France et une réévaluation du rapport bénéfice/risque du kétoconazole s'est engagée au niveau européen dans l'indication antifongique. En juillet 2013, l'AMM des spécialités contenant du kétoconazole a été suspendue au niveau européen, en raison d'une hépatotoxicité plus fréquente et plus sévère que les autres antifongiques azolés disponibles.

Dans ce cadre, HRA Pharma a déposé une demande d'ATUc pour le kétoconazole 200 mg en comprimés dans l'indication « *syndrome de Cushing en l'absence d'alternative thérapeutique appropriée* ». Depuis juillet 2013, près de 300 patients ont bénéficié du traitement dans le cadre de l'ATUn en 2013 (500 demandes). Le kétoconazole a obtenu le statut de médicament orphelin en 2012.

Le kétoconazole peut être utilisé dans la maladie de Cushing en alternative au pasiréotide (taux de réponse de 25 à 30 %, mauvaise tolérance) et dans le syndrome de Cushing ACTH indépendant en alternative à la métyrapone (taux de réponse de 60 à 80 %, tolérance modérée).

La majorité des études d'efficacité étaient observationnelles rétrospectives, incluant 800 patients. Le kétoconazole était utilisé seul ou en association. En moyenne, chez 50 % de patients ayant reçu du kétoconazole, une normalisation du taux de cortisol plasmatique et du taux du cortisol libre urinaire ont été observés. Les posologies, identiques à celles demandées dans l'ATUc, allaient de 200 à 1 200 mg/jour.

L'étude française Fresco publiée en 2014 incluait 200 patients atteints de la maladie de Cushing partagés en 2 groupes. Suite au traitement, parmi les 40 patients traités en préparation à la chirurgie, 49 % présentaient un taux de cortisol libre urinaire normal et 42 % ont vu leurs signes cliniques s'améliorer. Parmi les patients traités dans le 2^e groupe, pour lesquels le ketoconazole était donné en 1^{ère} ou 2^{ème} intention, avec des durées de traitement plus longues (en moyenne 25 mois), 49 % ont atteint un taux de cortisol libre urinaire normal et chez 55 % une amélioration des signes cliniques était observée.

Concernant les données de sécurité, les durées de traitement vont de quelques jours à 13 ans. Les effets indésirables les plus rapportés sont l'hépatotoxicité, une insuffisance surrénalienne, des effets indésirables

liés à des interactions médicamenteuses en cas d'association à des inhibiteurs du CYP3A, un allongement de l'espace QT pouvant être lié à des interactions médicamenteuses. Des effets indésirables gastro-intestinaux, prurit et rash, céphalées et vertiges étaient également rapportés. Ces effets indésirables existaient déjà dans l'indication antifongique du médicament.

Dans l'étude Fresco, 14 % des patients ont présenté une augmentation des enzymes hépatiques inférieure à 5N, 3 % supérieure à 5N et aucune hépatite fatale n'a été rapportée. Le traitement a été arrêté chez la moitié de ces patients et la dose diminuée dans l'autre moitié. Dans tous les cas, les enzymes hépatiques sont revenues à un taux normal en 2 à 4 semaines.

La surveillance de la fonction hépatique est ainsi nécessaire. Elle repose sur le dosage des ASAT/ALAT, phosphatases alcaline, gamma GT et bilirubine totale. Avant instauration du traitement, si le taux d'ASAT/ALAT est supérieur à 2N, le traitement ne sera pas initié. Après instauration du traitement, des dosages hebdomadaires pendant le 1^{er} mois puis tous les mois seront effectués. Si l'augmentation des ASAT/ALAT est inférieure à 3N, la surveillance sera renforcée et la dose diminuée. Si l'augmentation des ASAT/ALAT est supérieure à 3N, le traitement sera arrêté. La surveillance de la fonction surrénalienne repose sur un dosage régulier du cortisol plasmatique et/ou sérique et/ou salivaire quelques jours après l'instauration du traitement, puis tous les 3 à 6 mois une fois que la dose efficace a été trouvée.

Ce médicament est réservé à la prescription hospitalière par les médecins spécialisés en endocrinologie, diabétologie et maladies métaboliques ou en médecine interne. La délivrance est réservée aux pharmaciens exerçant dans un établissement de santé public ou privé.

La prise en charge du syndrome de Cushing a été discutée lors d'un groupe de travail ad-hoc, qui a considéré unanimement que le kétoconazole avait sa place dans l'arsenal thérapeutique du traitement du syndrome de Cushing. L'avis de la commission est aujourd'hui requis sur l'utilisation du ketoconazole HRA Pharma 200 mg comprimé dans le cadre d'une ATUc pour le traitement du syndrome de Cushing en l'absence d'alternative thérapeutique appropriée.

Albert TRINH-DUC note que l'étude observationnelle publiée en 2014 n'a pas été menée *versus* placebo, ni comparée aux traitements actuellement disponibles sur le marché. Elle a été menée auprès de patients atteints de la maladie de Cushing et présentant des adénomes hypophysaires. Il s'étonne que l'indication « syndrome de Cushing » soit laissée alors que les maigres niveaux de preuves ne concernent que la maladie de Cushing.

Céline DRUET mentionne des travaux dans lesquels le kétoconazole a été étudié dans d'autres indications. L'efficacité est de 50 % quelle que soit l'indication.

Albert TRINH-DUC demande quelle est la définition d'un médicament orphelin, dans la mesure où d'autres médicaments possèdent une AMM pour cette indication. Si les médicaments de 1^{ère} à 3^{ème} ligne ne sont pas efficaces, le 4^{ème} est-il considéré comme orphelin ?

Un évaluateur de l'ANSM rappelle les quatre critères définis par le COMP (comité européen en charge des médicaments orphelins) qu'un médicament doit remplir pour obtenir le statut de médicament orphelin (non obligatoire) :

- La maladie doit affecter moins de 5 patients pour 10 000 en Europe,
- La maladie doit être grave et invalidante,
- Il existe une plausibilité médicale du médicament dans l'indication visée,
- Le médicament doit apporter un bénéfice significatif (*significant benefit*) c'est à dire que même si des médicaments existent déjà dans la pathologie, ce nouveau médicament doit apporter un plus en termes d'efficacité, de sécurité ou de qualité de vie pour les patients.

Cette désignation peut se faire à tout moment avant le dépôt de la demande d'AMM. Ce statut permet de bénéficier d'incitations financières (notamment exclusivité de marché). L'objectif du règlement orphelin est d'inciter au développement de médicaments pour les maladies rares qui ne bénéficient pas de traitement. Depuis une quinzaine d'années, près de 80 médicaments ont ainsi pu obtenir une AMM avec le statut de médicament orphelin.

Albert TRINH-DUC demande, dans les 85 % de patients dont le Cushing est ACTH dépendant, quel est le taux d'interventions chirurgicales.

Céline DRUET indique qu'il s'agit dans 80 % des cas d'une maladie de Cushing. Le taux de patients inopérables ou récidivants est assez important.

Claire GUY regrette le caractère succinct du RCP, notamment sur les interactions médicamenteuses et l'absence de référence aux cytochromes, 3 et 4 en particulier. Une explication supplémentaire destinée aux médecins est nécessaire (mécanismes...), indépendamment des effets secondaires également mal signalés. Le groupe chargé des interactions médicamenteuses de l'Agence pourrait rédiger ces explications.

Michel BOUR rappelle l'existence d'un référentiel sur les interactions médicamenteuses à l'ANSM.

Céline DRUET indique que les interactions ont été établies à partir du thesaurus par le groupe interactions médicamenteuses de l'Agence, mais reconnaît qu'elles peuvent être clarifiées.

Michel BOUR suggère de préciser dans le RCP la signification du terme « N ». S'il est intéressant de disposer d'une valeur basale des transaminases dans les hépatites cytolytiques, pourquoi contre-indiquer l'utilisation du produit si la valeur est à 2N, c'est une perte de chance pour les patients souffrant d'une hépatopathie chronique et présentant un Cushing ? Les transaminases sont dosées toutes les semaines pendant le 1^{er} mois puis chaque mois : il est facile de monter à 3N, notamment dans le cadre de l'hépatotoxicité transitoire et dose dépendante en début de traitement. Si les patients présentent des transaminases à 3N ou 4N dont la cause peut être déterminée, il considère que le kétoconazole peut leur être proposé.

Pierre-Yves HATRON ajoute que ces patients sont fréquemment diabétiques et en surpoids.

Céline DRUET considère que le laboratoire propose 2N pour être prudent. L'ANSM peut lui proposer de modérer cette limitation et indiquer qu'il est possible d'utiliser le kétoconazole au-delà de 2N si la cause est connue.

Michel BOUR estime par ailleurs que la limite de 3N ne lui semble pas acceptable. La référence habituelle est celle des antituberculeux, pour lesquels la limite est fixée à 5N.

Pierre-Yves HATRON ajoute que la limite est généralement de 5N pour les médicaments hépatotoxiques.

Joseph EMMERICH prend note des remarques de Michel Biour sur les limites liées aux transaminases et indique que l'ANSM peut élargir la surveillance et le proposer au laboratoire. Le laboratoire a toujours refusé de faire une demande d'indication du kétoconazole dans la maladie de Cushing. Le CHMP était très concerné par le risque d'être confronté à une rupture de stock de kétoconazole pour les patients souffrant de la maladie de Cushing et pour lesquels les autres thérapeutiques ne fonctionnent plus.

Willy ROZENBAUM interroge les pharmacovigilants sur les modalités d'apparition de l'hépatotoxicité liée au kétoconazole et leur demande si l'ETP (éducation thérapeutique du patient) a du sens dans la surveillance.

Michel BOUR distingue une hépatotoxicité dose-dépendante et transitoire qui survient en tout début de traitement et qui s'améliore spontanément ou en diminuant la dose et une hépatotoxicité non dose-dépendante de type cytolytique et potentiellement grave, survenant au cours des premiers mois de traitement et qui impose l'arrêt du kétoconazole le plus rapidement possible. Plus rarement l'atteinte est de type cholestatique. Enfin le kétoconazole peut être responsable de cirrhose en cas de traitement prolongé. Une ETP pourrait retarder le diagnostic d'atteinte hépatique dans certaines situations.

Albert TRINH-DUC demande quelle est la différence entre le nombre de patients traités par ATUn et le nombre d'ATUn délivrées.

Un évaluateur de l'ANSM explique que le nombre d'ATUn délivrées représente le nombre de fois où l'Agence l'a autorisée. En général, l'Agence accorde des ATU de 6 mois, ce qui représente sur un an deux ATUn pour un seul patient. Il peut aussi y avoir des arrêts ou des changements de traitement chez les patients.

Céline DRUET ajoute que le médicament peut également être utilisé en pré-chirurgical, pour une durée limitée.

Albert TRINH-DUC en déduit qu'en pré-chirurgical, le patient n'entre pas dans l'ATUc. En effet, l'ATUc concerne les patients pour lesquels la chirurgie n'est pas recommandée car on lit dans l'indication « *syndrome de cushing en l'absence d'alternative thérapeutique appropriée* ».

Céline DRUET répond que le kétoconazole peut être prescrit avant ou après chirurgie, faute de thérapeutique appropriée.

Joseph EMMERICH explique qu'au moment où la prescription est faite, le patient peut être éligible à la chirurgie mais pas au pasiréotide ou aux autres traitements, et se voit prescrire du kétoconazole avant la chirurgie.

Willy ROZENBAUM demande à Michel Biour de formuler la phrase relative aux limites des transaminases.

Michel BIOUS explique que dans les prérequis, les transaminases doivent être inférieures ou égales à 2N pour démarrer le traitement. Toutefois certains patients ont des transaminases à 3N ou 4N, notamment dans le cas des hépatopathies chroniques. Si la cause de l'hépatopathie est connue, ces patients pourraient être traités par kétoconazole. Les transaminases doivent être surveillées, avec un arrêt automatique du traitement au-delà de 5N (plutôt que 3N), comme pour les antituberculeux.

Pierre-Yves HATRON suggère d'ajouter une contre-indication en cas d'atteinte hépatique grave du type cirrhose.

Willy ROZENBAUM propose à la commission de voter sur l'utilisation du ketoconazole HRA Pharma 200 mg comprimé dans le cadre d'une ATUc dans le traitement du syndrome de Cushing en l'absence d'alternative thérapeutique appropriée, en tenant compte de la remarque sur les transaminases.

Tant que le kétoconazole n'a pas reçu son AMM, Albert TRINH-DUC souhaiterait que soit précisée la situation où le patient a une prescription en pré-chirurgical ou lorsqu'il est en dernière ligne après les autres thérapeutiques.

Céline DRUET indique que l'intitulé précise bien « *en l'absence d'alternative thérapeutique appropriée* ». Avant la chirurgie, il est nécessaire de réguler le cortisol avant la chirurgie.

Albert TRINH-DUC estime que selon lui, la chirurgie est une alternative.

Joseph EMMERICH propose alors d'écrire « *en l'absence d'alternative médicamenteuse appropriée* ».

Willy ROZENBAUM propose donc de voter sur « *l'utilisation du ketoconazole HRA Pharma 200 mg comprimé dans le cadre d'une ATUc dans le traitement du syndrome de Cushing en l'absence d'alternative médicamenteuse appropriée* ».

Pour (9 voix) : Gwenaëlle ALLAIN-VEYRAC, Michel BIOUS, Jean-Benoît CHENIQUE, Claire GUY, Pierre-Yves HATRON, Willy ROZENBAUM, Martine TEBACHER ALT, Stéphane TELLEZ, Albert TRINH-DUC
La Commission, à l'unanimité des votants, est favorable à la proposition.

Albert TRINH-DUC demande, dans le cadre de l'ATUc, si la demande précise les traitements déjà prescrits aux patients.

L'évaluateur de l'ANSM confirme que l'histoire clinique du patient est demandée pour les ATUc et les ATUn. Ce n'est qu'après accord pour une inclusion dans l'ATUc que le pharmacien peut dispenser le médicament.

Michel BIOUS ajoute qu'un suivi est réalisé par les centres régionaux de pharmacovigilance.

Les documents de présentation de l'ATU de cohorte de Masiviera (masitinib) contenant une erreur, le dossier a été reprogrammé pour avis à la séance du 10 avril 2014.

IV.2. Recommandations temporaires d'utilisation de médicaments (RTU)

IV.2.a Vaccination chez les patients immunodéprimés

Un évaluateur de l'ANSM indique que le Haut Conseil de la Santé Publique a émis le 12 juillet 2012 des recommandations de vaccination pour les différentes populations de patients immunodéprimés, préconisant l'utilisation hors AMM de certains vaccins pour la vaccination des personnes immunodéprimées ou aspléniques telles que les adultes ayant bénéficié d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH), les patients aspléniques ou splénectomisés et les patients atteints d'un déficit de l'immunité inné (déficit en complément). Les vaccins concernés par cette RTU sont habituellement utilisés en pédiatrie pour la prévention de la diphtérie, du tétanos, de la coqueluche, de la poliomyélite, de l'hépatite B et de l'infection à *Haemophilus* de type B. Il existe des vaccins développés contre ces maladies qui sont réservés à l'adulte et qui contiennent une quantité d'antigènes moindre que celle présente dans les vaccins pédiatriques. Différents vaccins mono, tétra, penta ou hexa-valents sont concernés.

Willy ROZENBAUM note que les vaccins antipneumococciques (Prévenar 13) n'ont pas l'AMM chez l'adulte et ne figurent pas dans la liste, alors qu'il est préconisé.

L'évaluateur de l'ANSM confirme que Prévenar 13, qui a d'abord disposé d'une AMM chez l'enfant, a ensuite obtenu une AMM chez l'adulte de plus de 50 ans puis chez les 6-18 ans et enfin les 18-49 ans. Son indication couvre désormais toutes les tranches d'âge. Il n'est pas remboursé entre 18 et 50 ans car le HCSP n'a pas fait de recommandation sur ces tranches d'âges en dehors des immunodéprimés. Son utilisation chez les patients atteints de VIH, et les patients greffés avec des cellules souches hématopoïétiques est en cours d'examen à l'EMA.

Chez les adultes ayant bénéficié d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques, il est recommandé d'utiliser des vaccins disposant d'une AMM en pédiatrie pour la diphtérie et la coqueluche (avec une dose complète d'antigènes). Il est recommandé de reprendre une primovaccination 6 à 12 mois après la greffe, avec trois doses à un mois d'intervalle et une dose de rappel 18 à 24 mois en post-greffe. Pour les vaccins méningococciques monovalents, le HCSP recommande deux doses (une dose supplémentaire par rapport à l'AMM actuelle).

Pour les patients aspléniques ou splénectomisés, une dose d'ACT-HIB (*Haemophilus influenzae*) est préconisée au moins deux semaines avant l'intervention programmée. Si la splénectomie est réalisée d'urgence, il est recommandé d'administrer le vaccin sans délai avant la fin de l'hospitalisation.

Les conditions de prescription et de délivrance proposées dans le cadre de la RTU sont une prescription des vaccins réservée au médecin qui prendra en charge le suivi des patients ayant bénéficié d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) ou avec un déficit de l'immunité innée (déficit en complément) et une prescription sans restriction pour les patients aspléniques ou splénectomisés.

Willy ROZENBAUM estime que l'on peut s'interroger sur l'intérêt de ce type de vaccination sur ce groupe de patients. Dans le dossier relatif au pneumocoque, même avec le vaccin conjugué, les données d'efficacité dans ce type de population sont douteuses. Rien ne permet d'affirmer que le Pneumo 13 a un effet protecteur, même dans les essais cliniques. Concernant l'hépatite B, une moindre efficacité ne signifie pas une absence d'efficacité. L'efficacité du vaccin contre l'*Haemophilus* n'est pas non plus évidente sur ces populations. Il ne s'agit pas de contredire les travaux du HCSP.

L'évaluateur de l'ANSM indique que les arguments figurent dans le rapport transmis et découlent de la bibliographie réalisée par le groupe de travail du HCSP.

Jean-Benoît CHENIQUE s'étonne de la disparition du ROR de la liste.

L'évaluateur de l'ANSM explique qu'en général, les vaccins vivants atténués sont contre-indiqués chez les immunodéprimés. Le rapport décrit quelques situations particulières.

Martine TEBACHER ALT s'interroge sur le délai de vaccination du groupe de patients concernés par une greffe de cellules souches, fixé à 6 mois, qui paraît trop précoce. En effet, le rapport du HCSP fait état d'un délai de 6 à 12 mois.

Willy ROZENBAUM confirme qu'il est difficile de définir une date précise dans un contexte de greffe.

L'évaluateur de l'ANSM précise que le dossier fait bien état de « 3 doses à un mois d'intervalle, 6 à 12 mois post-greffe ».

Willy ROZENBAUM demande pour quelle raison la prescription de vaccination est restreinte dans le cas des patients immunodéprimés autres que splénectomisés.

L'évaluateur de l'ANSM indique que cette restriction fait justement partie des questions posées à la commission. La non-restriction peut permettre d'augmenter la couverture vaccinale.

Pierre-Yves HATRON note que les patients sous biothérapie immunosuppressive n'apparaissent pas dans le rapport.

L'évaluateur de l'ANSM le confirme, car ils ne sont pas concernés par une situation hors AMM. Le rapport ne reprend que les situations hors AMM. Le protocole de suivi proposé prévoit une fiche d'initiation listant l'ensemble des vaccins, ce qui permet aux médecins de cocher le vaccin administré. Dans la fiche d'initiation relative aux greffes, les diagnostics initiaux ayant conduit à la greffe ont été listés. Le protocole prévoit également une fiche de suivi.

Michel BOUR rappelle que la problématique du rapport bénéfice/risque se pose, dans la mesure où le potentiel de risque de certaines vaccinations est connu. Il suppose que le suivi sera réalisé par l'industriel et demande s'il est prévu d'impliquer un centre de pharmacovigilance. Il demande également si ces patients sont suivis dans une cohorte, un registre...

L'évaluateur de l'ANSM confirme qu'un centre de pharmacovigilance est impliqué.

Un évaluateur de l'ANSM indique qu'un CRPV en charge du suivi national est en cours de nomination. Compte tenu du grand nombre de greffés, l'ANSM a demandé aux laboratoires de mettre en place un portail électronique qui fera office de registre. La commission sera informée de l'évolution de cette demande, qui n'a pas reçu d'objection de la part des laboratoires.

L'évaluateur de l'ANSM indique qu'une question relative à l'apparition d'un effet indésirable depuis la dernière visite du patient sera ajoutée dans la fiche de suivi. Après la visite d'administration du vaccin, une visite est prévue un mois après la 3^{ème} dose.

L'évaluateur de l'ANSM ajoute que le portail intégrera la fiche de déclaration d'effet indésirable.

Willy ROZENBAUM demande si une séquence des différents vaccins est prévue. Dans le cas contraire, il sera difficile d'analyser les effets indésirables.

L'évaluateur de l'ANSM reconnaît le manque de clarté relatif à la séquence vaccinale. Des précisions seront apportées.

Michel BOUR estime que si l'effet indésirable apparaît à la suite de l'injection d'un vaccin pentavalent, c'est ce dernier qui est impliqué.

L'évaluateur de l'ANSM demande aux membres de la commission leur opinion sur les conditions de prescription proposées.

Cécile DELVAL distingue la personne qui vaccine de celle qui suit.

Willy ROZENBAUM estime qu'il s'agit généralement de la même personne.

Cécile DELVAL rappelle qu'il est nécessaire de se placer dans les meilleures conditions pour recueillir le suivi des effets indésirables sur le portail.

L'évaluateur de l'ANSM fait observer que dans le cadre d'une AMM, un effet indésirable peut être observé par un professionnel de santé autre que le prescripteur.

Willy ROZENBAUM rappelle que les médecins de ville déclarent moins que les médecins hospitaliers.

Michel BIOUS indique que les patients se font fréquemment vacciner dans les centres de santé. Ils ne revoient pas nécessairement le même praticien lorsqu'ils reviennent quelques jours plus tard.

Un évaluateur de l'ANSM assure que la situation est la même à l'hôpital.

Willy ROZENBAUM suppose que les patients greffés sont plus probablement suivis par les services d'hématologie.

Pierre-Yves HATRON rappelle que fréquemment, le spécialiste recommande une vaccination faite par le médecin généraliste.

Albert TRINH-DUC estime que la population est large et les intervenants nombreux. La notification sera compliquée et il ne sait pas qui se chargera du remplissage et du suivi des rapports.

L'évaluateur de l'ANSM donne lecture de la première question posée à la commission par l'ANSM : « *La commission est-elle favorable à l'utilisation des vaccins INFANRIX TETRA®, TETRAVAC-ACELLULAIRE®, INFANRIX QUINTA® / PENTAVAC®, INFANRIX HEXA®, ACT-HIB®, MENINGITEC®, MENJUGATEKIT®, NEISVAC®, dans le cadre d'une recommandation temporaire d'utilisation (RTU) pour la vaccination des adultes ayant bénéficié d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH), les patients aspléniques ou splénectomisés et les patients avec un déficit de l'immunité innée (déficit en complément), selon le protocole de suivi tel que proposé ?* »

Willy ROZENBAUM doute que les laboratoires déposent des dossiers d'AMM dans ces indications spécifiques. Que se passera-t-il alors dans 3 ans ?

Un évaluateur de l'ANSM ne peut pas apporter de réponse. La mise en place de la RTU pourrait inciter certains laboratoires à aller plus loin, mais aujourd'hui les textes ne permettent pas d'imposer à un laboratoire de déposer une extension d'indication à l'AMM.

Pour (4 voix) : Gwenaëlle ALLAIN-VEYRAC, Michel BIOUS, Pierre-Yves HATRON, Martine TEBACHER ALT,

Contre (1 voix) : Albert TRINH-DUC

Abstention (4 voix) : Jean-Benoît CHENIQUE, Claire GUY, Willy ROZENBAUM et Stéphane TELLEZ

La commission émet un avis d'abstention à la majorité des votants sur la proposition, la voix du Président étant prépondérante en cas d'égalité.

Willy ROZENBAUM propose à la commission de se prononcer sur la deuxième question : « *Les conditions de prescription et de délivrance proposées répondent-elles à l'utilisation de ces vaccins dans les populations concernées ?* ».

Albert TRINH-DUC en déduit que si le choix est de conserver la restriction de prescription, cela signifie que la série de vaccinations est assurée par la même équipe médicale.

Willy ROZENBAUM confirme que c'est ce qui risque de se passer dans la majorité des cas. Il propose à la commission de voter sur le fait de ne pas imposer de restriction, quel que soit le type de patient.

Pour (3 voix) : Claire GUY, Pierre-Yves HATRON et Willy ROZENBAUM

Contre (4 voix) : Gwenaëlle ALLAIN-VEYRAC, Martine TEBACHER ALT, Jean-Benoît CHENIQUE et Stéphane TELLEZ

Abstention (2 voix) : Michel BIOUS et Albert TRINH-DUC

La commission émet un avis défavorable.

La séance est levée à 17 heures 12. La prochaine séance est prévue le 10 avril 2013.