

Secrétariat des Commissions

Commission évaluation initiale du
rapport entre les bénéfices et les
risques des produits de santé N°7

Compte-rendu de la réunion du 30 janvier 2014

PARTICIPANTS

Membres de la Commission :

Nicolas ALBIN
Gwenaëlle ALLAIN-VEYRAC
Jean-Benoît CHENIQUE
Isabelle DEBRIX
Christophe DUGUET
Christian FLAISSIER (départ à 16 heures)
Claire GUY
Pierre-Yves HATRON (arrive à 15 heures)
Willy ROZENBAUM
Martine TEBACHER ALT
Stéphane TELLEZ
Albert TRINH-DUC (départ à 16 heures 30)

Excusés :

Michel BIOUS
Hélène POLLARD

Participants de l'ANSM :

Dominique MARANINCHI, directeur général de l'ANSM (matinée)

Benjamin BURRUS, Direction des médicaments en neurologie, psychiatrie, antalgie, rhumatologie, pneumologie, ORL, ophtalmologie, stupéfiants
Anne-Marie CALLENS, Direction des médicaments en neurologie, psychiatrie, antalgie, rhumatologie, pneumologie, ORL, ophtalmologie, stupéfiants
Julie CAVALIER, Direction des affaires juridiques et réglementaires
Marie COULON, Direction des médicaments en neurologie, psychiatrie, antalgie, rhumatologie, pneumologie, ORL, ophtalmologie, stupéfiants
Catherine DEGUINES, Direction des médicaments en neurologie, psychiatrie, antalgie, rhumatologie, pneumologie, ORL, ophtalmologie, stupéfiants
Cécile DELVAL, Directrice de l'évaluation
Pierre DEMOLIS, Direction de l'évaluation
Nathalie DUMARCET, Direction des médicaments anti-infectieux, en hépato-gastroentérologie, en dermatologie et des maladies métaboliques rares
Julie DUVERNOIS, Direction des médicaments en neurologie, psychiatrie, antalgie, rhumatologie, pneumologie, ORL, ophtalmologie, stupéfiants
Joseph EMMERICH, Direction des médicaments en cardiologie, endocrinologie, gynécologie

Augusto FERNANDEZ, Direction des médicaments en neurologie, psychiatrie, antalgie, rhumatologie, pneumologie, ORL, ophtalmologie, stupéfiants
Vincent GAZIN, Direction des médicaments en oncologie, hématologie, immunologie et néphrologie
Sylvain GUEHO, Direction des médicaments en neurologie, psychiatrie, antalgie, rhumatologie, pneumologie, ORL, ophtalmologie, stupéfiants
Jacqueline HADDAD, Direction de l'évaluation
Sara HENRY, Direction des médicaments anti-infectieux, en hépato-gastroentérologie, en dermatologie et des maladies métaboliques rares
Adrien INOUBLI, Direction des médicaments en neurologie, psychiatrie, antalgie, rhumatologie, pneumologie, ORL, ophtalmologie, stupéfiants
Annie LORENCE, Direction de l'évaluation
Liliana KAPETANOVIC, Direction de l'évaluation
Françoise MANCEL, Direction de l'évaluation
Marc MARTIN, Direction des médicaments en oncologie, hématologie, immunologie et néphrologie
Emilie MONZON, Direction des médicaments en neurologie, psychiatrie, antalgie, rhumatologie, pneumologie, ORL, ophtalmologie, stupéfiants
Alexandre MOREAU, Direction des médicaments en oncologie, hématologie, immunologie et néphrologie
Marie PAREL, Direction des médicaments en neurologie, psychiatrie, antalgie, rhumatologie, pneumologie, ORL, ophtalmologie, stupéfiants
Florent PERIN DUREAU, Direction des médicaments en neurologie, psychiatrie, antalgie, rhumatologie, pneumologie, ORL, ophtalmologie, stupéfiants
Martine REIDIBOYM, Direction des médicaments en neurologie, psychiatrie, antalgie, rhumatologie, pneumologie, ORL, ophtalmologie, stupéfiants
Nathalie RICHARD, Direction des médicaments en neurologie, psychiatrie, antalgie, rhumatologie, pneumologie, ORL, ophtalmologie, stupéfiants
Nessryne SATER, Direction des médicaments en neurologie, psychiatrie, antalgie, rhumatologie, pneumologie, ORL, ophtalmologie, stupéfiants
Caroline SEMAILLE, Direction des médicaments anti-infectieux, en hépato-gastroentérologie, en dermatologie et des maladies métaboliques rares
Mahmoud ZUREIK, Direction de la stratégie et des affaires internationales

Secrétariat de la Commission :

David MORELLE
Corinne CHARDAVOINE
Patricia ESTRELLA
Hédia MIZOURI
Magali RODDE

Autres participants :

Dr. Christophe GUT-GOBERT, CHRU de Brest. Dossier ATUc Riociguat
Sylvie IMBERT, Présidente de l'association Baclofène. Dossier RTU baclofène.
Pr. Bernard GRANGER, hôpital Cochin. Dossier RTU baclofène.
Dr. Renaud DE BEAUREPAIRE, GH Paul Guiraud. Dossier RTU baclofène.

Ordre du jour

I.	Introduction	4
II.	Retour d'informations des dossiers examinés par le CHMP lors de ses réunions de novembre, décembre 2013 et janvier 2014	6
III.	Point d'information sur Salbutamol	9
IV.	ATUc Likozam® (clobazam)	10
V.	ATUc (Riociguat)	12
VI.	Point d'information sur le sofosbuvir	18
VII.	Point d'information sur la RTU Baclofène	20
VIII.	ATUc Masican (masitinib)	24
IX.	ATUc Ibrutinib (ibrutinib)	25
X.	RTU Thalidomide Celgène (thalidomide)	28
XI.	RTU Rémicade (infiximab)	31

La séance est ouverte à 10 heures 05 sous la Présidence de Willy ROZENBAUM.

Willy ROZENBAUM transmet ses meilleurs vœux aux membres de la Commission pour cette nouvelle année.

I. Introduction

Dominique MARANINCHI propose de réaliser un point de situation sur le fonctionnement de la Commission, qui est en place depuis près d'un an et le mettre en perspective des évolutions réglementaires. Il souhaite également aborder avec ses membres la question de l'optimisation du fonctionnement de la Commission.

Les changements survenus se sont traduits par la fin de la Commission d'AMM, inscrite dans le Code de la santé publique. Cette commission et ses groupes de travail autorisaient la mise sur le marché des médicaments, les surveillaient et orientaient les travaux de l'Agence. La régulation était donc totalement fondée sur le fonctionnement de cette commission et de ses groupes de travail. Avec l'évolution de la régulation au niveau européen, ce fonctionnement n'était plus adapté au volume et ne garantissait plus que les instances jouent pleinement leurs rôles d'expertise, de censeur, d'observateur ou d'analyste critique, toutes les décisions de l'Agence devant passer par la commission.

Les importants changements législatifs ont remis l'Agence dans la situation des autres agences internationales. Au nom de l'Etat, elle reçoit ou propose elle-même désormais les dossiers, les instruit et les arbitre au niveau national ou européen. L'Agence doit pouvoir les instruire avec l'expertise interne, avec des groupes de travail spécialisés et des groupes de travail permanents. Ces décisions doivent être présentées de la façon la plus loyale possible, avec un accès le plus vaste possible au dossier. Les Commissions sont consultatives, et l'Agence doit prendre ses décisions indépendamment d'elles. Si son avis est contraire à celui des Commissions, elle doit s'en expliquer.

Dominique MARANINCHI considère que la Commission d'évaluation initiale du rapport bénéfice/risque des produits de santé fonctionne très bien et salue ses nombreuses contributions. Compte tenu des contraintes de produits, cette situation n'est pas celle de toutes les commissions, dont certaines doivent suivre les anciens produits. Parmi ses réussites, cette commission traite de sujets situés en amont difficiles et des situations d'incertitude telles que l'interface avec le CHMP, les ATU de cohorte ou les RTU qui en sont à leurs balbutiements mais qui risquent de prendre une extension conséquente. Cette commission joue un rôle important et l'Agence souhaite la nourrir le mieux possible et tenir compte des opinions de la commission.

Si la commission le souhaite, il est envisageable de réunir certains membres des différentes commissions sur des sujets généraux. A titre d'exemple, il indique que les représentants des associations de patients souhaiteraient avoir des réunions communes.

L'Agence a mis en place des structures dédiées à la relation avec les parties prenantes, les comités d'interface, il serait pertinent que les représentants des associations de patients des commissions y soient représentés. Il en est de même pour les représentants des médecins généralistes et des pharmaciens des commissions, qui pourraient venir dialoguer avec les représentants des institutions au sein du comité d'interface avec les professionnels de santé. Les comités d'interface avec les parties prenantes ne travaillent pas sur des sujets mais sur des structures, des évolutions ou des procédures. Enfin, le comité d'interface des industries de la santé, traite de sujets relatifs à la réglementation, les modes de fonctionnement respectifs. Ces échanges visent à améliorer le dialogue entre des structures qui ont des intérêts différents.

Il assure aux représentants des associations de patients que l'ANSM leur laisse une place privilégiée dans le cadre de la réglementation et des organisations. Il s'agit d'experts à privilégier et à protéger, compte tenu de leur exposition en tant que partie prenante.

Nicolas ALBIN, qui a participé à la transition, a bien compris la nouvelle organisation et l'importante place laissée par l'ANSM à l'évaluation interne. De ce fait, la place de l'évaluation externe s'est en trouvée réduite. Il pense que l'Agence a choisi la bonne stratégie, mais il invite l'ANSM à examiner où placer le curseur. Si l'évaluation interne devient prépondérante, il est nécessaire que cette commission reste crédible et que ses experts « sans conflit d'intérêt » ne deviennent pas « sans intérêt ». L'Agence sollicite la commission si elle leur apporte un plus. Pour ce faire, la commission doit continuer à travailler de manière régulière.

Par ailleurs, il se dit gêné par le calendrier non respecté, comme ceci est le cas du calendrier 2014. Il suggère de maintenir un calendrier de réunion à une fréquence de 6 à 8 semaines afin de ne pas retarder l'examen

d'un dossier et la mise à disposition d'un médicament. A titre d'exemple, il cite l'ibrutinib, médicament important attendu par les prescripteurs.

Dominique MARANINCHI confirme qu'il est nécessaire de trouver un compromis entre le fonctionnement administré, stable et le fonctionnement stratégique qui l'est moins. Le calendrier 2014 sera réellement opérationnel, car le rythme de soumission et de traitement des dossiers s'est stabilisé au sein de l'Agence. Chaque direction est stimulée pour développer son programme d'ATU et de RTU. La directrice de l'évaluation surveille les dossiers afin d'alimenter la commission avec des sujets pertinents et stratégiques. Les directeurs produits sont très volontaires pour les passer en commission. A titre d'exemple, le dossier sur l'ATUc de l'ibrutinib n'avait pas encore été soumis par la firme au CHMP début décembre 2013. L'Agence doit pouvoir apporter à la commission des dossiers complets et pertinents. Le calendrier sera plus précis et le flux de dossiers plus important et mieux structuré. Le rythme d'analyse des besoins et des prises de décision ne suit pas toujours celui des commissions. Ainsi, sur le sujet des nouveaux traitements de l'hépatite C, Caroline Semaille expliquera aujourd'hui qu'elle sera peut-être amenée à prendre une décision avant de consulter la commission, tout en s'engageant à revenir devant elle.

La présence de Pierre DEMOLIS est importante car elle permet d'anticiper les dossiers qui passent au CHMP et qui seront traités par la commission.

Concernant la fréquence des commissions, David MORELLE explique que la commission essaie de se réunir à la même périodicité, en tenant compte du calendrier des comités européens (PRAC, CHMP). La vie de l'Agence est mensuelle et un rythme de 6 semaines n'est pas adapté. La proposition qui a été faite est une réunion tous les deux mois, avec des séances supplémentaires facultatives. A ce jour, la tenue de toutes les séances n'est pas garantie.

Willy ROZENBAUM suggère d'arrêter des réunions mensuelles, quitte à en supprimer faute d'un nombre suffisant de dossiers à traiter. Les dossiers passent devant les groupes de travail afin d'obtenir l'expertise des spécialistes, car les membres de la commission ne représentent pas toutes les spécialités. Le travail de l'Agence n'est pas simple car elle doit enchaîner les process et dépend de la qualité des dossiers remis par les industriels. Au-delà des ATU et RTU, il est possible de laisser une place libre à des dossiers différents. Un certain nombre des membres de la commission sont intéressés par les plans de gestion des risques (PGR), prévus dans les missions de la commission, néanmoins aucun dossier de PGR n'a encore été soumis à la commission. De tels sujets pourraient s'insérer dans un agenda moins contraint que celui des ATU et RTU.

Dominique MARANINCHI confirme que cette organisation permettrait de gérer les flux de dossiers. De même, concernant les conditions de prescription et de délivrance, il est nécessaire de trouver un juste équilibre entre la routine et les sujets soulevant de véritables débats et qui nécessitent une consultation de la commission.

Cécile DELVAL se déclare favorable au rythme mensuel, sans trop espacer les réunions. Ainsi, le nombre de dossiers traités aujourd'hui est important sachant que la réunion est ouverte à des experts extérieurs.

Willy ROZENBAUM ajoute que si un créneau se libère, il serait favorable à l'anticipation de dossiers ni présentés par l'industrie ni finalisés, comme c'est le cas de la trentaine de médicaments anti-hépatites dans le *pipeline*. Il lui paraît nécessaire d'anticiper et de discuter dans ces réunions de la stratégie globale de gestion des ATU puis des AMM. C'est également le cas des antituberculeux pour les formes résistantes, et des médicaments relatifs à l'immunohématologie.

Dominique MARANINCHI explique que l'évolution de l'Agence est guidée par la *regulatory science*. La science progresse en effet plus rapidement que la régulation, il y a de nouveaux critères de jugement, et les agences doivent s'y préparer avec humilité et transparence. Les régulateurs doivent être en interface avec la communauté scientifique. Les Directions produits et métiers examinent les programmes autour de cette approche. Ces débats doivent être portés en anticipation au sein des commissions, en y faisant par exemple intervenir des représentants du Conseil scientifique.

Claire GUY s'étonne de voir soumis à la commission ce jour le dossier du Riociguat pour une ATUc alors qu'il vient de recevoir une AMM européenne et s'interroge sur la stratégie poursuivie.

Dominique MARANINCHI rappelle que les ATUc servent à donner un accès rapide au produit pour le patient si le besoin est légitime, dans l'attente d'une AMM et de la mise à disposition du produit. Ce délai est parfois

très long et il faut permettre aux patients d'accéder rapidement au médicament concerné avant sa commercialisation effective. Dans le dossier mentionné, le CHMP a estimé que le rapport bénéfice/risque du produit est favorable. Le plus souvent, l'ATUc est demandée dans des situations d'incertitudes majeures. Si la commission se prononce en défaveur d'une ATUc sur un dossier, il faut attendre que le médicament soit disponible dans les pharmacies et l'Agence n'a aucune raison d'accorder des ATU nominatives.

Christophe DUGUET souhaite avoir un meilleur suivi du devenir des avis donnés par la commission. Ses membres ne sont pas toujours informés de la date de publication des décisions ou des modifications apportées à l'avis de la commission par l'Agence et qui méritent explication. Il est souhaitable d'avoir ces informations en temps réel, sans attendre la réunion suivante de la commission. Par exemple, la date de mise en ligne des comptes rendus de la commission pourrait être communiquée à ses membres, de même pour les décisions d'ATU et de RTU.

Dominique MARANINCHI prend note de ces demandes. Le rythme de publication des comptes rendus s'est bien accéléré. Il est tout à fait envisageable d'adresser un mail aux membres de la commission les informant de leur mise en ligne.

Dominique MARANINCHI quitte la séance à 10 heures 45.

Mise au point complémentaire post séance du directeur général

Dominique Maraninchi souhaite rectifier une information du compte-rendu de la séance de la Commission d'évaluation initiale du rapport bénéfice/risque des produits de santé du 10 octobre 2013, concernant la mention de la Dépêche APM du 7 octobre sur la RTU Baclofène. La dépêche précisait bien que la proposition de RTU avait recueilli un avis favorable de la commission et non pas que la RTU était autorisée par la commission. La dépêche rapporte également de façon exacte les positions des membres y compris les votes partagés sur la question de la posologie maximale et de la limite d'âge.

II. Retour d'informations des dossiers examinés par le CHMP lors de ses réunions de novembre, décembre 2013 et janvier 2014

Pierre DEMOLIS annonce avoir à résumer trois réunions du CHMP et se propose de présenter les dossiers de médicaments qui répondent à de nouveaux mécanismes d'action, qui peuvent remplir un besoin médical, comme par exemple la tuberculose, ou encore les dossiers pour lesquels la prise de décision a été difficile et qui vont probablement susciter des débats.

Sofosbuvir (Sovaldi®)

Le dossier sofosbuvir a été examiné en novembre 2013. Cette pro-drogue porte d'importantes attentes car elle permet pour un certain nombre de patients de se passer d'interféron et pour d'autres de raccourcir le temps passé sous interféron pour traiter les hépatites, ce qui permet d'améliorer la tolérance globale du traitement, la *compliance*, l'observance et l'efficacité. Compte tenu d'un profil de tolérance acceptable et du fait que son association avec PEG interféron et ribavirine modifie peu la tolérance, Le CHMP a estimé que ce produit méritait de bénéficier d'une opinion positive dans le cadre d'une poly-association malgré quelques incertitudes, dont la durée optimale de traitement, mais qui devraient être prochainement levées. En ce qui concerne l'association sofosbuvir/daclatasvir, le CHMP instruit actuellement une procédure de *compassionate use*, qui recommande aux Etats membres, sans l'imposer, l'usage compassionnel d'un produit qui n'a pas encore obtenu son AMM. Cette procédure peut-être à l'initiative d'une Etat membre ou d'une firme, et, comme pour les autres dossiers, il y a un Etat rapporteur et un Etat co-rapporteur.

Nicolas ALBIN demande si le sofosbuvir est toujours donné en association.

Pierre DEMOLIS reconnaît que le CHMP, dans le cadre de sa nouvelle politique, est resté très vague dans l'indication afin de laisser la porte ouverte. Jusqu'à présent, le CHMP autorisait la mise sur le marché uniquement en association avec les molécules mentionnées dans le dossier (sauf pour le VIH, qui a servi de modèle), ce qui limitait la liberté de prescription, nécessitait d'actualiser fréquemment les indications et

rendait les RCP illisibles. Désormais, le CHMP renvoie aux rubriques 4.4 et 5.1 en indiquant simplement que ce produit est à prendre au sein d'une polythérapie, sans interdire d'autres usages.

Willy ROZENBAUM confirme que le dossier d'enregistrement est basé sur des essais qui associent sofosbuvir + interféron + ribavirine. Depuis, de nombreuses études démontrent de très bons résultats sans interféron, voire sans interféron ni ribavirine. Une série d'associations sans interféron ni ribavirine arrivent sur le marché et permettent plus de 90 % de guérison. Cette formulation préserve l'avenir de manière raisonnable.

Dolutegravir (Tivicay®)

Pierre DEMOLIS indique qu'il s'agit d'un inhibiteur d'intégrase du VIH dont l'intérêt est une forte activité chez les patients résistants à certains de ces inhibiteurs. Sans être « révolutionnaire », ce médicament permet de créer une brèche dans les résistances.

Delamanid (Deltyba®)

Ce produit intervient dans le cadre de tuberculoses résistantes et a été approuvé à la suite d'une procédure d'appel. La démonstration à court terme a été obtenue sur des cultures de crachats à 12 semaines, sans information plus solides sur des critères de guérison à 24 semaines. Compte tenu des besoins importants liés aux tuberculoses multi-résistantes, l'arrivée de ce produit est appréciée, quitte à lui donner une AMM conditionnelle. Le produit sera suivi à la suite de son AMM et devra remplir un cahier des charges avec une préoccupation de sécurité liée à la prolongation du QT. Ce produit sera probablement utilisé en dehors de l'Europe, dans des pays où la surveillance de l'électrocardiogramme des patients n'est pas assurée.

Cholic Acide FGK

Orphacol avait reçu une opinion positive du CHMP dans le déficit du métabolisme des acides biliaires, mais la Commission européenne avait considéré que cet avis méritait d'être reconsidéré pour une question de législation. La question porte sur la possibilité de donner une AMM dans des circonstances exceptionnelles sur la base de données bibliographiques. Il y a eu un procès, la justice a tranché en faveur de la firme. Le laboratoire à l'origine du Cholic Acid FGK a essayé d'obtenir la même indication qu'Orphacol mais n'a pu obtenir qu'une indication restreinte aux trois déficits enzymatiques non couverts par Orphacol. Depuis, une discussion a lieu sur les différences de RCP justifiées ou non. Il y a encore un débat sur les conditions de prescription et de délivrance. Ainsi, au moins en France, ce médicament sera également prescrit dans un déficit enzymatique ayant essentiellement des conséquences neurologiques, ce seront aussi les neurologues qui prescriront.

Masitinib (Masican®)

Cet inhibiteur de tyrosine kinase disponible *per os*, qui aurait une activité particulière sur l'environnement immunologique des tumeurs, a reçu un avis défavorable unanime du CHMP. Son indication était revendiquée dans le traitement des tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST) en 2^{ème} ligne. Une procédure d'appel est en cours dont la France est co-rapporteur. La décision finale sera prise en mars.

PAS Lucane

Une AMM centralisée a été accordée à ce produit sur des données historiques. Il s'agit d'un brevet de crédibilité pour réutiliser ce produit dans le traitement de la tuberculose multi-résistante et l'intégrer dans une stratégie générale des traitements antituberculeux.

Bédaquiline (Sirturo®)

Il s'agit d'un antituberculeux pour lequel une AMM conditionnelle a été accordée, en raison d'incertitudes quant à la dose optimale, aux bonnes combinaisons, à la durée de traitement et enfin au caractère court-terme de la démonstration (24 semaines sur des crachats). Le CHMP a demandé à la firme de fournir davantage d'informations sur ces données afin de pouvoir accorder une AMM pleine et entière. Face à l'urgence que représente cette pathologie, le CHMP est prêt à donner des AMM conditionnelles, pour lesquelles la législation exige tout de même que le rapport bénéfice/risque soit considéré comme positif.

Willy ROZENBAUM demande si des ATUn sont actuellement données par l'Agence en France sur ce type de produit. Il signale un important recrutement en France de tuberculoses multi-résistantes issues des pays de l'Est.

Françoise MANCEL explique que, depuis avril 2011, la bédaquiline est en ATUn et sa mise à disposition est encadrée par un Protocole d'Utilisation Thérapeutique. L'AMM européenne a accepté un conditionnement de 6 mois de traitement, ce qui n'est pas applicable en France (dispensation pour seulement 1 mois de traitement).

Le PAS Lucane a fait l'objet d'ATUn pendant un temps limité et une ATUc est en cours depuis 18 mois. La file active de patients en traitement est bien suivie.

Willy ROZENBAUM précise que ces essais incluent peu de patients. Les associations sont mobilisées au vu du mauvais pronostic de ces tuberculoses multi-résistantes et de la problématique en France.

Cabozantinib (Cometriq®)

Pierre DEMOLIS indique qu'il s'agit là encore d'un inhibiteur tyrosine kinase. Ce dossier est semblable à celui du vandetanib (Caprelsa®) et intervient dans le cancer médullaire de la thyroïde. Ce médicament est efficace chez les patients présentant un réarrangement RET et chez ceux qui ne le présentent pas. Pour ces traitements assez mal tolérés, l'idée est de les réserver aux cancers médullaires de la thyroïde aux formes progressives et avancées, dans la mesure où cette maladie peut être totalement indolente même au stade métastatique, sans symptômes et très lentement progressive. Le CHMP a accordé une AMM conditionnelle et le laboratoire s'est engagé à réaliser une étude de comparaison de doses, sur lesquelles il y a encore une incertitude.

Laquinimod (Nerventra®)

La France est l'Etat rapporteur sur ce dossier. Le CHMP a donné un avis défavorable en première instance à ce médicament intervenant dans la sclérose en plaques (SEP) et qui a l'avantage d'être administré oralement. Son mécanisme d'action manque de clarté, de même que celui des effets indésirables. Il semble être immunosuppresseur et avoir des effets pro-inflammatoires. Le nombre de cancers répertoriés chez les animaux augmente et des problèmes de tératogénicité sont signalés. Ce produit a un profil *dioxine-like*. Le laboratoire n'est pas allé au bout de la caractérisation de ces effets. Ces risques sont à comparer aux effets relativement modestes, notamment dans la prévention des poussées. Ce produit présente toutefois un effet intéressant sur la progression du handicap. L'indication dans une SEP récurrente rémittente n'est pas la plus pertinente et conviendrait mieux à des formes de SEP progressant de manière homogène. Le CHMP a essayé de rédiger une opinion négative suffisamment encourageante pour que le laboratoire poursuive ses essais, car il considère que ce médicament est intéressant.

Serelaxin (Reasanz®)

Il s'agit d'une hormone relaxine II recombinante ayant un effet vasodilatateur et une durée d'action longue. L'idée du laboratoire est de l'utiliser dans le traitement de l'insuffisance cardiaque aiguë, en complément des autres vasodilatateurs. Une étude contre placebo menée chez 1 161 patients a examiné l'évolution de la dyspnée sur cinq jours. Un bénéfice modeste apparaît après 24 heures. L'analyse statistique ne semble pas avoir pris en compte les traitements associés, les décès ont été suivis d'une manière erratique. L'efficacité de ce médicament n'est pas établie de manière convaincante. Le CHMP a rendu un avis négatif, le laboratoire n'a pas demandé une AMM conditionnelle et fera certainement appel.

Masitinib (Masiviera®)

La situation est identique à celle du Masican®, il s'agit du même inhibiteur de tyrosine kinase *per os*. L'indication revendiquée est celle du cancer du pancréas en deuxième ligne de traitement. Le CHMP a considéré que ce dossier était peu convaincant en deuxième ligne.

Ranelate de Strontium (Protélos®/Osseor®)

Ce dossier est examiné conjointement par le PRAC et le CHMP. Le ranelate de strontium avait fait l'objet d'une réflexion sur son rapport bénéfice/risque dans l'ostéoporose sévère, qui avait abouti voici un an à

limiter son indication aux personnes à faibles risques cardiovasculaires. Une majorité du CHMP avait estimé que l'indication méritait d'être maintenue moyennant ces précautions. Toutefois, une majorité du PRAC a estimé que ce produit devait être suspendu. Il rappelle que le PRAC, tout comme le CHMP, est constitué d'un représentant par pays et de membres additionnels experts, qui ne viennent pas nécessairement des mêmes pays que ceux du CHMP. Les membres du PRAC et du CHMP d'un même pays doivent se prononcer en toute indépendance. Le CHMP doit commenter les opinions du PRAC et c'est son opinion qui est transmise à la Commission européenne. De ce fait, le CHMP a proposé à titre préliminaire de ne pas suspendre Protélos®. Cette décision doit faire l'objet d'un vote définitif en mars.

Le CHMP a considéré que le rapport du PRAC était très bien fait. Le laboratoire a été auditionné. L'efficacité de ce produit dans l'ostéoporose semble modeste dans un contexte où il a été admis en première ligne et son efficacité dans une restriction aux deuxième et troisième lignes n'est pas connue. Ce médicament est connu pour augmenter le risque cardiovasculaire, mais la mortalité n'est pas affectée par ce produit dans les dossiers. L'opinion définitive sera rendue dans trois semaines.

III. Point d'information sur Salbutamol

Le dossier est présenté par Augusto FERNANDEZ et Catherine DEGUINES.

Augusto FERNANDEZ indique que le salbutamol est un sympathicomimétique bêta-2 utilisé dans le traitement des menaces d'accouchement prématuré. Le rapport bénéfice/risque a été considéré négatif par le PRAC suite à des signaux cardiovasculaires. L'AMM a été retirée du marché en décembre 2013 dans cette indication. L'ANSM a eu écho d'utilisations hors AMM dans les myasthénies congénitales (mutation DOK7 et autres mutations plus rares) et dans l'amyotrophie spinale infantile de types II/III. Il a été décidé d'ouvrir des ATUn dans ces deux indications à la demande de centres de référence, malgré les rares données bibliographiques. Parmi elles, plusieurs études ont testé le salbutamol chez des adultes et des enfants souffrant de myasthénie congénitale et présentant une mutation DOK7, qui a montré une diminution des crampes et une amélioration de la qualité de vie. Concernant l'amyotrophie spinale infantile, plusieurs publications mentionnent une amélioration de la marche et de la fonction motrice.

Actuellement, 34 patients sont suivis en ATUn dont 10 souffrant de myasthénie provenant de la Pitié Salpêtrière et 24 souffrant d'une atrophie spinale provenant du service des maladies musculaires de Garches. Une réunion a eu lieu entre le laboratoire et ces deux centres de référence afin d'envisager la mise en place d'études cliniques et d'une ATUc. En parallèle, l'ANSM a interrogé les autres pays européens. Plusieurs pays ont répondu, dont certains ont connaissance d'une utilisation hors AMM pour le dopage.

Willy ROZENBAUM déduit de la présentation que le produit a été retiré du marché et n'est donc actuellement utilisé que dans le cadre d'une ATUn, pour les deux indications mentionnées et avec une évaluation du rapport bénéfice/risque qui n'est pas optimale. Ces maladies sont extrêmement péjoratives.

Augusto FERNANDEZ répond qu'il s'agit soit d'études ouvertes, soit de cas avec peu de patients, soit des cas rapportés mais pas d'études méthodologiquement correctes.

Albert TRINH-DUC note que la démarche semble franco-française, dans la mesure où les autres pays ne semblent pas l'utiliser pour cette indication.

Catherine DEGUINES le confirme, mais précise que l'ANSM s'interroge sur le fait que les autorités réglementaires interrogées disposent de toutes les informations sur les utilisations hors AMM, compte tenu des nombreuses publications notamment anglaises et italiennes existantes.

Françoise MANCEL précise que l'Agence a été informée de cette utilisation hors AMM du fait du retrait total de ce produit sur le marché, sachant que le salbutamol sous sa forme orale n'avait en France que l'indication « menace d'accouchement prématuré ». Dans de nombreux pays européens, ces formes orales ont d'autres indications en pneumologie. Le produit restant sur le marché, son utilisation hors AMM perdure sans que les autorités en soient informées.

Willy ROZENBAUM demande si la décision de retrait de ce produit n'a été prise qu'en France.

Françoise MANCEL explique que l'indication « menace d'accouchement prématuré » a été retirée dans tous les pays. Dans la mesure où la forme orale du produit était seulement utilisée dans cette indication en France, cette décision a conduit à son retrait du marché.

Christian FLAISSIER demande si le risque cardiovasculaire est également démontré dans les autres pays où il est commercialisé pour d'autres indications.

Augusto FERNANDEZ ne sait pas si à la suite du retrait du médicament dans l'indication « menace d'accouchement prématuré » à cause du risque cardiovasculaire, les autres indications en pneumologie seront également révisées en vue d'un retrait.

Catherine DEGUINES précise que certains pays l'utilisent encore dans l'indication de l'asthme sous forme de spray.

Nicolas ALBIN demande si l'ANSM dispose d'un avis des experts des centres de référence.

Catherine DEGUINES explique que la demande émane de ces centres. Le salbutamol permet par exemple de remplacer l'éphédrine en cas de mauvaise tolérance.

Christophe DUGUET estime que ce dossier illustre bien l'ampleur de ces utilisations hors AMM dans des maladies rares malgré leur suivi organisé par des centres de référence. Les « tuyaux » permettant de les identifier ne sont pas encore parfaitement fonctionnels et méritent d'être améliorés.

IV. ATUc Likozam® (clobazam)

Le dossier est présenté par Augusto FERNANDEZ et Catherine DEGUINES.

Augusto FERNANDEZ présente la demande d'ATUc pour le clobazam, une suspension buvable destinée aux enfants et aux personnes présentant des troubles de la déglutition. Il appartient à la classe des benzodiazépines. Il est disponible en France sous le nom d'Urbanyl® sous forme de gélule ou comprimé. L'indication de la forme « comprimés » chez l'adulte et l'enfant de plus de 6 ans est « en association à un autre traitement antiépileptique, pour le traitement des épilepsies généralisées, le traitement des épilepsies partielles ». Pour les formes comprimés et gélules chez l'adulte, l'indication est « le traitement symptomatique des manifestations anxieuses sévères et/ou invalidantes et la prévention et le traitement du delirium tremens et des autres manifestations du sevrage alcoolique ». En parallèle, une demande d'AMM en procédure décentralisée a été déposée et son examen est en cours.

Les indications demandées par la firme pour cette ATUc sont les suivantes :

- En monothérapie ou en association pour : les épilepsies partielles, avec crises partielles simples ou complexes, secondairement généralisées ou non, les pointes-ondes continues du sommeil (POCS),
- En association pour : les épilepsies généralisées avec ou sans crises myocloniques ou crises d'absence, et le syndrome de Dravet, le syndrome de Lennox-Gastaut et autres encéphalopathies épileptiques pédiatriques.

D'un point de vue de la qualité pharmaceutique, ce dossier est acceptable pour une ATUc. Concernant les données d'efficacité, le dossier est uniquement bibliographique.

La firme fournit des données dans l'épilepsie réfractaire en association et chez des enfants ou des adultes souffrant d'une épilepsie partielle ou généralisée, avec des crises idiopathiques ou symptomatiques. Le clobazam a été utilisé dans des doses identiques à celles utilisées dans les formes « comprimés ». Le critère d'efficacité est le patient répondeur (diminution d'au moins 50 % de la fréquence des crises). Dans toutes les études relatives à l'épilepsie réfractaire, l'efficacité du clobazam versus placebo est démontrée.

Une revue cochrane réalisée en 2008 et actualisée en 2011 a inclus 4 études (196 patients). Dans 2 études, on observe une diminution égale ou supérieure à 50 % comparé au placebo. Les auteurs concluent à une efficacité du clobazam en association sur la diminution de la fréquence des crises, surtout pour les crises partielles.

Plusieurs études démontrent également l'efficacité du clobazam en association dans le traitement des crises d'épilepsie dans le cadre d'un syndrome de Lennox-Gastaut. Ce syndrome est caractérisé par des crises généralisées ou tonico-atoniques (*drop attack*). Deux études randomisées, l'une comparant le clobazam faible dose à haute dose et l'autre versus placebo (157 patients inclus, âgés de 2 à 60 ans) ont démontré la diminution de fréquence des crises dans les groupes traités par clobazam versus le groupe placebo. Une étude rétrospective et 6 études ouvertes démontrent également l'efficacité du clobazam.

Concernant la monothérapie, une étude compare le clobazam à la carbamazépine et à la phénytoïne avec 131 patients suivis pendant 12 mois. Le résultat est favorable au clobazam versus carbamazépine et versus phénytoïne. Toutefois, l'efficacité du clobazam dans la monothérapie ne peut pas être prise en compte sur la base de cette étude. La tolérance du clobazam est comparable à celle de toutes les autres benzodiazépines, avec la somnolence comme l'effet indésirable le plus fréquent.

En conclusion, le rapport bénéfice/risque du clobazam est considéré comme positif dans l'indication proposée par l'ATUc : « en association avec un autre traitement antiépileptique : traitement des épilepsies partielles simples ou complexes et les épilepsies généralisées résistantes, lorsque les autres associations appropriées se sont révélées inefficaces ou mal tolérées ». Cette forme pharmaceutique est adaptée pour l'utilisation chez l'enfant et les personnes ayant des difficultés de déglutition.

Willy ROZENBAUM conclut de cette présentation que ce produit est déjà utilisé dans ces indications, mais en forme comprimés écrasés chez les enfants. Il apparaît plus adapté de l'utiliser dans une forme plus standardisée. Il semble qu'une autre molécule est utilisée dans ce type de pathologie sous forme de gouttes, mais n'a jamais été comparée avec le clonazépam (Rivotril). Il souhaite savoir si le clobazam fait l'objet d'ATUc et si l'Agence sait combien d'enfants bénéficient de cette forme de comprimés écrasés.

Augusto FERNANDEZ répond négativement.

Willy ROZENBAUM demande si le nombre d'enfants bénéficiant de ces formes « comprimés écrasés » est connu.

Catherine DEGUINES répond négativement. Elle précise que le laboratoire a développé ce produit en suspension buvable en lien avec des experts de l'épilepsie. Ces produits sont principalement utilisés chez l'enfant dans les syndromes de Lennox-Gastaut et de Dravet. Cette demande émane des épileptologues pour permettre aux enfants de disposer d'une forme pharmaceutique adéquate.

Albert TRINH-DUC note que le clobazam dispose déjà d'une indication bien établie et demande s'il est nécessaire de modifier l'indication. L'indication pourrait reprendre en l'état celle existant pour l'urbanyl, dans la mesure où il n'y a pas eu de travaux supplémentaires mis à disposition pour modifier cette indication, à part peut-être pour le POCS. Ainsi, l'ANSM va-t-elle élargir l'indication de l'urbanyl afin que ceux qui l'utilisent en gouttes puissent l'utiliser ensuite en comprimés sur les mêmes indications ?

Augusto FERNANDEZ explique que l'indication proposée pour l'ATUc est plus restreinte que celle qui sera éventuellement acceptée dans le cadre de la demande d'AMM en cours, qui correspond à celle de l'urbanyl. La firme a déposé une demande relative au POCS qui repose sur une étude en ouvert incluant peu de patients. A priori, le médicament est efficace dans cette indication. Des ATUc pourront éventuellement être acceptées, mais pas une ATUc ou une AMM.

Albert TRINH-DUC regrette de ne pas voir apparaître la fréquence de la posologie sur le RCP. Par ailleurs, le midazolam (Buccolam®) est également présenté sous forme buccale. Cette benzodiazépine est aussi destinée aux enfants. Il demande s'il existe une réelle différence entre le Rivotril® et le Buccolam® et estime qu'il est difficile d'évaluer l'efficacité du Likozam®, qui n'a pas été comparé avec les autres benzodiazépines.

Augusto FERNANDEZ répond que le midazolam est effectivement destiné à l'enfant mais dans une indication différente qui est la prévention de la récurrence des crises d'épilepsie. L'indication du Rivotril® est en association, mais de façon temporaire.

Albert TRINH-DUC considère que l'absence de comparaison des benzodiazépines entre elles rend difficile la détermination ou non d'un effet de classe.

Willy ROZENBAUM suppose que les spécialistes s'arrangent entre les différents produits disponibles. Donner une forme buvable lui paraît adapté, car la forme pharmaceutique broyée n'est sans doute pas optimale. Il ne sait pas si les pharmacies hospitalières réalisent encore les préparations pédiatriques ou si ce sont les parents qui s'en chargent.

Isabelle DEBRIX pense que les parents s'en chargent.

Jean-Benoît CHENIQUE pensait que pour pouvoir bénéficier d'une ATUc, il était nécessaire que le laboratoire s'engage à déposer une demande d'AMM.

Augusto FERNANDEZ confirme qu'une procédure de demande AMM décentralisée est en cours. Le laboratoire déposant sera l'exploitant de cette spécialité.

Martine TEBACHER-ALT estime que la posologie en pédiatrie manque de clarté. Un enfant de 20 kg peut avoir une posologie de départ de 5 mg ou de 0,1 mg/kg/jour, ce qui représente 2 mg. Il serait nécessaire de l'affiner. Selon les directives européennes, il est également nécessaire de bien préciser les doses chez le nourrisson, chez l'enfant et au-delà de 8 ans.

Claire GUY revient sur les conditions de prescription et de délivrance. La durée de prescription étant limitée à 12 semaines, elle s'interroge sur un traitement qui risquerait d'aller au-delà de cette période. Par ailleurs, si la prescription initiale est réalisée par un spécialiste, il n'est pas précisé si le renouvellement doit également se faire par un spécialiste ou peut être fait par un généraliste.

Willy ROZENBAUM estime que dans le cadre des ATUc, il est préférable que ce soit la même personne qui prescrive. Par ailleurs, la durée de prescription est limitée à 3 mois car il s'agit d'une benzodiazépine.

Françoise MANCEL précise que la prescription, initiale ou de renouvellement, est réservée aux médecins hospitaliers, aux neurologues ou aux pédiatres.

Albert TRINH-DUC s'enquiert de la position du groupe de travail.

Catherine DEGUINES répond que les groupes de travail neuro-psy-anesthésie ne comptent pas d'épileptologues. En conséquence, l'ANSM travaille avec des experts.

Willy ROZENBAUM propose à la Commission de se prononcer sur l'ATUc avec l'indication « en association avec un autre traitement antiépileptique : traitement des épilepsies partielles simples ou complexes et les épilepsies généralisées résistantes, lorsque les autres associations appropriées se sont révélées inefficaces ou mal tolérées. Cette forme pharmaceutique est adaptée pour l'utilisation chez l'enfant et les personnes ayant des difficultés de déglutition. ».

La Commission émet un avis favorable à l'unanimité sur la demande d'ATUc relative à Likozam® (clobazam) Pour (11 voix) : Nicolas ALBIN, Gwenaëlle ALLAIN-VEYRAC, Jean-Benoît CHENIQUE, Isabelle DEBRIX, Christophe DUGUET, Christian FLAISSIER, Claire GUY, Willy ROZENBAUM, Martine TEBACHER-ALT, Stéphane TELLEZ, Albert TRINH-DUC.

La Commission émet un avis favorable à l'unanimité sur l'ATUc du clobazam dans l'indication précédente. La Commission souhaite à l'unanimité qu'une précision soit apportée sur les posologies chez l'enfant.

V. ATUc Riociguat

Willy ROZENBAUM indique que la pathologie à laquelle ce produit s'adresse est rare et prise en charge dans les centres experts. Il accueille Christophe GUT-GOBERT, qui apporte son éclairage d'expert.

Christophe GUT-GOBERT remercie la Commission de l'avoir convié. Il est pneumologue au CHRU de Brest et fait partie du centre de compétences brestois de l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) dans le cadre du réseau français HTAP dont le centre de référence est l'hôpital Kremlin-Bicêtre, dirigé par l'équipe de Gérald SIMONNEAU et Marc HUMBERT. Il a participé en tant que co-investigateur à l'étude CHEST. Deux patients y ont été inclus sur Brest. En tant que centre de compétences, le CHRU de Brest participe à un

certain nombre d'essais cliniques dans l'embolie pulmonaire et à des recherches cliniques industrielles et institutionnelles sur l'hypertension pulmonaire post embolique et sur l'HTAP.

Martine REIDIBOYM présente la demande d'ATUc de riociguat. L'indication revendiquée est l'hypertension pulmonaire thromboembolique chronique (HTP-TEC) dans le traitement des patients adultes de classe fonctionnelle OMS II à III atteints de HTP-TEC inopérable ou de HTP-TEC persistante ou récurrente après traitement chirurgical, dans le but d'améliorer la capacité à l'effort. La posologie est de 2,5 mg 3 fois par jour, avec une phase d'ascension progressive. Le laboratoire appuie sa demande d'ATUc sur l'absence de traitement médicamenteux dans l'HTP-TEC à ce jour.

Christophe GUT-GOBERT indique que l'hypertension pulmonaire en France est prise en charge par un réseau de 22 centres de compétences et un centre de référence en France, ayant entre autre pour objectif de nourrir le registre français de l'hypertension pulmonaire afin de suivre au mieux les patients atteints de cette pathologie orpheline. Depuis 2004, l'hypertension pulmonaire est classifiée en 5 catégories :

- Groupe 1 : L'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP),
- Groupe 2 : L'hypertension pulmonaire liée aux maladies cardiaques gauches,
- Groupe 3 : L'hypertension pulmonaire liée aux maladies respiratoires chroniques,
- Groupe 4 : L'hypertension pulmonaire post-embolique ou HTP-PE (qui concerne ce dossier),
- Groupe 5 : Autres étiologies.

A chaque groupe correspondent des thérapeutiques précises. Celles du groupe 4 sont les traitements par AVK au long cours et surtout la chirurgie, lorsque les patients sont opérables.

L'HTP-PE se définit par une persistance et une organisation fibreuse de caillots au sein des artères pulmonaires suite à un épisode thromboembolique. Elle se traduit par les critères habituels hémodynamiques de l'HTAP (PAPm>25mm Hg, PAPO<15 mm Hg, présence de défauts segmentaires de perfusion lors de la scintigraphie pulmonaire, signes typiques d'hypertension pulmonaire post-embolique lors d'une angiographie pulmonaire ou d'un angioscanner thoracique) : ces anomalies persistant après trois mois d'anticoagulation efficace.

Il importe de distinguer l'atteinte proximale, accessible à la chirurgie, de l'atteinte distale qui amène une vasculopathie périphérique, très semblable à l'HTAP du groupe 1.

D'un point de vue épidémiologique, dans le suivi d'embolie pulmonaire aiguë 10 % de patients présentent une HTP-PE, mais 30 à 40 % des HTP-PE apparaissent sans avoir pu identifier la survenue préalable d'embolies pulmonaires. Le calcul de la prévalence est ainsi compliqué. L'embolie pulmonaire initiale est suivie d'une période de latence au cours de laquelle le caillot s'organise. La symptomatologie initiale correspond à une dyspnée d'effort non spécifique, ce qui rend d'autant aléatoire l'évocation du diagnostic.

La procédure diagnostic suit trois étapes :

- dépistage par échocardiographie (recherche de PAPS) et scintigraphie pulmonaire,
- cathétérisme droit et angiographie pulmonaire ou angioscanner à la reconstruction,
- évaluation thérapeutique et bilan d'opérabilité (estimation du rapport bénéfice/risque d'une chirurgie potentielle en distinguant atteinte proximale et distale).

Si une atteinte proximale sans vasculopathie périphérique ou avec une vasculopathie périphérique limitée est diagnostiquée, une chirurgie par thromboendartériectomie (TBE) est proposée. S'il s'agit d'une atteinte distale, les patients sont récusés de la chirurgie, avec le seul traitement symptomatique possible. L'évaluation de l'opérabilité des patients est complexe. L'opération consiste à retirer chirurgicalement sous hypothermie profonde et arrêt de circulation les caillots de réorganisation. L'intérêt de la TBE est un gain de mortalité, une amélioration de l'hémodynamique et une amélioration de la classe fonctionnelle de la NYHA.

Sachant que près de 40 % des patients sont récusés de la chirurgie et que 30 % des patients opérés continuent à présenter une HTP-PE persistante post-chirurgie en raison de l'étendue de leurs vasculopathies périphériques, il existe une place pour le traitement médical de l'HTP-PE.

Quatre études relatives à la prise en charge de l'HTP-PE par un traitement médical spécifique peuvent être citées. La première qui concerne l'iloprost a inclus une population mixte de patients présentant une hypertension pulmonaire post-embolique ainsi que des patients présentant une HTAP du groupe 1 de la classification, ce qui invalide l'évaluation des données. L'étude CHEST dont on va reparler. L'étude Benefit qui évalue le bosentan dans cette indication, est négative en raison de résultats non significatifs sur le critère

de jugement principal du test de marche de 6 minutes, malgré un effet positif sur les résistances artérielles pulmonaires. La troisième étude avec le sildenafil n'inclut que 19 patients répartis en deux groupes et se révèle négative, en raison de l'absence d'effet sur le critère principal (test de marche de 6 minutes) par rapport au placebo.

Les recommandations internationales sont une évaluation par une équipe spécialisée de la possibilité d'une intervention chirurgicale dès le diagnostic. Le traitement médical n'est envisagé qu'en cas de non opérabilité ou en cas de persistance de l'hypertension pulmonaire après chirurgie.

Martine REIDIBOYM indique que le riociguat est un nouveau principe actif qui possède un nouveau mode d'action. L'HTAP associe un dysfonctionnement endothélial des artères pulmonaires avec une altération de la synthèse du NO endogène et une insuffisance de la voie de synthèse du GMPc passant par la guanylate cyclase soluble (sGC). Les inhibiteurs de PDE 5 autorisés dans l'hypertension du Groupe 1 agissent en limitant la dégradation du GMPc 1 endocellulaire. Pour sa part, le riociguat agit par 2 modes d'action, d'une part en stimulant la guanylate cyclase soluble, indépendamment du site du NO, et d'autre part en favorisant la liaison du NO sur la sGC, ce qui augmente la synthèse du GMPc endocellulaire. Ce dernier ayant un effet sur le tonus vasculaire, il entraîne une vasodilatation et aurait un effet sur la prolifération des cellules musculaires lisses périvasculaires, sur la fibrose et sur l'inflammation.

Une AMM européenne centralisée a été demandée pour le riociguat dans les indications HTAP et HTP-TEC chez les patients non opérables ou présentant une hypertension pulmonaire persistante/récurrente après endartériectomie. Ce produit est autorisé aux Etats-Unis et au Canada sous le nom d'Adempas depuis l'automne 2013 dans ces indications. Le dossier présenté ce jour fait référence au dossier de la procédure centralisée, arrivée au terme de son évaluation.

Cinq dosages progressifs existent et se présentent sous forme de comprimés (gravages et couleurs différents). La qualité pharmaceutique n'a pas soulevé d'objection. Les données non cliniques n'ont pas non plus soulevé d'objection majeure, et les points de clarification ont été résolus. Il reste un point de clarification sur les transporteurs et les interactions à résoudre, mais qui n'est pas bloquant pour l'AMM. Il convient de signaler toutefois un risque de remodelage osseux diaphysal et une hyperostose chez les rats en cours de croissance, avec un effet sur la morphologie osseuse chez les rats juvéniles. Le traitement n'est donc pas recommandé chez les enfants et les adolescents. Les indications de l'ATUc ne concernent que les adultes. Le riociguat présente par ailleurs un effet tératogène chez le rat, ce qui amène une contre-indication en cas de grossesse.

Concernant les études d'efficacité et de sécurité, une étude de phase II incluant les pathologies HTAP et HTP-TEC a concerné 72 patients sur 12 semaines et permis de déterminer la dose optimale de 7,5 mg/jour en trois prises. Concernant les phases 3, l'étude CHEST 1 relative à l'indication HTP-TEC inclut 261 patients sur 16 semaines et son extension CHEST 2 en ouvert, concerne 443 patients.

CHEST I, conduite entre 2009 et 2012, randomisée en double aveugle versus placebo inclut des patients non opérables ou présentant une hypertension pulmonaire persistante ou récurrente après endartériectomie, sans traitement médicamenteux de l'HTP dans les trois mois précédant l'inclusion. Les 261 patients se répartissent équitablement entre les deux groupes riociguat/placebo. L'ascension de doses administrées s'étale sur 8 semaines avec une dose initiale de 1 mg 3 fois par jour et une augmentation de 0,5 mg trois fois par jour par paliers de 2 semaines, pour atteindre 2,5 mg trois fois par jour. Ces précautions sont liées à l'effet fortement vasodilatateur du riociguat. A 16 semaines, 93 % des patients restaient inclus dans l'étude (18 abandons et 2 décès, répartis entre les deux groupes). La dose de 2,5 mg trois fois par jour a été atteinte dans 77 % des patients et celle de 2 mg chez 13 % des patients.

Le critère primaire choisi est le test de marche à 6 minutes. Le groupe riociguat présente une amélioration moyenne de 39 mètres alors qu'une dégradation moyenne de -6 mètres est observée dans le groupe placebo, soit un effet-traitement de 46 mètres. Les résultats sont moins bons dans le groupe de patients post-chirurgie et meilleurs dans le groupe de patients inopérables (27 mètres versus 54 mètres). Le CHMP a conclu à un réel bénéfice pour ces patients. La durée de l'étude est trop courte pour juger du bénéfice en termes de morbi-mortalité, ce qui est regrettable, mais on note que l'aggravation clinique est de 1,7 % des patients dans le groupe riociguat versus 5,7 % des patients dans le groupe placebo (non significatif).

Concernant les critères secondaires, on note une diminution des résistances vasculaires pulmonaires dans le groupe riociguat et une dégradation dans le groupe placebo, une diminution des taux de marqueurs biologiques cardiaques dans le groupe riociguat et une augmentation dans le groupe placebo et enfin une

plus forte amélioration de la classe fonctionnelle dans le groupe riociguat que dans le groupe placebo sans différence sur le pourcentage de détérioration entre les 2 groupes de traitement.

97 % des patients ayant complété CHEST I ont été inclus dans CHEST II. Sur les 129 patients initialement inclus dans le groupe riociguat de CHEST I, le bénéfice sur le test de marche est conservé à 28 semaines (avec une moyenne de + 63 m). L'effet se maintient donc chez les patients répondeurs.

Concernant l'évaluation de la sécurité, le regroupement des données de tolérance avec celles obtenues dans la population d'une autre étude PATENT conduite dans l'HTAP, offre un effectif plus important avec un total de 490 patients pour le riociguat et 214 pour le placebo.

Les effets indésirables du riociguat sont essentiellement dus aux effets vasodilatateurs et à la relaxation des muscles lisses : céphalées, vertige, œdèmes périphériques, dyspepsie, nausées, diarrhées et vomissements. Enfin, on rapporte une augmentation de résorption osseuse et une diminution de la formation osseuse. Le plan de gestion de risque mentionne un risque potentiel de fracture osseuse à long terme. On cite également le risque d'hypotension systémique, des hémoptysies graves et des hémorragies (rares). Les effets indésirables liés à l'hypotension amènent à une contre-indication en cas de PA systolique \leq 95 mmHg, d'association avec les inhibiteurs de la PDE 5 et avec les dérivés nitrés et médicaments donneurs de NO. Des précautions d'emplois sont à prendre chez les sujets âgés ou dont le poids est inférieur à 60 kg, chez les sujets présentant une insuffisance rénale ou hépatique et en cas d'association aux inhibiteurs puissants du cytochrome P 450, du CYP1A1 et de la glycoprotéine P. Les cas rapportés d'hémoptysies graves et d'hémorragies pulmonaires ont amené aux recommandations suivantes : le riociguat doit être évité chez les patients ayant des antécédents d'hémoptysie sévère ou d'embolisation artérielle pulmonaire. Il est nécessaire de réévaluer le rapport bénéfice/risque de la poursuite du traitement en cas de survenue d'hémoptysie sous riociguat. Enfin, l'anticoagulation doit être surveillée. Le riociguat est par ailleurs contre-indiqué en cas de grossesse et des ajustements de la posologie sont à prévoir chez les patients tabagiques.

Le protocole d'utilisation thérapeutique proposé par le laboratoire dans sa demande d'ATUc spécifie que l'inopérabilité des patients devra être confirmée et documentée par un chirurgien/médecin expérimenté dans la prise en charge de l'hypertension pulmonaire et plus particulièrement de l'endartériectomie. Le passage par un centre de compétences pourrait être rendu obligatoire à ce titre dans le cadre de l'ATUc. Le laboratoire a mis en place un programme de mise à disposition précoce via une étude EAS. Elle prévoit notamment de recruter 32 patients sur les différents centres investigateurs français sur un total de 342 au niveau international. Au 14 novembre 2013, 22 patients étaient déjà inclus dans cette étude, les pathologies cardiaques sous jacentes étant un critère d'exclusion dans cette étude.

En conclusion, l'avis de la Commission est requis sur la mise en place d'une ATUc pour riociguat dans le traitement de l'hypertension pulmonaire thromboembolique chronique inopérable ou persistante ou récurrente après traitement chirurgical. Le 23 janvier 2014, le CHMP a donné un avis positif à l'octroi de l'AMM pour le riociguat dans le traitement de l'HTAP (groupe 1) et de l'HTP-TEC (groupe 4).

Nicolas ALBIN estime qu'il est difficile de se rendre compte du bénéfice clinique apporté par le produit (+ 27 m) ni du devenir de ces patients en l'absence de traitement ou de chirurgie.

Christophe GUT-GOBERT explique que la mortalité en l'absence de traitement est liée à la gravité hémodynamique de la pathologie. Pour des pressions artérielles pulmonaires moyennes supérieures à 50mm Hg, les mortalités sont de l'ordre de 80 % à 3 ans. Les médianes de survie de ces deux pathologies en l'absence de traitement sont de 50 % à 3 ans. Le test de marche est le critère principal historiquement retenu. La distance supplémentaire parcourue est souvent corrélée à une amélioration de la NYHA. Les patients sont moins gênés dans leur vie quotidienne et leur capacité à l'effort.

Nicolas ALBIN demande si la prise en compte de critères tels que la mortalité n'est pas envisageable dans ce type d'évaluation.

Christophe GUT-GOBERT explique que les études initiales portaient sur les prostaglandines IV (époprosténol) dans l'HTAP (groupe 1) avait la mortalité pour critère principal de jugement. Les thérapeutiques qui ont suivi se sont basées sur le test de marche de 6 minutes, dans la mesure où les durées d'études de 16 semaines sont aisément reproductibles d'une étude à l'autre. Le « *time to clinical worsening* » qui est le temps écoulé avant la survenue d'un évènement d'aggravation est un critère repris comme critère principal pour d'autres molécules en attente de sortie. Même si le test de marche à 6 minutes n'est pas le plus pertinent, il s'agit du critère le plus utilisé dans la littérature.

Albert TRINH-DUC demande si la fréquence de ré-hospitalisation à court terme a été examinée dans les deux bras.

Christophe GUT-GOBERT précise que le « *time to clinical worsening* » intègre les hospitalisations, les aggravations cliniques et les décès, sans distinguer la part des uns et des autres. Les deux bras ont été traités sur 16 semaines, ce qui est court.

Willy ROZENBAUM reconnaît qu'il est difficile de faire des placebos dans ces pathologies orphelines et d'obtenir des données de mortalité.

Albert TRINH-DUC considère qu'elles sont malheureusement faciles à obtenir, compte tenu du mauvais pronostic de ces pathologies. Il est donc possible d'obtenir des données de morbi-mortalité – en tenant compte des hospitalisations et de la mortalité. Le fait de parcourir 30 mètres supplémentaires dans le test de marche ne semble pas être un bénéfice clinique exceptionnel chez des patients gravement atteints.

Christophe GUT-GOBERT rappelle que ces patients relèvent des classes fonctionnelles II et III.

Martine REIDIBOYM précise que l'étude de morbi-mortalité conduite avec l'epoprosténol a été menée chez des patients de classe 4 sévères, pour lesquels le pronostic vital était beaucoup plus court ce qui permettait de mettre rapidement en évidence une différence de mortalité. Dans les études CHEST, les sujets sont en majorité en classes fonctionnelles 2 et 3, et donc moins atteints avec une espérance de vie plus longue.

Albert TRINH-DUC demande pour quelle raison la demande d'ATUc ne concerne pas le groupe 1.

Christophe GUT-GOBERT indique que d'autres alternatives thérapeutiques sont accessibles pour le groupe 1 (sildénafil, inhibiteurs des endothélines, prostacycline...).

Martine REIDIBOYM ajoute que, d'un point de vue réglementaire, l'absence d'alternative dans ces indications n'étant pas réelle, le laboratoire ne peut pas prétendre à une ATUc.

Nicolas ALBIN considère que les problèmes hémorragiques et hémoptysiques ne sont pas négligeables. Dans la mesure où 90 % des patients sont sous anticoagulants – il n'est pas précisé s'il s'agit des nouveaux ou des classiques - il demande si le CHMP a émis des recommandations et quelles mesures doivent-êtré mises en place pour appréhender ce problème.

Christophe GUT-GOBERT explique qu'en pratique, tous les patients sont sous AVK, traitement de base de ces pathologies et ont donc tendance à facilement saigner. Par ailleurs, l'hémoptysie fait partie des événements potentiels de l'évolution de l'HTAP. Il est indispensable de veiller à l'apparition de ces effets secondaires, respecter les contre-indications, réévaluer le bénéfice de la poursuite du traitement individuellement pour chaque patient en cas d'hémoptysie sous traitement et colliger les effets indésirables. Le réseau français d'HTAP a fortement insisté sur l'apparition des hémoptysies et des hémorragies alvéolaires et les surveillera étroitement.

Willy ROZENBAUM demande dans quel délai les hémoptysies se produisent dans l'évolution naturelle de la maladie.

Christophe GUT-GOBERT répond qu'elles peuvent apparaître à n'importe quel moment. Plus la pathologie est grave, plus le risque est important. Il confirme qu'il est possible de constater des hémoptysies après 5 ans.

Willy ROZENBAUM en déduit qu'il sera difficile de conclure sur l'étude d'extension.

Christophe GUT-GOBERT considère que l'extension apportera des informations, ne serait-ce qu'au regard des données de *safety* plus importantes qui cumulent les études PATENT et CHEST. Il sera possible de dénombrer le nombre d'événements indésirables.

Claire GUY note que les hémorragies rapportées ne sont pas uniquement intra-alvéolaires : tous les types d'hémorragies doivent être surveillés.

Martine REIDIBOYM précise que les cas mentionnés dans le RCP n'étaient pas tous rapportés comme imputables au riociguat par les prescripteurs/notificateurs. La mécanistique du saignement est difficile à déterminer, hormis l'effet vasodilatateur, qui entretient le saignement.

Christophe GUT-GOBERT rappelle que tous les patients sont sous AVK. Les facteurs sont potentiellement aggravants à défaut d'être confondants.

Willy ROZENBAUM suppose que l'ATU de cohorte peut exiger une surveillance spécifique et une observance stricte du contrôle des paramètres de l'hémostase qui, sur le terrain, a tendance à se relâcher souvent du fait du patient.

Cécile DELVAL en déduit que cela explique la surveillance renforcée prévue dans le protocole.

Christophe GUT-GOBERT le confirme.

Nicolas ALBIN demande en quoi consiste cette surveillance renforcée sur le terrain.

Christophe GUT-GOBERT répond que les patients sont vus tous les mois, avec une réévaluation de l'hémodynamique, de l'interrogatoire (hémorragie alvéolaire, hémoptysie, hémoglobinémie..). Le contrôle de l'INR est mensuel et durable dans le temps. Les NACO n'ont pour le moment pas d'AMM dans l'HTP-PE.

Christian FLAISSIER demande quelle est la physiopathologie de démarrage de cette maladie. Une fois que le patient a été opéré, une récurrence est-elle possible malgré le traitement par riociguat et quelle sera alors la durée du traitement ?

Christophe GUT-GOBERT explique que les problèmes surviennent fréquemment dans le mois qui suit l'intervention chirurgicale. L'hémodynamique est réévaluée de manière rapprochée par échocardiographie et par cathétérisme droit et doit s'améliorer après l'opération. Certains patients améliorent leur hémodynamique sur un an. On assiste parfois à des échecs précoces où les patients restent en post-opératoire avec des NYHA hautes et des hémodynamiques défavorables. Le riociguat peut avoir une place en post-opératoire seulement si les patients ne s'améliorent pas après chirurgie. La décision de mise sous traitement survient après un certain délai et le riociguat ne sera pas instauré d'emblée.

Albert TRINH-DUC suppose que la demande d'ATUc ne concerne que des patients de stades NYHA 2 et 3 et que les 8 patients inclus en France dans CHEST I sont tous dans la phase d'extension.

Christophe GUT-GOBERT le confirme.

Albert TRINH-DUC demande si le plan de gestion des risques sera identique à celui de la thalidomide compte tenu des problèmes avérés de tératogénèse.

Cécile DELVAL ne peut pas apporter de réponse ce jour.

Christophe GUT-GOBERT indique que les femmes souffrant d'hypertension artérielle pulmonaire post embolique et en âge de procréer sont toutes sous contraception efficace. La grossesse est clairement une contre-indication dans cette pathologie, en raison des modifications hémodynamiques qu'elle apporte et qui mettent le pronostic vital en jeu.

Willy ROZENBAUM remercie Christophe GUT-GOBERT qui quitte la salle.

Albert TRINH-DUC souhaite que les grades 2 et 3 NYHA soient bien précisés sur la demande d'ATUc. En effet, la population de CHEST est située sur un score NYHA « peu grave » (score 2 ou 3) et les patients ayant un score très grave n'ont pas été évalués.

Christian DUGUET demande pour quelle raison Albert TRINH-DUC souhaite une restriction dans l'ATUc par rapport à la demande d'AMM du laboratoire, sachant que le riociguat a reçu un avis positif à sa demande d'AMM.

Albert TRINH-DUC estime qu'il aurait été préférable que le laboratoire mène une étude sur les cas les plus graves, ce qui aurait permis d'évaluer la mortalité. Dans la mesure où le choix du laboratoire s'est porté sur

les cas peu graves, l'ATUc doit porter cette restriction, car on ne sait pas ce que donne le riociguat dans les cas très graves.

Martine REIDIBOYM confirme que le RCP approuvé par le CHMP précise l'indication dans les classes 2 et 3. L'étude CHEST a inclus quelques patients en classe fonctionnelle 4 ayant tiré bénéfice du produit. Dans la pratique courante, des classes 4 seront très certainement traitées par ce produit hors AMM.

Willy ROZENBAUM précise que cela ne sera pas hors AMM si cette restriction aux stades 2 et 3 ne figure pas dans l'ATUc.

Cécile DELVAL explique que l'idée est d'avoir un périmètre d'indication des ATU le plus proche possible de celui de l'AMM. L'argument pour ne pas le faire doit être très solide.

Albert TRINH-DUC souhaiterait que les conditions de prescription et de délivrance précisent qu'il ne doit s'agir que des centres de référence et de compétences.

Françoise MANCEL rappelle que les centres de référence et de compétences ne sont pas des spécialités ordinaires et ne peuvent donc pas faire partie des conditions de prescription et de délivrance au sens strict. Ceci n'empêche pas que l'intervention de ces centres soit exigée dans le cadre du protocole de suivi et d'utilisation thérapeutique de l'ATU de cohorte. L'avis d'un centre de référence sera exigé avant de pouvoir traiter les patients.

Willy ROZENBAUM invite la Commission à se prononcer sur la mise en place d'une ATUc pour le riociguat dans le traitement de l'hypertension pulmonaire thromboembolique chronique de stades 2 et 3 inopérables, persistante ou récurrente après traitement chirurgical.

La Commission émet un avis favorable, par 10 voix pour et une abstention, pour la mise en place d'une ATUc pour le riociguat dans le traitement de l'hypertension pulmonaire thromboembolique chronique de stades 2 et 3 inopérables, persistante ou récurrente après traitement chirurgical.

Pour (10 voix) : Nicolas ALBIN, Gwenaëlle ALLAIN-VEYRAC, Isabelle DEBRIX, Christophe DUGUET, Christian FLAISSIER, Claire GUY, Willy ROZENBAUM, Martine TEBACHER-ALT, Stéphane TELLEZ, Albert TRINH-DUC.

Abstention (1 voix) : Jean-Benoît CHENIQUE

La séance est suspendue à 13 heures 00 à 13 heures 40.

VI. Point d'information sur le sofosbuvir

Caroline SEMAILLE propose de réaliser un point rapide sur sofosbuvir et daclatasvir, des molécules innovantes dans le traitement de l'hépatite C chronique. L'ATU de cohorte (ATUc) de sofosbuvir est passée pour avis le 12 septembre 2013 devant cette commission, elle a été notifiée fin septembre 2013 au laboratoire. L'ATUc réservait le traitement à des patients en situations de pré et post-transplantation. Cette indication a été élargie le 6 décembre 2013 à des patients présentant une maladie à un stade avancé pour lequel il n'existe pas de thérapeutique appropriée. Le nombre de demandes d'ATUc a rapidement progressé, notamment à partir de l'élargissement de l'indication : 28 en octobre, 47 en novembre, 75 en décembre et 27 sur la première semaine de janvier 2014.

A la suite de l'avis favorable du CHMP donné le 21 novembre 2013, l'AMM a été notifiée dès le 16 janvier 2014 par la Commission européenne dans une indication plus large que celle de l'ATUc (traitement de l'hépatite C chronique). Les ATUc ont été arrêtées le 22 janvier 2014 car le laboratoire était déjà prêt à distribuer le sofosbuvir sous le nom Sovaldi® dès le 23 janvier. En raison du différentiel existant entre les patients concernés par l'AMM actuelle et les patients concernés par l'ATUc, une décision de l'HAS est attendue au regard du remboursement pour les patients qui ne sont pas dans les indications de l'ATUc.

En parallèle de la décision de la Commission Européenne le 16 janvier 2014, ont été publiés les résultats d'un essai associant le sofosbuvir avec le daclatasvir, avec ou sans ribavirine pendant 24 semaines. Il s'agit de comprimés oraux sans adjonction d'interféron. La population étudiée était constituée de patients non cirrhotiques, de génotype 1, 2 ou 3 y compris des patients en échec d'inhibiteurs de protéase. Le taux de

succès de cet essai allait de 88 à 100 %. A la suite de la publication des résultats de cet essai, l'Agence a reçu de très nombreuses demandes d'association de sofosbuvir à daclatasvir.

Le daclatasvir est un inhibiteur de la NS5A pangénotypique. Il s'administre par voie orale et peut être associé avec d'autres antirétroviraux et se passer d'interféron. Les premières ATU nominatives (ATUn) ont été données en juillet. Le CHMP a donné un avis favorable pour une ATU européenne compassionnelle associant daclatasvir et sofosbuvir, restreinte à des patients de génotype 1 décompensés ou présentant un risque de décès dans les 12 prochains mois. Le laboratoire BMS a déposé en décembre 2013 une demande de procédure accélérée d'AMM, à laquelle le CHMP a donné un avis favorable. La mise à disposition est prévue d'ici septembre 2014. En attendant, le laboratoire a déposé une demande d'ATUc le 19 décembre 2013 dans une indication similaire à celle de l'ATU compassionnelle européenne.

Depuis la publication du 16 janvier 2014 et la notification de l'AMM du sofosbuvir par l'Europe, l'ANSM est submergée de demandes d'ATUn associant daclatasvir et sofosbuvir (70 en 10 jours). Les premières ATUn ont été données aux patients dont le pronostic vital est engagé à court terme, le laboratoire ayant indiqué qu'il n'avait que 40 possibilités de traiter dans le cadre d'une ATUn. D'autres associations avec des antiviraux vont arriver, ainsi qu'un élargissement de l'ATUc d'un autre inhibiteur de protéase (siméprévir). Face à l'explosion des possibilités thérapeutiques de traitement de l'hépatite C chronique, l'ANSM a souhaité réunir un Comité scientifique spécialisé temporaire (CSST) composé d'hépatologues, d'infectiologues et de représentants de CRPV le 14 février 2014, pour discuter de la mise en place de l'ATUc sofosbuvir/daclatasvir et des autres associations. Il est nécessaire de démarrer le plus rapidement possible cette ATUc.

Willy ROZENBAUM reconnaît la complexité de cette situation et souligne le caractère révolutionnaire de ces nouveaux traitements, qui permettent plus de 90 % de guérison, c'est-à-dire une réponse virologique soutenue à 12 semaines. Les patients qui sont déjà à un stade avancé de la maladie sont souvent en échec ou intolérants aux traitements par interféron. La tendance à accélérer le mouvement met la Commission dans une situation délicate, car la prochaine réunion n'est prévue qu'en mars 2014. Il estime que l'ANSM ne peut s'en sortir qu'en prenant ses propres responsabilités, sachant qu'il sera possible d'affiner les choses *a posteriori*. La décision de l'Agence garde toute sa pertinence dans de telles conditions exceptionnelles. Il souligne la très bonne tolérance de ces produits. Le traitement dure trois mois mais il est très onéreux pour le moment.

Nicolas ALBIN signale que le dossier sofosbuvir est à l'ordre du jour de la HAS la semaine suivante. Il demande si, pour les patients souffrant d'une hépatite C chronique, qui ne présentent pas une maladie à un stade avancé et pour lesquels il existe des alternatives thérapeutiques, l'ANSM considère que l'alternative thérapeutique est adaptée pour ces patients.

Willy ROZENBAUM confirme la complexité du problème de l'alternative. L'indication de traitement est liée à l'évaluation de la fibrose. Elle a été restreinte du fait des problèmes de tolérance des traitements classiques, interféron et ribavirine auxquels se sont ajoutés il y a 2 ou 3 ans les inhibiteurs de protéase qui amènent encore de nouveaux effets indésirables supplémentaires. De nombreux patients refusent des traitements en raison de leur caractère lourd et contraignant : au moins 6 mois de traitement, la majorité des patients arrêtent de travailler, il entraîne des syndromes dépressifs, une perte de poids importante, des anémies, des éruptions cutanées. Le nombre de patients traités a augmenté dans le temps, mais reste très éloigné des réels besoins de santé publique. Aujourd'hui, les malades savent qu'ils peuvent guérir grâce à traitement oral de 3 à 6 mois bien supporté. Le taux de guérison, y compris avec les inhibiteurs de protéase, était de 50 à 60 %. Il est aujourd'hui de plus de 90 % avec un traitement dont le seul inconvénient est le prix. Ceci modifie l'attrait du traitement pour les patients qui seront demandeurs. Il y a urgence pour les patients décompensés et pour ceux qui sont à un stade avancé qui peut aller jusqu'au cancer.

Caroline SEMAILLE confirme que des alternatives existent mais sont peu appropriées et difficiles à mettre en œuvre en pratique.

Willy ROZENBAUM ajoute que si les patients refusent de se faire traiter, les alternatives ne sont pas appropriées. Il faut espérer que l'arrivée des nouveaux traitements fera baisser les prix.

Cécile DELVAL précise que depuis le PLFSS 2013, les modalités de prise en charge des patients dans les ATUc ont évolué. Il s'agit d'un nouveau débat pour l'ANSM et la HAS. Le sujet du périmètre d'indication des ATU est très important. Lorsque les indications de l'ATU rejoignent celles de l'AMM, la prise en charge va de soi. Par contre, lorsque celles de l'ATU sont plus étroites que celles de l'AMM, l'avis de la HAS est requis sur

le bien-fondé de la prise en charge du remboursement des indications non couvertes par le périmètre de l'ATU. Depuis le 1^{er} janvier, dès qu'un produit en ATU a reçu un avis positif du CHMP, l'ANSM saisit la HAS afin que son collègue se prononce sur la prise en charge des différences d'indications entre l'ATUc et l'AMM. Cette mesure concerne les ATUc mais pas les ATUn qui bénéficient d'un système dérogatoire jusqu'en juillet 2014. L'ANSM souhaite donc étendre les ATUn aux ATUc et s'interroge sur le bien-fondé d'indications restreintes des ATUc. Les indications des ATUc doivent être suffisamment proches des futures indications de l'AMM. Par ailleurs, il est possible de modifier le protocole en cours d'ATUc. De ce fait, les indications se sont élargies entre septembre 2013 et janvier 2014.

Willy ROZENBAUM confirme que c'était là le souhait de la Commission pour le sofosbuvir.

Isabelle DEBRIX s'enquiert du remboursement actuel du sofosbuvir.

Cécile DELVAL indique que l'ANSM informe la HAS dans le mois qui suit l'avis positif du CHMP. La HAS a deux mois pour rendre un avis sur le bien-fondé du remboursement.

Christophe DUGUET confirme que l'avis de la HAS est important. Si cette dernière considère qu'il existe une alternative appropriée pour les malades hors périmètre de l'ATU, cela signifie que ces derniers ne pourront pas se faire soigner pendant près d'un an alors même que le médicament existe et dispose d'une AMM, le temps que la négociation de prix aboutisse.

Cécile DELVAL abonde dans ce sens, d'autant plus que la loi va dans le sens de favoriser la prise en charge.

Caroline SEMAILLE quitte la séance à 14 heures 05.

VII. Point d'information sur la RTU Baclofène

Willy ROZENBAUM rappelle que l'ANSM a une responsabilité de transparence et de confrontation des opinions. Un certain nombre de personnes ont considéré que leur opinion n'a pas été suffisamment entendue sur ce dossier. Certains ont dit par voie de presse que le travail de la Commission n'était pas adapté au sujet. L'ANSM a proposé que ces personnes puissent s'exprimer aujourd'hui. La Commission aura ensuite à confirmer ou préciser son avis sur la RTU qui a déjà été rendu.

Sylvie IMBERT, Présidente de l'association Baclofène, le Dr Renaud DE BEAUREPAIRE et le Pr Bernard GRANGER rejoignent la séance à 14 heures 10.

Willy ROZENBAUM accueille les intervenants et leur indique que l'Agence a souhaité les entendre dans un souci de transparence et de discussion sur le dossier du baclofène.

Sylvie IMBERT remercie la Commission de l'accueillir pour parler de l'expérience qu'ont les associations de patients avec le baclofène. Les associations et forums de patients Baclofène et Aubes représentent près de 12 000 membres. Quotidiennement des messages d'information et de soutien sont échangés sur les forums et des mails sont reçus de personnes cherchant à accéder à ce traitement et avoir l'adresse d'un médecin spécialisé.

Fin 2012, une première enquête « Baclofène et alcoolisme », incluant un panel de personnes non alcoolo-dépendantes a eu pour objectif de mesurer l'efficacité de ce traitement. La consommation d'alcool des personnes alcoolo-dépendantes avant traitement, très importante, est devenue à la suite du traitement identique à celle des personnes non alcoolo-dépendantes. Les malades sont devenus indifférents à l'alcool et ont retrouvé leur libre arbitre. Le baclofène, lorsqu'il est bien prescrit, permet de supprimer la dépendance.

La dose efficace de baclofène est très variable d'un individu à l'autre. Dans cette enquête, elle varie de 30 à 440 mg/jour, avec une moyenne de 173 mg/jour. 64 % des personnes ont besoin d'une dose supérieure à 120 mg/jour et près de 30 % d'une dose supérieure à 200 mg/jour, seuil que l'ANSM envisage comme limite maximale de prescription.

En ce qui concerne les effets indésirables, une seconde enquête plus récente a été menée afin d'estimer l'impact du traitement sur la vie des malades. Plus de 80 % des patients ont eu des effets indésirables. 17 % de patients de plus de 60 ans prennent ce médicament. 61 % des patients travaillaient avant le traitement et, parmi eux 90 % ont poursuivi leur travail avec pour 30 % d'entre eux des difficultés à le faire. Si on détaille les réponses selon les doses prises, on constate que les difficultés à poursuivre une activité professionnelle augmentent avec les doses administrées, notamment au dessus de 300mg/j mais que les malades continuent presque tous à travailler quelle que soit la dose prise.

Une fois le seuil atteint et la guérison consolidée, les personnes diminuent progressivement les doses de baclofène, passant à une dose moyenne de 77 mg/jour. Les effets indésirables s'atténuent en parallèle. 80 % des personnes n'en souffrent plus ou très peu. Comparés à ceux des autres traitements, les effets indésirables du baclofène sont considérés comme plus supportables ou équivalents par 30 % des patients et plus handicapants par 20 %. Les 50 % de patients restant indiquent n'avoir jamais cherché à se soigner avant. Conscients de l'inefficacité des traitements actuels ou effrayés par la perspective de l'abstinence, 50 % des alcoolo-dépendants préfèrent les méfaits de l'alcool.

A ce stade quatre constats s'imposent : 50 % des malades sont traités par le baclofène en première intention, 65 % doivent dépasser 120 mg/j pour se délivrer de l'addiction, 30 % vont au-delà des 200 mg/jour et les malades supportent les effets indésirables réels du baclofène car ils savent qu'il en va de leur vie.

Par conséquent, trois propositions semblent fondamentales aux associations :

- Autoriser la prescription en première intention pour favoriser l'accès aux soins aux malades qui refusent actuellement de se soigner, et dont l'état de santé ne peut que se dégrader,
- Ne pas restreindre la posologie : un premier seuil à 120 mg/j serait très contraignant et plafonner la dose à 200 mg/j laisserait de côté 30 % des malades,
- Annoncer rapidement la RTU, attendue par des milliers de malades et de médecins en France et à l'étranger.

Renaud DE BEAUREPAIRE précise que cette intervention n'est pas à leur initiative mais à celle de Dominique MARANINCHI, qui leur a proposé lors d'une discussion sur le contenu de la RTU.

Il rappelle que l'alcool tue près de 50 000 personnes par an en France (environ 130 personnes par jour). Si les grandes études en double aveugle n'ont pas encore été publiées, d'autres études observationnelles menées sur deux ans révèlent un effet extraordinaire du baclofène. Il est difficile aujourd'hui de douter de son efficacité. La meilleure preuve en est la quantité de témoignages recueillis. Cette molécule est très efficace, alors que les autres alternatives ne fonctionnent pas. Devant cette situation compassionnelle, il n'est pas possible de ne pas leur proposer de baclofène en première intention, même si cela ne va pas forcément dans l'intérêt de certains industriels.

La décision d'une RTU semble plus que souhaitable et il remercie les personnes qui en ont eu l'initiative. Que va-t-elle contenir ? Tout d'abord, les doses ne doivent pas être limitées à un seuil inefficace. Dominique MARANINCHI a indiqué que l'ANSM envisageait de ne proposer le traitement qu'aux personnes qui ne souffriraient pas de problèmes psychiatriques. Cette idée lui semble invraisemblable, dans la mesure où l'immense majorité des patients alcooliques en souffrent à des degrés divers. Si les psychoses, schizophrénies et bipolarités sont considérées comme des troubles graves, les troubles de la personnalité, les anxiétés et de dépressions graves sont également sérieux. Il s'interroge alors sur les limites de la psychiatrie. Son expérience de prescription de baclofène à des patients schizophrènes montre qu'ils le tolèrent aussi bien que les patients ne souffrant pas de maladie mentale. La question des patients bipolaires pose un problème, car le baclofène peut provoquer des états dépressifs ou maniaques. La solution est de donner un thymorégulateur (dépakine) avec laquelle il n'a jamais rencontré de problème avec ses patients. La RTU ne doit donc pas contenir une restriction à la prescription de baclofène liée aux troubles psychiatriques. En tant que psychiatre, il souligne par ailleurs l'importance de la formation des prescripteurs. Ce sont fréquemment les effets indésirables qui limitent la prescription de baclofène. Cette dernière doit s'apprendre : augmentation progressive des doses, proximité avec le patient pour identifier rapidement les effets indésirables, attendre qu'ils passent et continuer progressivement.

Bernard GRANGER explique que le directeur général de l'ANSM a proposé aux trois intervenants de s'exprimer devant la Commission après qu'ils se soient étonnés que la Commission n'entende pas ceux qui

ont une grande habitude du baclofène. Le directeur général les a invités à faire quelques propositions devant la Commission.

Il rappelle que l'alcoolisme est la 2^e cause de mortalité évitable après le tabac. Il insiste sur la qualité de la guérison procurée par le baclofène, qui donne aux patients l'impression d'être libérés d'une servitude. Les données actuelles observationnelles montrent une efficacité considérable du baclofène, dans la mesure où plus de 50 % des patients traités à 6 mois, 12 mois et 24 mois ont une consommation nulle ou modérée. Ceci explique pour quelle raison de nombreux patients qui n'avaient jamais cherché d'aide réclament maintenant un traitement par baclofène. Les effets des produits alternatifs sont proches du placebo, y compris le nalméfène, pour lequel la HAS a d'ailleurs récemment considéré que le service médical rendu était modéré et l'amélioration du service médical rendu mineur. Aotal et Revia ne sont pas plus efficaces. Baclofène est un médicament qui présente une efficacité jamais vue dans cette indication. La possibilité de RTU est une chance pour les patients et pour le système sanitaire, en attendant la demande de l'AMM. Encore faut-il que cette RTU corresponde aux données actuelles de la science. Les deux points importants sont la dose jusqu'à laquelle on peut aller et les contre-indications en cas de pathologies psychiatriques associées qui sont stigmatisantes à l'égard des malades souffrant de troubles mentaux.

Concernant la dose maximale, les études observationnelles montrent que 25 à 30 % des patients répondent favorablement à des doses supérieures à 200 mg. La limitation de la dose maximale à 200 mg/jour revient à priver ces patients du bénéfice de ce traitement. Par ailleurs, l'ANSM a autorisé l'étude Bacloville dans laquelle la dose maximale est de 300 mg. Ces deux positions paraissent peu cohérentes. La limitation à 200 mg/jour risque d'entraîner la prescription de doses supérieures à celle recommandée dans la RTU, donc hors RTU, sans que les données de surveillance qu'apportera la RTU soient alors recueillies. La dose maximale doit être la plus proche possible de la pratique courante. Le seuil de 300 mg/jour semble raisonnable.

Dans certaines situations cliniques, un avis spécialisé est nécessaire notamment dans le cas de comorbidité psychiatrique ou dans le cas où la prescription entraîne une absence d'efficacité ou des effets indésirables très gênants. Certains prescripteurs généralistes demandent à d'autres prescripteurs un avis pour aménager le traitement et obtenir de meilleurs résultats. Un avis de recours auprès d'un médecin expérimenté peut donc être recommandé, permettant de jouer sur les horaires des prises, sur les doses... Il suggère ainsi la création d'un réseau de médecins de recours mis en place par les instances universitaires de psychiatrie, de médecine générale et d'addictologie. L'avis de recours doit être donné non par un type de spécialiste mais par un médecin expérimenté dans la prescription du baclofène. Enfin, les médecins doivent être formés à la prescription du baclofène. A ce jour, aucun industriel ne promeut l'information.

Les trois points sur lesquels les intervenants souhaitent attirer l'attention de la Commission sont donc :

- Porter la dose maximale de 200 à 300 mg/jour,
- Ne pas exclure les patients atteints de troubles mentaux, mais que leur prise en charge s'effectue par un médecin spécialiste en psychiatrie,
- Organiser les avis de recours et favoriser les actions de formation.

Willy ROZENBAUM remercie les intervenants de leur point de vue, sachant que la Commission n'a pas nié les bénéfices potentiels du baclofène et a donné un avis favorable à une RTU. La perception des limites est un exercice difficile et individuel. Il note que les membres de la Commission n'ont pas de question à adresser aux intervenants et souligne que ce dossier a été beaucoup étudié et des experts ont notamment été auditionnés.

Sylvie IMBERT, Présidente de l'association baclofène, le Dr Renaud DE BEAUREPAIRE et le Pr Bernard GRANGER quittent la séance.

Florent PERIN-DUREAU précise que l'ANSM aurait souhaité que cette RTU soit délivrée plus tôt. La RTU reste un processus nouveau, sans référentiel international ou européen. Aucune RTU n'a été délivrée à ce jour. La RTU de baclofène est en cours de finalisation. L'Agence est notamment en attente des autorisations nécessaires de la CNIL qui devrait examiner la RTU en février. Il n'existe pas d'obstacle de fond, mais la nouveauté du processus interpelle l'ensemble des intervenants.

Willy ROZENBAUM demande si l'éclairage qui vient d'être apporté et les points mis en avant par les intervenants remettent en cause l'avis émis en juillet.

Jean-Benoît CHENIQUE se dit gêné par les remarques relatives à la formation. Il serait bon que les sachants soient informés des structures de formation existantes. Le canal habituel des médecins libéraux et notamment généralistes concernés par la prescription de baclofène ne passe pas par l'industrie mais par des autoformations, groupes de pairs ou des budgets de la sécurité sociale. La RTU permettra d'accéder à ce type de formation via l'OGDPC ou le FAF-PM, qui ne dépendent ni de l'industrie, ni de l'ANSM. Les médecins intéressés se formeront, comme ceci a été le cas pour la méthadone. Par ailleurs, il considère que la référence à l'étude Bacloville pour fixer le seuil de dose maximale à 300 mg/jour n'est pas valable. 200 mg/jour correspond à la prescription raisonnable qui protège le patient et le médecin alors que 300 mg/jour est la dose appliquée dans le cadre d'une étude afin d'en connaître les effets.

Nicolas ALBIN demande où se place le baclofène par rapport aux autres médicaments de la dépendance alcoolique (ex. : Selincro®) dans la stratégie thérapeutique.

Florent PERIN-DUREAU rappelle que la RTU n'intervient qu'après échec ou intolérance des thérapeutiques existantes disposant d'une AMM dans les indications similaires. La RTU reste donc du « hors AMM ».

Cécile DELVAL ajoute que cela vaut si l'AMM est large.

Christophe DUGUET s'étonne du délai de plus de 6 mois qui s'est écoulé depuis l'avis de la Commission du 4 juillet 2013. Le retard lié à l'avis de la CNIL a été évoqué. Il note également que l'enjeu relatif à la psychiatrie a été peu évoqué en juillet et ne se souvient pas que l'avis portait de fortes restrictions sur la psychiatrie.

Florent PERIN-DUREAU rappelle que le décret de la RTU prévoit des éléments qui sont discutés en Commission, tels que l'indication, la posologie et les contre-indications ainsi que des éléments annexes qui incombent à l'Agence tels que les modalités de suivi technique et de suivi réglementaire en termes de pharmacovigilance... Le décret prévoit également une convention entre l'Agence et les firmes. Pour cette RTU, l'Agence a souhaité s'orienter vers une convention signée de manière volontaire par les deux parties, plutôt qu'une convention d'autorité. Pour l'Agence, chargée de la régulation des médicaments, encadrer du « hors AMM » n'est pas un exercice simple. La CNIL intervient sur le protocole de suivi d'efficacité et de tolérance prévu, même s'il s'agit d'un fichier non nominatif.

Martine TEBACHER-ALT indique que les 683 effets indésirables relevés par l'association Baclofène au cours de son enquête doivent être notifiés aux centres de pharmacovigilance.

Jean-Benoît CHENIQUE indique qu'à sa connaissance, il n'y a jamais eu de recours de la Sécurité Sociale ou de l'Assurance Maladie contre une quelconque prescription relative au baclofène, tel que cela a été le cas pour d'autres médicaments.

Willy ROZENBAUM souhaite savoir si l'éclairage apporté aujourd'hui change l'avis de la Commission, notamment au sujet de la dose maximum.

Albert TRINH-DUC rappelle que les données de l'association Baclofène étaient déjà connues de la Commission en juillet. Il ne s'agit donc pas réellement d'un nouvel éclairage.

Christophe DUGUET précise s'être opposé à la définition d'une dose maximum en juillet et que ces interventions le confirment dans sa position.

Christian FLAISSIER considère que la question est de savoir si la Commission doit rester ferme sur cette dose maximum, qui laisserait de côté 30 % de patients qui pourraient en bénéficier.

Willy ROZENBAUM invite donc la Commission à se prononcer la question : suite à cette audition, la commission souhaite-t-elle modifier son avis émis lors de sa séance du 4 juillet 2013.

Pour (3 voix) : Claire GUY, Christian FLAISSIER, Christophe DUGUET

Contre (5 voix) : Albert TRINH-DUC, Martine TEBACHER-ALT, Jean-Benoît CHENIQUE, Gwenaëlle ALLAIN-VEYRAC, Nicolas ALBIN

Abstentions (3 voix) : Isabelle DEBRIX, Stéphane TELLEZ, Willy ROZENBAUM

La Commission, à la majorité des votants, ne souhaite pas modifier son avis du 4 juillet 2013.

Albert TRINH-DUC note que la question de la prise en charge des personnes âgées de plus de 65 ans était restée en suspens.

Florent PERIN-DUREAU répond que le dossier est en cours.

Willy ROZENBAUM demande si les personnes qui ne pourraient pas bénéficier de la RTU peuvent bénéficier d'une ATU.

Florent PERIN-DUREAU répond négativement.

Jean-Benoît CHENIQUE rappelle qu'actuellement, la prescription de baclofène est totalement hors AMM. Cela ne gênera donc probablement pas les patients d'être hors RTU.

VIII. ATUc Masican (masitinib)

Vincent GAZIN présente la demande d'ATUc déposée par les laboratoires AB Science concernant le masitinib (Masican®).

Le masitinib est une molécule inhibitrice de la tyrosine kinase qui a eu une désignation de médicament orphelin pour le traitement des tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST) par le CHMP. Les GIST, tumeurs mésoenchymateuses du tube digestif, concernent 10 % des sarcomes des tissus mous et moins de 1 % des tumeurs digestives malignes. A ce jour, 15 personnes sur 1 million en seraient atteintes, soit 800 à 900 cas par an en France. L'âge moyen au diagnostic est de 55 ans et la proportion hommes/femmes est équivalente. Le seul traitement actuel est celui de l'exérèse chirurgicale pour la maladie localisée. Certains traitements médicamenteux ont reçu l'AMM pour la maladie métastatique, comme l'imatinib (Glivec®) en première ligne et le sunitinib (Sutent®) en deuxième ligne. Certaines études cliniques ont montré un effet favorable avec le dasatinib (Sprycel®), qui n'est toutefois pas indiqué dans le GIST.

Aucun traitement n'est autorisé au niveau de la troisième ligne. AB Science a déposé une demande d'AMM centralisée en juin 2012 dans l'indication « *traitement chez l'adulte de tumeurs stromales gastro-intestinales malignes non résecables et/ou métastatiques pour lesquelles la maladie a progressé malgré un traitement par imatinib* », c'est-à-dire en deuxième ligne, au même niveau que sunitinib. Le CHMP a donné un avis défavorable en novembre 2013 sur la base de questions de qualité et de sécurité et l'absence de démonstration d'efficacité. Le laboratoire a fait appel de l'avis du CHMP.

Pierre-Yves HATRON rejoint la séance à 15 heures 00.

L'indication demandée pour l'ATUc est différente de celle de l'AMM, dans la mesure où le laboratoire demande une troisième ligne après échec de l'imatinib et du sunitinib. La posologie demandée s'élève à 12mg/kg/jour en 2 prises, en monothérapie.

Le laboratoire s'appuie sur une étude du traitement en deuxième ligne précédemment, il s'agit de l'étude soumise à l'EMA. Cette étude de phase 2 ouverte, randomisée et contrôlée contre sunitinib a impliqué 9 centres en France et 44 patients. L'objectif principal était la survie sans progression (PFS) selon le jugement de l'investigateur et d'un comité de lecture indépendant, les objectifs secondaires étant la survie globale, la réponse tumorale et la qualité de vie. On relève seulement un léger bénéfice quant à la qualité de vie dans le groupe masitinib, difficilement interprétable, l'étude étant ouverte.

Le groupe de travail Oncologie Hématologie (GTOH) de l'ANSM a émis un avis défavorable à cette demande d'ATUc chez les patients porteurs de GIST ayant reçu au moins deux lignes de traitement. L'avis du groupe s'appuie sur l'absence de données sur des patients ayant reçu au moins deux lignes de traitement et sur le fait que les données disponibles ne concernent que des patients en échec d'une première ligne de traitement. Ces éléments ne permettent ainsi pas de présumer d'un rapport bénéfice/risque favorable du masitinib dans cette situation clinique.

La question posée à la Commission est la suivante : « *compte tenu des éléments présentés, la Commission est-elle favorable à l'utilisation de Masican (masitinib) dans le cadre d'une ATUc dans le traitement chez*

l'adulte de tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST) pour lesquelles la maladie a progressé malgré un traitement comprenant au moins l'imatinib et le sunitinib ou sont devenus intolérants et pour lesquels il n'existe pas d'alternative thérapeutique disponible appropriée ? »

Willy ROZENBAUM s'enquiert des effets indésirables potentiels.

Vincent GAZIN mentionne des atteintes cutanées sévères, de type syndrome de Lyell, rapportées avec masitinib, qui ne sont pas signalées avec les autres produits. Les profils de sécurité sont similaires entre les tyrosines kinases.

Martine TEBACHER-ALT demande pour quelles raisons deux demandes d'ATU ont été annulées et quels problèmes de qualité et de sécurité ont été soulevés par l'EMA.

Vincent GAZIN précise qu'aucune ATU n'a été octroyée avec masitinib. Dans les deux cas cités, il n'y avait pas lieu de demander d'ATU dans la mesure où des essais cliniques étaient possibles. Les problèmes de sécurité relevés par l'EMA concernaient les nocivités cutanées.

Pierre DEMOLIS précise que le CHMP a refusé la demande d'AMM tout d'abord en raison de l'absence de la démonstration d'efficacité. L'analyse principale reposait sur une étude de PFS non contrôlée et l'analyse secondaire comparative contre sunitinib avec 2 critères principaux qui étaient la survie globale et PFS. Il s'agit de travaux exploratoires, en conséquence le CHMP a considéré que les conditions de robustesse des résultats n'étaient pas satisfaisantes. Pour la sécurité, le nombre de patients à la dose demandée et dans l'indication revendiquée était insuffisant. Enfin, le profil global de sécurité constaté sur le faible nombre de patients semble meilleur que celui du sunitinib, sans toutefois être clairement démontré.

Willy ROZENBAUM suppose qu'il est difficile d'inclure beaucoup de patients sur ce type de pathologie et de réaliser des essais de supériorité ou d'équivalence.

Pierre DEMOLIS indique qu'un essai de phase III confirmatoire est en cours sur l'indication demandée dans l'AMM. Il s'agit d'un essai comparatif contre sunitinib chez les patients résistants à l'imatinib. Les données comparatives pourront être disponibles si le développement se poursuit.

Willy ROZENBAUM invite la Commission à se prononcer sur la question posée : la Commission d'évaluation initiale du rapport entre les bénéfices et les risques des produits de santé est-elle favorable à l'utilisation de Masican (masitinib) dans le cadre d'une Autorisation temporaire d'utilisation (ATU) de cohorte dans le traitement chez l'adulte de tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST) pour lesquelles la maladie a progressé malgré un traitement comprenant au moins l'imatinib et le sunitinib ou sont devenus intolérants et pour lesquels il n'existe pas d'alternative thérapeutique disponible appropriée ?

La Commission rend un avis défavorable à la majorité des votants :

Contre (10 voix) : Nicolas ALBIN, Gwenaëlle ALLAIN-VEYRAC, Jean-Benoît CHENIQUE, Isabelle DEBRIX, Christophe DUGUET, Claire GUY, Willy ROZENBAUM, Martine TEBACHER-ALT, Stéphane TELLEZ, Albert TRINH-DUC.,

Abstention (1 voix) : Christian FLAISSIER

IX. ATUc Ibrutinib

Marc MARTIN indique que l'ibrutinib est un inhibiteur covalent de la tyrosine kinase de Bruton. Ce médicament est en développement dans de nombreuses pathologies lymphoïdes, dont la leucémie lymphoïde chronique (LLC), le lymphome lymphocytaire, le lymphome du manteau, lymphome diffus à grandes cellules B, lymphome folliculaire, maladie de Waldenström et le myélome multiple. Une demande d'AMM centralisée a été déposée fin 2013 et l'ibrutinib a obtenu en novembre 2013 une AMM aux Etats-Unis sur l'indication « *traitement du lymphome à cellules du manteau après au moins une première ligne de traitement* ».

Plusieurs essais cliniques sont en cours :

- 2 études de phase 3 dans la LLC et le lymphome lymphocytaire à petites cellules,

- une étude de phase 2 et 2 études de phase 3 dans le lymphome du manteau,
- une étude de phase 1 et une étude de phase 3 dans le lymphome non hodgkinien de type B diffus,
- une étude de phase 2 dans le lymphome folliculaire réfractaire.

En novembre 2013, le Groupe de travail des médicaments utilisés en oncologie et hématologie (GTOH) a évalué le protocole dans le cadre d'une demande d'ATUn, dans la LLC (leucémie lymphoïde chronique) et dans le lymphome du manteau. Deux essais cliniques appuient cette demande :

- 1 essai clinique de phase 1b/2 qui visait à déterminer la dose de cet inhibiteur pour le traitement de la LLC ou le lymphome lymphocytaire à petites cellules,
- 1 étude multicentrique de phase 2 pour évaluer l'efficacité et la tolérance du produit dans le traitement du lymphome du manteau en rechute ou réfractaire.

Fin 2013, une demande d'AMM a été déposée au niveau européen pour ces deux indications.

La tyrosine kinase de Bruton est un effecteur de la transduction du signal du récepteur B, qui induit plusieurs cascades de phosphorylations conduisant à l'apoptose. L'ibrutinib est complémentaire de traitements utilisés dans les lymphomes non hodgkiniens et dans la LLC, consistant à utiliser des chimiothérapies de type fludarabine ou cyclophosphamide. Les délétions sur la P 53 conduisent à une résistance des chimiothérapies.

116 patients ont été inclus dans la première étude relative à la LLC, répartis en 5 cohortes (selon l'existence ou non de traitement antérieur et selon la dose administrée, 420 ou 840 mg). 78 patients ont reçu les 420 mg, 38 patients 840mg, 85 patients étaient réfractaires, 31 patients naïfs de tout traitement.

Les taux de réponse globale sont très intéressants, avec une moyenne de 75 % de taux de réponse et un temps de réponse moyen avoisinant les 2,5 mois. On ne note pas de différence observable entre les deux doses administrées (420mg et 840mg) ni en fonction du stade de la maladie ou du nombre de lignes de traitement antérieures.

111 patients ont été inclus dans l'étude relative au lymphome du manteau, répartis dans 2 cohortes, l'une traitée avec bortezomib (qui dispose d'une indication dans le lymphome du manteau aux USA) et l'autre non traitée avec ce produit. L'âge du début de traitement se situe entre 60 et 70 ans. 30 % des patients ont reçu le traitement habituellement utilisé dans le lymphome non hodgkinien et la plupart ont reçu du rituximab. Les alternatives thérapeutiques sont limitées dans le lymphome du manteau, notamment après la première ligne. Pour le lymphome du manteau, les taux de réponse avoisinent 66 à 67 % sans différence entre les deux cohortes et le temps de survie sans progression va de 7 à 16 mois.

Le profil de sécurité révèle une toxicité hématologique avec neutropénies et pneumonies, hypertensions et thrombocytopenies, diarrhées, nausées et œdèmes périphériques. D'autres toxicités sont apparues dans le cadre des essais cliniques en cours (risques hémorragiques). Aux USA, le RCP signale des risques à surveiller : interactions avec les inhibiteurs ou activateurs de cytochromes.

Le Groupe de travail Oncologie Hématologie (GTOH) a conclu à un rapport bénéfice/risque favorable présumé pour ces deux pathologies. Compte tenu du profil de sécurité préliminaire de l'ibrutinib et des données de sécurité connues par ailleurs, il est préférable que ce produit soit donné dans le cadre d'une ATUc permettant d'assurer un suivi plus complet des patients.

Willy ROZENBAUM souhaite savoir si des études de phase III avec un traitement en première intention chez des patients naïfs de traitements antérieurs sont menées. Il estime que les effets indésirables sont manifestement plus importants chez les patients qui ont déjà eu des traitements antérieurs. Les patients naïfs sont rares. Il demande ce qu'il en est lorsqu'une ATUc restrictive est donnée et qu'une demande d'élargissement est déposée par la suite.

Françoise MANCEL répond qu'une réévaluation est alors réalisée. Si le temps le lui permet l'ANSM représentera le dossier à la Commission. Par définition, une ATUc est modifiable pour un élargissement ou une restriction selon les signaux de pharmacovigilance.

Nicolas ALBIN considère que ce médicament est intéressant, avec un nouveau mécanisme d'action et des taux de réponse conséquents même en 2^{ème} ou 3^{ème} ligne, avec un taux de réponse de près de 70 %, notamment pour le lymphome du manteau où les possibilités de traitement sont limitées, avec des polychimiothérapies lourdes, avec une hématotoxicité notoire. Il présente une toxicité hématologique attendue, qui est fonction de l'avancée dans les lignes de chimiothérapie. Plus le patient avance dans les

lignes de chimiothérapies, plus l'hématopoïèse est déficiente et la toxicité importante. Ce médicament est attendu par les médecins pour traiter des patients considérés en situation d'impasse thérapeutique.

Martine TEBACHER-ALT s'enquiert des durées de traitement. Compte tenu du doublement du taux plasmatique d'ibrutinid en cas de prise pendant les repas, elle suggère de contre-indiquer la prise d'ibrutinid au moment du repas plutôt que de conseiller de le prendre à distance des repas.

Marc MARTIN répond qu'à ce jour, aucune durée de traitement n'est indiquée. Une limite dans la durée de traitement est demandée dans les essais cliniques. Concernant la contre-indication de prise au moment des repas, le RCP fourni avec le protocole doit être examiné et précisé le cas échéant.

Martine TEBACHER-ALT aborde les interactions. En ce qui concerne les inhibiteurs puissants du 3A4/5, par « doit-être évitée », faut-il entendre une association déconseillée ou une contre-indication ? Elle suggère de contacter la cellule Interactions médicamenteuses pour déterminer le niveau de contre-indication. Il est préférable de réduire la dose plutôt « *qu'envisager de la réduire* ». Elle s'étonne de voir mentionner les interactions avec les oranges de Séville, qui ne font pas l'unanimité. Enfin, cette molécule est intéressante par sa liaison covalente, sa cinétique courte et sa spécificité avec la tyrosine kinase. Elle suggère toutefois d'écrire « liaison irréversible » plutôt que « liaison covalente ».

Marc MARTIN confirme l'irréversibilité de cette liaison covalente.

Jean-Benoît CHENIQUE demande pour quelle raison cette molécule est agréée par la FDA pour le lymphome du manteau mais pas pour le LLC.

Marc MARTIN répond que les deux dossiers n'ont pas été déposés en même temps, alors que le laboratoire a lié les deux en Europe. Le laboratoire a demandé et obtenu une évaluation rapide aux Etats-Unis pour le syndrome du manteau mais a priori pas pour le LLC.

Willy ROZENBAUM suppose que le laboratoire demandera rapidement une AMM aux Etats-Unis pour la LLC, compte tenu des résultats de phase III.

Nicolas ALBIN revient sur la durée du traitement et signale que le traitement d'entretien par les MAB (anti CD20) est validé depuis deux ans. D'après lui, l'ibrutinib est le premier MIB dans l'hémopathie lymphoïde. Dans la mesure où les MAB sont arrêtés après trois ou quatre années de traitement, ces nouveaux traitements doivent se poursuivre ou être arrêtés selon la tolérance.

Willy ROZENBAUM indique que le dernier NEJM mentionne l'idelalisib.

Alexandre MOREAU confirme que d'autres inhibiteurs de la tyrosine kinase arriveront prochainement sur le marché. L'ibrutinib est le premier développé dans le lymphome du manteau et le LLC. Ces nouvelles thérapies sont une avancée par rapport à l'existant dans le domaine de l'hématologie. Les patients souffrant de LLC et qui présentent une délétion sur la P53 ne disposent plus d'aucune alternative thérapeutique depuis que Sanofi a retiré Campath®. 5 à 7 % des patients n'ont pas d'alternative thérapeutique, en dehors des ATUn. Le mécanisme d'action de l'ibrutinid est extraordinaire dans le sens où il court-circuite la P53 et le taux de réponse est impressionnant.

Nicolas ALBIN signale que dans la LLC, les recommandations américaines placent déjà l'ibrutinib en première ligne chez les patients de moins de 70 ans et chez les patients de plus de 70 ans lorsqu'ils ont une réponse courte à la première ligne de chimiothérapie.

Alexandre MOREAU précise que le laboratoire a indiqué que le produit ne sera pas disponible avant avril 2014 pour l'ATUc.

Nicolas ALBIN conseille à l'ANSM de faire savoir pour quelle raison le produit n'est pas disponible dans l'immédiat.

Cécile DELVAL précise que l'ANSM rend publique l'ATU seulement lorsque le produit est disponible.

Marc MARTIN explique que le dossier présenté aujourd'hui a été formellement déposé le 15 janvier 2014 par l'industriel. L'ANSM demande à ce dernier de mettre ce produit le plus rapidement possible à disposition,

dans le cadre le plus adapté à la sécurité des patients. Le dossier a été instruit, notamment par le GTOH, même s'il ne comportait pas toutes les données nécessaires à l'ATUc. La non disponibilité du produit avant avril a retardé l'instruction du dossier, car il est gênant d'accorder une ATUc pour un produit non disponible dans l'immédiat.

Cécile DELVAL précise que les discussions avec le laboratoire ont été très difficiles. Marc MARTIN a réussi à réduire les délais de mise à disposition du produit pour le rendre disponible au mieux en avril 2014.

Willy ROZENBAUM invite l'ANSM à communiquer afin d'expliquer que les blocages ne sont pas de son fait mais de celui du laboratoire, comme cela a été le cas pour le sofosbuvir. Sans cette information, la responsabilité incombe à l'ANSM.

Françoise MANCEL confirme que l'ANSM pourrait envisager de publier les ATUc dès leur notification et d'indiquer la date attendue de leur démarrage du fait de la décision du laboratoire.

Alexandre MOREAU insiste sur la forte pression exercée sur les équipes de l'ANSM au regard des résultats du produit et des nombreuses communications scientifiques sur le sujet. Les demandes d'ATUc ont notamment été très nombreuses. Il rappelle que le dossier n'a été soumis qu'il y a une dizaine de jours.

Cécile DELVAL assure que l'ANSM pourrait revoir sa doctrine de publication des ATU au vu de ces récentes situations. Une publication des ATU sera possible dès la notification de l'ATU par l'Agence.

Willy ROZENBAUM invite la Commission à se prononcer sur l'ATUc.

La Commission d'évaluation initiale du rapport entre les bénéfices et les risques des produits de santé est-elle favorable à l'utilisation de l'ibrutinib dans le cadre d'une Autorisation temporaire d'utilisation (ATU) de cohorte dans les deux indications suivantes :

- traitement des patients adultes atteints d'un lymphome à cellules du manteau en rechute ou réfractaires ;
- traitement des patients adultes atteints d'une leucémie lymphoïde chronique / lymphome lymphocytaire en rechute ou réfractaires.

La Commission donne un avis favorable à l'ATUc de l'ibrutinib à l'unanimité des votants :

Pour (12 voix) : Nicolas ALBIN, Gwenaëlle ALLAIN-VEYRAC, Jean-Benoît CHENIQUE, Isabelle DEBRIX, Christophe DUGUET, Christian FLAISSIER, Claire GUY, Pierre-Yves HATRON, Willy ROZENBAUM, Martine TEBACHER-ALT, Stéphane TELLEZ, Albert TRINH-DUC.

X. RTU Thalidomide Celgène (thalidomide)

Nathalie DUMARCET précise que lorsque la Thalidomide® a obtenu son AMM en 2009 pour le myélome en France, l'ATU n'a plus été possible. Une dérogation transitoire (article 56 du plan de financement de la sécurité sociale) a permis la prise en charge financière du produit dans certaines indications des ATU de cohorte ou nominatives. Désormais, les médicaments disposant d'une AMM ne peuvent plus faire l'objet d'ATU. En conséquence, certaines ATU dont le rapport bénéfice/risque semble toujours favorable en 2014 se transforment en RTU (recommandation temporaire d'utilisation), qui correspondent aux anciennes situations d'utilisation « hors AMM encadrées ». Il s'agit d'une première, mais cette situation se reproduira dans la mesure où les produits en protocole thérapeutique temporaire à l'hôpital ou en article 56 en ville, dont le rapport bénéfice/risque est favorable doivent basculer en RTU. La loi de décembre 2011 rend le suivi des patients par les laboratoires obligatoire dans le cadre des RTU.

Le laboratoire Celgène, qui commercialise Thalidomide®, accepte de mettre en place un protocole de suivi des patients. Le rapport bénéfice/risque des trois situations concernées a été évalué et n'a pas reçu d'opposition de la part de la Commission d'AMM, qui ne pouvait pas donner une validation officielle sur du hors AMM. Les trois situations (initialement en ATU puis en article 56) qui sont ainsi proposées dans le cadre de la RTU sont :

- aphtoses sévères,
- formes cutanées du lupus érythémateux,

- formes aiguës sévères de l'érythème noueux lépreux.

Une RTU présume que le rapport bénéfice/risque est favorable et que le laboratoire propose un protocole de suivi des patients. Le dossier de cette RTU se compose du cahier informatisé de recueil de données des patients (sécurité d'utilisation du produit hors AMM, données d'efficacité), de l'argumentaire et des références bibliographiques, du RCP et de la notice-patient de l'AMM, de la notice d'information-patient de la RTU, des formulaires de déclaration des effets indésirables, de la fiche de signalement de grossesse et du dernier bilan de l'Observatoire - Thalidomide®.

En France, dans le cadre de l'AMM, Thalidomide® est indiquée en première ligne des myélomes multiples, en association au melphalan et à la prednisolone.

Thalidomide® utilisée dans l'aphtose sévère réfractaire concerne notamment les patients HIV positifs et la maladie de Behçet, en cas d'échec aux traitements de 1^{ère} intention. La dose d'attaque est comprise entre 50 et 100 mg/jour, et il convient ensuite de rechercher la dose minimale efficace.

Les données scientifiques reposaient sur des études randomisées, sur des effectifs qui ne dépassent pas 100 patients, insuffisants pour déposer un dossier de demande d'AMM, mais significatifs versus placebo, avec une rémission complète des lésions dans 60 à 70 % des cas.

Thalidomide® a une certaine efficacité dans les formes cutanées du lupus, ainsi que dans la maladie de Jessner-Kanof, en 2^{ème} ligne après échec des antipaludéens de synthèse. La dose d'attaque est de 100 mg/jour, et il convient ensuite de rechercher la dose minimale efficace.

Enfin, Thalidomide® est également utilisée dans le traitement des formes aiguës sévères de l'érythème noueux lépreux. La dose d'attaque est de 300mg/jour pendant 5 à 6 jours, puis diminution des doses avec une durée minimale de traitement de 5 à 6 mois. Thalidomide® a reçu une AMM aux USA et en Australie pour le traitement de cette forme de lèpre. Plusieurs études ont été menées sur des petites séries dont une Cochrane en 2009. Dans les zones d'endémie, l'efficacité des corticoïdes est moins bonne que celle de la Thalidomide® mais cette dernière n'est pas utilisée, faute d'encadrement sécurisé des grossesses.

Nathalie DUMARCET présente les fiches du cahier d'observation électronique, sachant que, dans le cadre de la RTU, les prescripteurs seront les dermatologues, les médecins de médecine interne et les stomatologues. La fiche initiale précisera la situation clinique, que le patient est bien informé, qu'il est bien inscrit dans le programme de prévention des grossesses pour les femmes, un bilan initial et les autres traitements. La fiche de suivi mensuel fournira un bilan et les éventuelles anomalies et effets indésirables, dans ce cas, le prescripteur devra le déclarer au CRPV. La fiche de suivi sur l'efficacité devra également être renseignée : pour l'aphtose sévère, le nombre d'aphtes et le nombre de jours sans aphtes, pour le lupus, le score CLASI (*cutaneous lupus area and severity index*) et pour les formes aiguës sévères de l'érythème noueux lépreux, le score d'activité clinique.

La dernière fiche concerne l'arrêt du traitement qui précise la posologie de la thalidomide au moment de l'arrêt et le motif d'arrêt du traitement.

Willy ROZENBAUM signale que ces traitements sont fréquemment arrêtés puis repris. Il demande s'il sera nécessaire de refaire une demande à chaque fois.

Nathalie DUMARCET explique qu'il n'est pas nécessaire de demander une autorisation à l'ANSM. Le médecin traite son patient dans le cadre de la RTU et il a l'obligation de remplir le cahier d'observation électronique, ce qui participe au recueil de données dans une utilisation hors-AMM. Les prescripteurs doivent savoir qu'ils rentrent dans le cadre d'une RTU lorsqu'ils prescrivent ce produit hors AMM.

Annie LORENCE ajoute que la fiche de suivi prévoit les arrêts de traitement et les reprises.

Willy ROZENBAUM demande ce qu'il se passe si le prescripteur oublie de remplir le cahier.

Nathalie DUMARCET doute que le prescripteur omette de remplir le cahier d'observation, compte tenu du programme de prévention des grossesses bien connu.

Christian FLAISSIER quitte la séance à 16 heures 00.

Christophe DUGUET ajoute qu'une fois que la RTU est officielle, toute la procédure permettant le remboursement doit encore s'engager. Celle-ci dure quelques mois. Dans cette période intermédiaire, les caisses de sécurité sociale auront l'information de ne pas rembourser si l'arrêté prévoyant le remboursement n'est pas publié. L'enjeu peut être important sur cette période.

Françoise MANCEL précise qu'un médecin prescrit hors AMM sous son entière responsabilité. Dès lors que le médecin prescrit dans le cadre d'une RTU sans mentionner qu'il est hors AMM et sans inclure le patient dans la RTU, il est entièrement responsable d'un éventuel problème.

Nathalie DUMARCET rappelle que l'article dérogatoire de la loi de financement s'applique encore pour Thalidomide®, il n'y aura pas de rupture de prise en charge. Cette dérogation tombera le jour de mise en place de la RTU.

Stéphane TELLEZ demande si des cas de grossesses issues d'hommes traités sont connus et demande s'il est nécessaire de mettre en place un carnet patient pour les hommes.

Nathalie DUMARCET signale le cas d'un homme traité dont la grossesse de sa femme s'est bien passée. L'AMM précise « *qu'en raison du passage possible de la Thalidomide® dans le sperme, tous les hommes doivent utiliser des préservatifs pendant toute la durée du traitement si leur partenaire est enceinte ou en âge de procréer et n'utilise pas de méthodes contraceptives, et pendant une semaine à l'issue du traitement ou en cas d'interruption des prises* ». Rien de spécifique comme un carnet patient n'est mis en place : il s'agit de suivre les mises en garde de l'AMM dans le cadre de la RTU.

Stéphane TELLEZ fait allusion à l'isotrétinoïne, pour laquelle des dérives ont été constatées malgré les mises en garde précisées et un carnet patient a dû être mis en place.

Willy ROZENBAUM estime que la mise en place d'un système d'information ne permettra pas de vérifier si les recommandations de contraception sont respectées dans chaque foyer.

Françoise MANCEL rappelle que Thalidomide® est un médicament déjà très encadré. Les accords de soins et de contraception sont signés par les femmes (en âge de procréer ou non) et les hommes. Un test de grossesse mensuel doit être réalisé. Outre ce qui figure dans le RCP, le patient signe un consentement.

Albert TRINH-DUC demande si le PSUR 2009-2011 est en lien avec l'observatoire mis en place en 2009. Il cite les problèmes des neuropathies périphériques dont la prévalence semble variable et demande si elles sont dose dépendantes, sachant qu'elles ne sont pas toujours réversibles.

Willy ROZENBAUM indique que chez les patients HIV positifs souffrant d'aphtoses, les neuropathies surviennent au bout de trois ou quatre ans de traitement.

Pierre-Yves HATRON ajoute que la variabilité individuelle est importante. Il réalise en pratique un électromyogramme de départ et une surveillance électromyographique.

Nathalie DUMARCET précise que l'observatoire Thalidomide® est spécifiquement lié aux grossesses. Le PSUR est un rapport périodique.

Albert TRINH-DUC demande si les fiches très détaillées présentées dans ce dossier de RTU se retrouvent de manière standardisée dans tous les dossiers de demande de RTU.

Annie LORENCE explique que l'objectif de ces fiches, non standardisées, est d'encadrer une utilisation autre que celles de l'AMM. Les données issues de ces fiches seront traitées par les laboratoires, qui devront transmettre des rapports de synthèse à l'ANSM.

Nathalie DUMARCET précise qu'il s'agit d'un examen standard. Le laboratoire ne transmet les résultats à l'ANSM que s'ils sont anormaux.

Willy ROZENBAUM estime que les fiches relatives à Thalidomide® lui semblent très denses, alors que les données sont nombreuses sur ce produit. Des fiches trop denses peuvent décourager les médecins.

Pierre-Yves HATRON considère néanmoins que le suivi et un encadrement sont indispensables.

Claire GUY demande si les patients présentant des facteurs de risques thrombotiques et traités par Thalidomide® dans les utilisations hors AMM type lupus ont été traités préventivement par des HBPM ou des AVK.

Pierre-Yves HATRON répond que le patient souffrant de Lupus ou d'un syndrome des antiphospholipides avérés est automatiquement mis sous AVK. S'il développe des anticorps antiphospholipides sans syndrome, il est a priori placé sous antiplaquettaires et n'est pas traité par Thalidomide®. S'il est exceptionnellement placé sous Thalidomide®, il est par prudence placé sous traitement AVK.

Claire GUY s'enquiert des patients fumeurs ou hyperlipidémiques, facteurs pour lesquels le RCP manque de clarté.

Joseph EMMERICH signale que les thromboses sous Thalidomide® ont été particulièrement élevées dans l'indication myélome et beaucoup moins dans les autres indications.

Christophe DUGUET demande si, après un certain nombre d'années passées en ATU, en article 56 puis en RTU, le laboratoire peut avoir l'obligation de déposer une demande d'AMM. Au-delà d'un engagement du laboratoire, la loi permet à l'Agence de lui imposer de le faire.

Nathalie DUMARCET répond qu'elle n'a à ce jour pas d'engagement du laboratoire à aller vers une demande d'AMM.

Annie LORENCE précise que la loi dit que la convention peut comporter l'engagement du laboratoire à aller à l'AMM, mais ne dit pas que l'Agence peut imposer une demande d'extension d'indication au laboratoire. A ce jour, il n'existe pas de sanction.

Albert TRINH-DUC demande alors ce qu'il se passe au-delà de trois ans.

Nathalie DUMARCET répond qu'une réévaluation sera faite dans trois ans afin de voir si le rapport bénéfique/risque est favorable et s'il n'existe toujours pas d'autres alternatives thérapeutiques.

Willy ROZENBAUM propose à la Commission de se prononcer sur la demande de RTU.

La Commission d'évaluation initiale du rapport entre les bénéfices et les risques des produits de santé, est-elle favorable à l'utilisation de la spécialité Thalidomide Celgene® (thalidomide) dans le cadre d'une recommandation temporaire d'utilisation (RTU) dans le traitement des aphtoses sévères, des formes cutanées du lupus érythémateux et des formes aiguës sévères de l'érythème noueux lépreux, selon le protocole de suivi, établi par le laboratoire Celgene en concertation avec l'ANSM ?

La Commission émet un avis favorable à l'unanimité sur la demande de RTU relative à la Thalidomide®.

Pour (11 voix) : Nicolas ALBIN, Gwenaëlle ALLAIN-VEYRAC, Jean-Benoît CHENIQUE, Isabelle DEBRIX, Christophe DUGUET, Claire GUY, Pierre-Yves HATRON, Willy ROZENBAUM, Martine TEBACHER-ALT, Stéphane TELLEZ, Albert TRINH-DUC.

XI. RTU Rémicade (infliximab)

Joseph EMMERICH présente la demande de RTU pour l'utilisation de l'infliximab (Rémicade®) dans le traitement de la maladie de Takayasu.

La maladie de Takayasu est une maladie rare qui touche prioritairement les femmes jeunes (15-40 ans) est une panartérite aboutissant à d'importants rétrécissements des artères, notamment sous-clavières, cervicales et des gros vaisseaux, tels que l'aorte et ses principales branches.

Les données montrent une incidence de l'ordre de 1 à 2 par millions d'habitants et par an, avec une prévalence estimée selon Orphanet à 6 par million d'habitants.

La maladie de Takayasu se définit par les critères d'Ishikawa qui nécessitent d'avoir un âge inférieur à 40ans et permettent le diagnostic de la maladie dans sa phase inflammatoire et chronique, ou par des critères plus internationaux de l'ACR qui permettent le diagnostic de la maladie dans sa phase aiguë.

Les critères d'activité de la maladie de Takayasu ont été définis par le NIH en 1994 et reposent sur l'apparition récente ou l'aggravation d'au moins deux des critères suivants : signes d'ischémie ou d'inflammation vasculaire, anomalies angiographiques, symptômes systémiques non attribuables à d'autres causes (fièvre, polyarthralgies, myalgies, altération de l'état général) et un syndrome inflammatoire biologique, principalement une élévation de la vitesse de sédimentation.

Le traitement habituel repose sur la corticothérapie et vise à aboutir au bout de 3 à 6 mois à une dose d'entretien d'au maximum 10 mg/jour. Il permet d'obtenir une rémission dans 70 % des cas, mais dans 30 à 50 % des cas, ce seul traitement par corticoïdes ne suffit pas. En deuxième ligne, sans pouvoir s'appuyer sur des études solides, quatre immunosuppresseurs sont utilisés (méthotrexate, azathioprine, mycophenolate, cyclophosphamide). La 3^e ligne avec les anti-TNF a été évaluée en 2004, date de la première utilisation de l'infliximab dans la maladie de Takayasu, le Roactemra et le Mabthera ont été évalués plus récemment.

La maladie est plus fréquente en Asie et notamment au Japon avec 150 cas incidents annuels. Le guideline japonais de 2008 reprend le schéma classique d'une corticothérapie seule, puis associée aux immunosuppresseurs et éventuellement à une troisième ligne de traitement. Une revue récente a analysé l'ensemble de la littérature sur les anti-TNF et reprend cette hiérarchie. Les données disponibles, bien que fragmentaires et ne permettant pas l'obtention d'une AMM, présentent un bénéfice présumé favorable du Rémicade® dans la maladie de Takayasu. Il y a moins de 100 patients rapportés dans la littérature avec principalement des cohortes mais il n'y a pas d'études randomisées.

On peut tirer de ces données les informations suivantes. L'âge moyen de la population était de 28,5 ans, dont une grande majorité de femmes. 70 % des patients ont reçu leur traitement anti-TNF en association avec un traitement immunosuppresseur et 30 % ont pu diminuer ou arrêter leur dose d'immunosuppresseurs. 37 % des patients ont présenté une rémission complète et 53 % ont eu une réponse partielle. Il y a eu 9,5 % de non-répondeurs. Au total la prednisone a pu être arrêtée chez 40 % des patients et diminuée chez 52 % après traitement anti-TNF. De même, les paramètres inflammatoires biologiques étaient significativement améliorés après traitement par anti-TNF. 32 % des patients ont dû augmenter leur dose d'anti-TNF en raison d'une maladie non contrôlée. 18 % des patients ont dû changer de molécule anti-TNFa, dont 13 pour manque d'efficacité et 2 pour des effets secondaires. En termes de tolérance, 20 % des patients ont souffert d'effets secondaires, incluant 8 complications infectieuses, une réaction immunologique, un cancer du sein, une atteinte digestive, une atteinte hépatique et une insuffisance cardiaque. Des données anciennes montrent par ailleurs un lien étiologique, qui n'a jamais été démontré, entre tuberculose et maladie de Takayasu.

Les critères de prescription retenus pour cette RTU sont donc une maladie de Takayasu répondant aux critères d'Ishikawa et résistante à un traitement par corticoïdes et immunosuppresseurs. La résistance au traitement est définie par la poursuite de l'activité de la maladie définie par les critères du NIH. Ces données d'évolution de la maladie devront être appréciées au minimum 10 à 12 semaines après l'introduction d'un nouveau traitement et dans certains cas l'évolution pourra aussi être objectivée par la réalisation de tomographie à émission de positons.

La posologie (3 à 5 mg/kg administrés en intra-veineux en 2 heures) et les contre-indications sont celles de l'AMM. Au titre des précautions d'emplois, une vigilance est nécessaire sur les recommandations du RCP de Rémicade®, concernant les risques infectieux, et notamment sur le lien tuberculose/maladie de Takayasu. Les conditions de prescription et de délivrance sont réservées à l'usage hospitalier. Cette RTU implique par ailleurs des modalités non obligatoire de surveillance avec des examens complémentaires à 12 et à 24 mois en complément de la surveillance clinique et biologique. Les modalités de suivi et de traitement des données sont classiques. Les données saisies par le prescripteur seront transmises au service chargé du suivi, il s'agit du service de rhumatologie du CHU Hautepierre de Strasbourg (CRI - Club du rhumatisme inflammatoire). Les données seront analysées par le laboratoire à 1 an et 2 ans après le début de la RTU, puis à la fin de la RTU. Elles feront l'objet de rapports périodiques auprès de l'ANSM.

Pierre-Yves HATRON demande pour quelle raison les dossiers sont transmis au CRI et non à un centre de référence. Le CRI a l'expérience du produit mais pas de la maladie de Takayasu.

Joseph EMMERICH répond qu'il s'agit d'une décision du laboratoire.

Albert TRINH-DUC quitte la séance à 16 heures 30.

Martine TEBACHER-ALT pose la question du choix du CRI pour le suivi de ces patients présentant une maladie de Takayasu et précise que, bien que le CRI ait une grande connaissance des anti-TNF alpha, il n'est pas référent en pharmacovigilance.

Claire GUY s'enquiert des autres anti-TNF dans cette maladie.

Joseph EMMERICH explique que 80 % des données disponibles dans la maladie de Takayasu ont été obtenus avec Rémicade®. Rien n'empêche de proposer les autres produits en RTU.

Willy ROZENBAUM demande qui est à l'origine de la demande de RTU.

Annie LORENCE répond qu'il s'agissait historiquement d'un Protocole thérapeutique temporaire (PTT), réévalué en 2012 et transformé en RTU.

Stéphane TELLEZ demande ce qu'apporte Rémicade® par rapport à Humira® et Embrel® en termes d'infection.

Joseph EMMERICH répond que tous les anti-TNF présentent les mêmes effets indésirables. L'expérience clinique avec Rémicade® est plus large qu'avec les autres.

Pierre-Yves HATRON précise que toutes les maladies ne répondent pas de la même façon aux différents anti-TNF.

Martine TEBACHER-ALT demande combien de patients sont inclus dans le PTT actuellement.

Annie LORENCE ne peut pas apporter la réponse en séance.

Willy ROZENBAUM propose à la Commission de se prononcer sur la demande de RTU relative au Rémicade® dans l'indication de la maladie de Takayasu.

La Commission d'évaluation initiale du rapport entre les bénéfices et les risques des produits de santé, est-elle favorable à l'utilisation de REMICADE® (infliximab) dans le cadre d'une recommandation temporaire d'utilisation (RTU) pour le traitement de la maladie de Takayasu réfractaire après traitement par corticoïdes et immunosuppresseurs, selon le protocole présenté ?

*La Commission émet un avis favorable à l'unanimité sur la demande de RTU relative au Rémicade®.
Pour (9 voix) : Nicolas ALBIN, Gwenaëlle ALLAIN-VEYRAC, Jean-Benoît CHENIQUE, Isabelle DEBRIX, Claire GUY, Pierre-Yves HATRON, Willy ROZENBAUM, Martine TEBACHER-ALT, Stéphane TELLEZ.*

La séance est levée à 16 heures 35. La prochaine séance est prévue le 13 mars 2014