
Compte rendu de la séance du 10 novembre 2017

PARTICIPANTS

Membres de la Commission :

Serge ANE
Isma AZIBI
Marc BARDOU
Michel BIOUR
Jacques JOURDAN
Hélène POLLARD
Nathalie TELLIER
Albert TRINH-DUC

Membres de la Commission excusés :

Marie-Alix ALIX
Driss BERDAI
Raphaël FAVORY

Directeur général de l'ANSM ou son représentant :

Élodie CHAPEL

Secrétariat de la Commission :

Magali RODDE
Patricia ESTRELLA

Participants de l'ANSM :

Elsa BOHER, Direction des vaccins, des médicaments anti-infectieux, en hépato-gastroentérologie, en dermatologie, de thérapie génique et des maladies métaboliques rares

Cécile DOP, Direction de l'évaluation

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

Annie LORENCE, Direction de l'évaluation

Alexandre MOREAU, Direction scientifique et de la stratégie européenne

Isabelle PARENT, Direction des vaccins, des médicaments anti-infectieux, en hépato-gastroentérologie, en dermatologie, de thérapie génique et des maladies métaboliques rares

Jean-Michel RACE, Direction des médicaments en cardiologie, rhumatologie, stomatologie, endocrinologie, gynécologie, urologie, pneumologie, ORL, allergologie

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

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

Participants externes :

Laetitia FALCOU, Hôpital Foch, service d'urologie

Prestataires :

Adeline JOUAN, rédactrice société Codexa

Nicolas BOHIN, Films de l'Arche

Philippe DEMAIL, Films de l'Arche

Ordre du jour réalisé

1	APPROBATION DU COMPTE-RENDU DE LA COMMISSION DU 28 SEPTEMBRE 2017	4
2	RETOUR D'INFORMATIONS DES DOSSIERS EXAMINES PAR LE CHMP LORS DES REUNIONS DE SEPTEMBRE ET OCTOBRE 2017	4
3	DOSSIERS THEMATIQUES	4
3.1	Demande d'autorisation temporaire d'utilisation de cohorte (ATUc) Primaquine (pour avis)	4
3.2	Demande d'autorisation temporaire d'utilisation de cohorte (ATUc) Crysvita (burozumab) (pour avis)	9
3.3	Demande d'extension d'autorisation de mise sur le marché (AMM) Botox (toxine botulique de type A) (pour avis)	13

Le quorum est atteint avec 7 membres présents (puis 8 membres présents à compter du point 2.).

Le Président ouvre la séance à 9 heures 35.

1 Approbation du compte-rendu de la commission du 28 septembre 2017

Le compte-rendu de la réunion de la commission initiale du 28 septembre 2017 est approuvé à l'unanimité.

Pour : Serge ANE, Marc BARDOU, Michel BIOUR, Jacques JOURDAN, Hélène POLLARD, Nathalie TELLIER et Albert TRINH-DUC

2 Retour d'informations des dossiers examinés par le CHMP lors des réunions de septembre et octobre 2017

Alexandre MOREAU signale l'émergence d'une seconde génération de traitements d'immunothérapie, sous la forme d'anticorps monoclonaux anti-PD1 (nivolumab) et anti-PDL1, développés soit dans des indications proches des traitements anti-PD1, c'est-à-dire le mélanome métastatique ou le cancer du poumon, soit dans des indications de niches, comme par exemple un produit ayant obtenu une AMM dans le traitement du carcinome de Merkel en première et deuxième ligne. Cette tendance se poursuit. Dans ce contexte, une deuxième vague d'extension d'indications se dessine, pour des cancers moins rares que le mélanome. À cet égard, le CHMP a rendu des avis plus conservateurs que précédemment. Si les premiers anticorps monoclonaux avaient obtenu des AMM, les données fournies pour étendre leurs indications ont en effet été considérées comme relativement pauvres.

Alexandre MOREAU évoque ensuite les médicaments biosimilaires, dont la première génération a obtenu des AMM (cytokines, facteurs de croissance, etc.) il y a une dizaine d'années. L'année 2016 a marqué, avec les infliximab, l'arrivée des premiers anticorps monoclonaux. À l'heure actuelle, les études portent sur des anticorps monoclonaux anticancéreux, pour lesquels de premières AMM sont accordées depuis quelques mois. Alexandre MOREAU cite notamment le rituximab.

Il signale par ailleurs que l'ANSM a publié la liste des médicaments biosimilaires. A ce jour, la substitution entre un médicament de référence et un médicament biosimilaire n'est pas autorisée en France.

Plusieurs demandes d'extension d'indication ont en outre reçu un avis favorable au cours des réunions du CHMP de septembre et d'octobre, parmi lesquels :

- **Zytiga** (acétate d'abiratéron) - Hormonothérapie développée pour le traitement du cancer de la prostate pour des patients hormono-résistants peu ou pas asymptomatique. Avec cette extension, le traitement est désormais indiqué chez les patients hormono-sensibles au stade métastatique.
- **Alecensa** (alectinib) a obtenu une extension d'indication dans le traitement en première ligne du cancer du poumon non à petites cellules chez le patient adulte ALK +.

En revanche, le CHMP a émis des avis négatifs pour les demandes d'AMM des produits suivants :

- **masitinib**, dans le traitement de la mastocytose indolente.
- un **anticorps monoclonal anti-interleukine-1**, dans la dernière ligne du traitement du cancer colorectal.

Isma AZIBI rejoint la séance.

Annnonce des conflits d'intérêts (pour information)

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

Alexandre MOREAU quitte la séance. Caroline SEMAILLE, Isabelle PARENT et Elsa BOHER la rejoignent.

3 Dossiers thématiques

3.1 Demande d'autorisation temporaire d'utilisation de cohorte (ATUc) Primaquine (pour avis)

Caroline SEMAILLE explique que ce produit est disponible depuis plusieurs années dans le cadre d'ATU nominatives (ATUn) et que l'obtention d'une ATUc constituerait une étape vers l'AMM. Son indication pourrait en outre être étendue au-delà de l'indication demandée dans le cadre de l'ATUc.

Isabelle PARENT rappelle que les *Plasmodium vivax* et *ovale* se transmettent par piqûre d'un moustique *Anopheles* femelle, l'incubation s'échelonnant entre 9 et 30 jours selon l'espèce.

La transmission du pathogène entraîne une hémolyse et une anémie. Les signes cliniques en sont la fièvre tierce, les céphalées et les vomissements.

Pour l'espèce *P. falciparum*, des complications comme l'anémie sévère, l'insuffisance rénale, ou l'insuffisance hépatique, parfois mortelles, peuvent apparaître assez fréquemment, notamment dans le cadre du neuropaludisme.

Pour les espèces *P. vivax* et *P. ovale*, les signes cliniques restent généralement plus bénins, malgré quelques formes graves rapportées pour le *P. vivax*. Les *P. vivax* et *P. ovale* présentent en outre la particularité de pouvoir persister sous forme dormante dans les hépatocytes au cours du cycle intrahépatocytaire du parasite. Ces hypnozoïtes sont à l'origine des rechutes.

Isabelle PARENT indique que trois cycles parasitaires principaux sont à distinguer :

- le cycle hépatocytaire, au cours duquel les sporozoïtes se transforment en hypnozoïtes ;
- le cycle érythrocytaire, qui correspond au stade mérozoïte, avec la libération dans le sang, correspond aux accès de fièvre de 48 heures ;
- certaines formes peuvent ensuite évoluer vers une différenciation sexuée, formant des gamétocytes à partir desquelles un moustique piquant la personne infectée se contamine, enclenchant un nouveau cycle de transmission.

Le *P. vivax* représenterait près de 14 millions de cas chaque année. Ce parasite sévit principalement en Amérique latine et en Asie.

En Guyane, une étude menée en 2012 faisait apparaître une prédominance du *P. vivax*, à l'origine de 60 % des paludismes observés, contre 40 % pour le *P. falciparum*. Environ 300 cas de paludisme lié au *P. vivax* y sont survenus en 2014. Isabelle PARENT précise que, contrairement au *P. falciparum*, aucune résistance du *P. vivax* à la chloroquine n'est observée.

Le *P. ovale* reste quant à lui beaucoup plus rare et ne fait pas l'objet de données épidémiologiques quantitatives. Il sévit principalement en Afrique intertropicale, ainsi qu'à Madagascar et à Mayotte. Le *P. falciparum* prédomine toutefois largement dans ces régions.

Le traitement de l'accès repose sur l'administration de chloroquine ou d'une association comportant un dérivé de l'artémisinine, sur trois jours.

L'indication de la demande d'ATUc concerne la prévention des rechutes liées aux formes dormantes intrahépatocytaires. La primaquine constitue le seul traitement reconnu et recommandé dans cette prévention. Elle est recommandée à une posologie de 15 à 30 mg/j, en fonction des recommandations en vigueur et de la zone géographique concernée. La durée de traitement s'étend sur 14 jours, après le traitement de l'accès.

Albert TRINH-DUC souhaite savoir si le traitement visant à éviter la rechute est systématique.

Isabelle PARENT confirme que tel est bien le cas dans les pays ayant mis en place des plans de lutte contre le paludisme.

La primaquine dispose d'une AMM aux États-Unis et au Canada. En France, le produit est mis à disposition depuis 2009 sous forme d'ATUn. Chaque année, 250 ATUn sont délivrées, dont deux tiers en métropole et un tiers en Guyane. La posologie s'élève à 30 mg/j pendant 14 jours chez l'adulte et l'adolescent de plus de 60 kg. Il existe également une ATUn dispensée pour l'enfant, avec une posologie de 0,5 mg/kg, et qui repose sur une autre primaquine, proposée par un laboratoire anglais sous forme de comprimés sécables dosés à 7,5 mg.

Albert TRINH-DUC demande si la primaquine peut être utilisée dans le traitement de la crise de paludisme.

Un évaluateur de l'ANSM répond par la négative. Elle a uniquement vocation à éradiquer les formes dormantes des parasites.

Marc BARDOU souhaite savoir pourquoi il n'est pas proposé de déposer directement un dossier d'AMM.

Caroline SEMAILLE explique que le passage intermédiaire par une ATUc constitue un premier pas pour aller vers l'AMM. Dans un second temps, l'Agence espère amener l'industriel vers une autre indication altruiste qui viserait à faire diminuer l'endémicité du *P. falciparum*.

Elle ne rentre cependant pas dans le champ de l'ATUc demandée. La primaquine agirait sur les gamétocytes pour éviter qu'une personne infectée par le *P. falciparum* n'infecte à son tour d'autres *Anopheles*. Ce traitement présente donc un intérêt collectif, mais aucun intérêt personnel direct.

Carole SEMAILLE ajoute que la France, à travers la Guyane et Mayotte, constitue un des seuls pays européens pour lequel le paludisme représente un réel enjeu de santé publique. Cette indication altruiste est recommandée par l'OMS et récemment, le Haut Conseil de Santé publique (HCSP) s'est aussi positionné sur l'intérêt de cette indication qui permettrait de faire diminuer la transmission du *P. falciparum* à l'échelle d'une population. Elle explique que l'AMM est associée à des contraintes réglementaires importantes, pour un marché qui reste relativement modeste, qu'il s'agisse de l'indication curative ou altruiste.

Jacques JOURDAN signale qu'indépendamment de la zone considérée, des infestations polyparasitaires peuvent survenir. Ces parasites, notamment *P. ovale* sont extrêmement quiescents et peuvent resurgir après une période de plusieurs années. S'agissant du *P. falciparum*, en revanche, les épisodes de reviviscence restent généralement très brefs. La France, par le passé, n'utilisait pas la primaquine, mais la rodopréquine (amino-8-quinoléines) et a toujours eu recours, dans sa tradition thérapeutique, aux amino-4-quinoléines (nivaquine), administrés en cures prolongées. Au fil du temps, cette pratique est cependant entrée en opposition avec les recommandations mondiales et celles de l'OMS, ainsi qu'avec les pratiques de l'ensemble des pays anglo-saxons, qui visent notamment à contourner la problématique de la résistance. La France a donc évolué, pour s'aligner sur les pratiques mondiales.

Les traitements curatifs étant donc plus courts, Albert TRINH-DUC demande s'il pourrait être indiqué d'administrer un traitement en prévention de la récurrence, même pour le *P. falciparum*.

L'évaluateur de l'ANSM explique qu'une telle utilisation ne correspondrait pas aux recommandations actuelles.

Isabelle PARENT indique que les données d'efficacité résultent d'une revue de littérature Cochrane de 2013, qui recense 15 études réalisées en Asie et Amérique du Sud. Il s'agit, pour la plupart, d'études randomisées réalisées en ouvert, au cours desquels le risque relatif de détection du parasite a été évalué 30 jours après le début du traitement. Les résultats font état de risques de rechute significativement plus élevés pour les traitements à la primaquine de 3,5 ou 7 jours par rapport au traitement de 14 jours. La comparaison des taux de rechute entre le groupe traité et le groupe placebo fait montre que la baisse du risque reste non significative pour le traitement à la primaquine sur 5 jours. En revanche, le traitement de primaquine sur 14 jours s'avère protecteur, avec un risque relatif de 0,6.

Albert TRINH-DUC en déduit que la chloroquine fonctionne également dans cette indication.

Isabelle PARENT explique que le traitement à la primaquine a été comparé, soit à la chloroquine lorsqu'il était administré de façon concomitante, soit à un placebo lorsqu'il était administré après la phase de traitement curatif.

L'autre revue analysée est celle de John, parue en 2012 et portant sur 87 études présentant des méthodologies très variées. Seules 20 d'entre elles ont été menées avec un groupe contrôle. Les études ont été classées au sein d'un tableau récapitulatif en fonction de la dose administrée et du risque de rechute observé. Il apparaît que la proportion de groupes étudiés pour lesquels le taux de rechute est inférieur à 10 % augmente en fonction de la dose totale de primaquine administrée. Cette proportion passe ainsi de 39 % lorsque la dose est très faible à 75 % lorsque la dose est élevée.

Le même exercice a été effectué pour les études présentant un bras de contrôle. Malgré les limites liées aux variations de localisations géographiques et de durées de suivi d'une étude à l'autre, il apparaît que l'effet protecteur de la primaquine par rapport au risque de rechute est d'autant plus marqué que la dose cumulée augmente. L'*odds ratio* atteint ainsi 0,03 lorsque la quantité cumulée administrée dépasse 300 mg.

Isabelle PARENT précise que d'autres schémas de traitement ont été étudiés. Elle cite notamment un schéma s'étalant sur huit semaines, avec une dose administrée de 45 mg/semaine. Ce protocole serait destiné aux patients présentant un déficit en G6PD. Une étude réalisée au Pakistan sur 200 patients, dont une seule personne déficiente en G6PD, met en évidence une diminution du taux de rechute liée à ce traitement. Le taux de rechute reste cependant plus élevé que celui observé en respectant la posologie classique. En outre, même si l'effet du traitement semble significatif par rapport au placebo, les intervalles de confiance restent importants, en raison de la faible taille de l'échantillon. Le choix d'une durée de traitement de huit semaines serait justifié par la volonté d'atténuer l'intolérance au traitement. Cette étude manque toutefois de puissance et n'assure pas un niveau de preuve élevé.

Le profil de sécurité du produit est connu. Les principaux effets indésirables rapportés sont de nature hématologique, gastro-intestinale et, plus rarement, cardiaque. Le profil de sécurité du PSUR 2016-2017 restait conforme au profil attendu.

Albert TRINH-DUC souhaite savoir comment les effets indésirables dus à la primaquine peuvent être isolés chez des patients s'étant vu administrer, précédemment, un traitement à la chloroquine.

L'évaluateur de l'ANSM répond que cette dissociation n'est pas possible. Les effets indésirables rapportés correspondent aux effets rapportés par des patients ayant reçu de la primaquine, entre autres traitements.

Michel BIOUR ajoute que ces cas d'effets indésirables sont anciens. Les informations nécessaires pour faire la différence entre les effets des différents traitements ne sont donc pas disponibles, notamment pour les cas d'anémie hémolytique aiguë, qui peuvent survenir au cours du traitement de la crise.

Jacques JOURDAN remarque que la primaquine a, pendant longtemps, été utilisée à titre préventif, par le biais de prises hebdomadaires. Sur certains anciens cas, il serait donc possible d'observer, de façon plus pure, l'effet de ce médicament seul.

Nathalie TELLIER souhaite savoir pourquoi ce dossier est seulement présenté à la Commission, alors qu'il est utilisé depuis des décennies.

L'évaluateur de l'ANSM explique que dès 2010, l'Agence a envoyé des courriers au laboratoire. La firme a présenté un premier dossier en 2014, mais ce dernier n'était pas conforme aux exigences réglementaires. Le dossier déposé pour l'ATUc est correct, l'Agence a néanmoins dérogé sur la question du conditionnement.

Isma AZIBI constate que l'ATUn concerne des dosages de 7,5 mg et de 15 mg, alors que l'ATUc propose uniquement un dosage de 15 mg.

L'évaluateur de l'ANSM explique que la forme et le dosage des comprimés de 15 mg sont adaptés aux adultes et les personnes de plus de 60 kg. Pour les enfants, aucune forme adaptée du produit n'est disponible, à l'exception de la primaquine à 7,5 mg, fabriquée au Royaume-Uni. Les ATUn continueront donc pour les enfants et les adultes seront pris en charge dans le cadre de l'ATUc.

Caroline SEMAILLE précise que le comprimé de 15 mg n'est pas sécable. Les demandes d'ATUn pour des doses de 7,5 mg restant peu nombreuses, il a été jugé acceptable de continuer à administrer cette spécialité importée du Royaume-Uni.

Hélène POLLARD relève que le dossier mentionne également la tafenoquine.

L'évaluateur de l'ANSM confirme que des publications récentes ont porté sur ce produit, dans la même indication que pour la primaquine. Son utilisation reste cependant sans commune mesure avec celle de la primaquine, qui reste recommandée par l'OMS et l'ensemble de la communauté scientifique.

Isabelle PARENT présente ensuite le profil de sécurité des patients déficitaires en G6PD. Ces données de sécurité restent limitées, ces patients étant généralement exclus des études.

Une étude de 2015 a été conduite au Cambodge sur 75 patients, donc 18 patients déficitaires en G6PD. Les patients se voyaient administrer 0,75 mg/kg de primaquine chaque semaine, pendant huit semaines. Les taux d'hémoglobine étaient comparables à J0 dans les deux groupes. Les résultats mettent en évidence une diminution de l'hémoglobine plus importante pour les patients déficitaires en G6PD. Près d'un tiers des patients déficitaires ont subi une diminution d'hémoglobine supérieure à 25 %, dont une ayant nécessité une transfusion. Aucun hémoglobinurie, problème de concentration en méthémoglobinémie, ou insuffisance rénale aiguë n'ont en revanche été constatés.

Les recommandations actuelles du HCSP pour le traitement du paludisme à *P. vivax* et *P. ovale* s'orientent vers une posologie de 30 mg/j de primaquine en une prise pendant 14 jours chez l'adulte, et de 0,5 mg/kg/j pendant 14 jours chez l'enfant. Le médicament est contre-indiqué en cas de grossesse et de déficit en G6PD. Des discussions sont en cours au HCSP sur la posologie à recommander en Guyane, dont les pays limitrophes recommandent cette indication à des posologies moindres. Une autre discussion porte sur l'indication de la primaquine pour les patients présentant un déficit léger à modéré en G6PD.

Une posologie similaire est recommandée aux États-Unis. Les patients affichant un déficit léger en G6PD se voient recommander un traitement hebdomadaire sur huit semaines.

La même posologie de 30 mg/j pendant 14 jours est recommandée par l'OMS. Le Royaume-Uni recommande quant à lui une posologie de 15 mg/j pendant 14 jours, avec la possibilité de la porter à 30 mg/j en cas de nécessité.

L'ATUc demandée s'alignerait sur cette posologie, avec une restriction à la prescription hospitalière, et la nécessité de transmettre tous les six mois un rapport de synthèse à l'ANSM. Une surveillance hématologique serait également imposée.

La Commission est donc appelée à se prononcer sur l'indication suivante :

« Primaquine Sanofi est indiqué chez l'adulte et l'adolescent de 60 kg et plus dans le traitement radical (prévention des rechutes) du paludisme à Plasmodium vivax et Plasmodium ovale, en complément d'un traitement schizonticide érythrocytaire. »

Serge ANE souhaite savoir si les effets indésirables de la primaquine sont proportionnels à la posologie administrée.

L'évaluateur de l'ANSM répond que peu d'études comparent les effets des posologies à 15 mg/j *versus* 30 mg/j. Les informations disponibles ne font pas apparaître d'effets indésirables accrus à 30 mg/j.

Caroline SEMAILLE ajoute que la dose de 30 mg/j s'appuie sur la recommandation du HCSP, qui date de 2008 et pourrait évoluer prochainement, en fonction du résultat des discussions en cours dans cette instance.

Marc BARDOU souhaite s'assurer que le dépistage de déficit en G6PD est systématiquement effectué avant le traitement.

L'évaluateur de l'ANSM le lui confirme.

Parmi les patients déficitaires en G6PD, Marc BARDOU demande au bout de combien de temps le déficit en hémoglobine généré par le traitement est réversible.

L'évaluateur de l'ANSM répond qu'il est réversible après une semaine. L'administration hebdomadaire permet ainsi au taux d'hémoglobine de remonter, avant l'administration d'une nouvelle dose.

Michel BLOUR rappelle qu'un groupe de travail G6PD, dont il fait partie, a été constitué au sein de l'ANSM. Les résultats de ses travaux ont démontré que l'administration de primaquine s'avère problématique uniquement pour les déficitaires très sévères.

Albert TRINH-DUC ne comprend pas la nécessité de restreindre la prescription au milieu hospitalier.

L'évaluateur de l'ANSM explique que cette restriction est principalement liée au conditionnement. Les pharmacies recevront en effet des flacons de 100 comprimés, qu'ils devront reconditionner.

Isma AZIBI explique que tous les médicaments en ATU doivent faire l'objet d'une prescription hospitalière et d'une dispensation en pharmacie à usage intérieur.

Albert TRINH-DUC demande si ce fonctionnement relève réellement d'une exigence réglementaire, ou uniquement de la pratique.

Un évaluateur de l'ANSM explique qu'il s'agit plutôt d'une doctrine.

Caroline SEMAILLE ajoute qu'il ne sera pas possible de déroger à cette pratique, du fait du conditionnement.

Isma AZIBI constate que la formulation de l'indication semble suggérer que l'indication ne s'appliquerait pas à un adulte pesant moins de 60 kg.

L'évaluateur de l'ANSM assure que l'indication serait valable pour tous les adultes, ainsi que pour les adolescents de plus de 60 kg.

Caroline SEMAILLE, Isabelle PARENT et les évaluateurs de l'ANSM quittent la séance.

Marc BARDOU soumet au vote de la Commission l'attribution d'une ATUc pour la primaquine, dans l'indication citée précédemment.

La Commission, après en avoir délibéré, approuve à l'unanimité l'autorisation temporaire d'utilisation de la Primaquine Sanofi® 15 mg, comprimé dans l'indication du traitement radical (prévention des rechutes) chez l'adulte et l'adolescent de plus de 60 kg du paludisme à Plasmodium vivax et Plasmodium ovale, en complément d'un traitement schizonticide érythrocytaire.

La posologie retenue dans l'ATU de cohorte pour les adultes et les adolescents de plus de 60 kg est de 30 mg/jour de primaquine base une fois par jour pendant 14 jours (2 comprimés par jour).

Le dosage et la forme du médicament ne sont pas adaptés à l'administration chez l'enfant.

En cas de déficit en G6PD, l'administration de primaquine est contre-indiquée.

Pour : Serge ANE, Isma AZIBI, Marc BARDOU, Michel BLOUR, Raphaël FAVORY, Jacques JOURDAN, Hélène POLLARD, Nathalie TELLIER, Albert TRINH-DUC

3.2 Demande d'autorisation temporaire d'utilisation de cohorte (ATUc) Crysvita (burozumab) (pour avis)

Nathalie DUMARCET, Cécile DOP et Annie LORENCE rejoignent la séance.

Nathalie DUMARCET indique que l'anticorps monoclonal Crysvita fait l'objet d'un examen au niveau européen, dans le cadre d'une AMM centralisée, dans l'indication « hypophosphatémie liée à l'X ». Cette maladie est liée à la mutation du gène PHEX (*Phosphate regulating Endopeptidase homolog X*), qui augmente l'activité d'un facteur de croissance des fibroblastes, le FGF 23.

Elle se caractérise par une diminution de la réabsorption du phosphore au niveau rénal et intestinal, qui provoque une baisse de la phosphorémie. Le signe clinique principal en est le rachitisme.

Les traitements actuels sont le phosphore et la vitamine D, à raison de plusieurs administrations quotidiennes.

Aucune demande d'ATU n'a été reçue par l'ANSM. L'ATUc concernerait une quarantaine de patients en France.

Le dossier repose sur une étude pivotale menée chez des enfants âgés de cinq à douze ans. Il s'agit d'une étude randomisée en ouvert, comparant deux modalités de traitement, à savoir une injection sous-cutanée toutes les deux semaines *versus* une injection toutes les quatre semaines.

Les critères primaires sont des critères radiologiques. Ils sont évalués à partir de deux échelles de score, dont une est centrée sur le rachitisme, tandis que l'autre porte sur une impression globale de modification des radiologies. La première, la Thacher Rickets Severity Score (RSS) s'échelonne entre 0 à 10, la valeur 0 décrivant l'absence de signe rachitique. La seconde, la Radiographic Global Impression of Change (RGI-C), est une échelle en sept points, variant de -3 à +3. Les valeurs négatives dénotent d'une détérioration des images radiographiques, alors que les valeurs positives mettent en évidence une amélioration.

Les critères secondaires biologiques concernent la phosphorémie et le taux de réabsorption du phosphore. Les critères secondaires cliniques portent sur la croissance des enfants, les tests de marche effectués pendant six minutes et la tolérance du produit.

L'âge moyen des patients est de 8 ans. Le poids moyen s'élève à 30 kg, pour une taille affichant une déviation standard de - 1,89 par rapport à la moyenne au regard du Z-score (écart à la valeur moyenne).

Marc BARDOU souhaite obtenir des précisions quant au schéma de titration utilisé.

Nathalie DUMARCET répond qu'il est basé sur la tolérance et la phosphorémie.

Marc BARDOU remarque donc que, d'une cohorte à l'autre, deux paramètres varient, à savoir la fréquence d'administration et la posologie en mg/kg.

Un évaluateur de l'ANSM explique qu'au début de l'étude, une escalade de dose en tolérance a été réalisée. Par la suite, la titration a été effectuée en fonction de la phosphorémie, pour les deux schémas d'administration.

Nathalie DUMARCET ajoute que 96 % des enfants étaient traités antérieurement par vitamine D et phosphore, pendant une durée moyenne de sept ans.

Les résultats radiologiques mettent en évidence une baisse du score de sévérité du rachitisme de 58 % après 40 semaines lorsque le produit est administré toutes les deux semaines. Le score RSS est ainsi passé de 1,92 à 0,75 en semaine 40, et à 0,81 en semaine 64. Lorsque le produit est administré toutes les quatre semaines, l'amélioration se limite à 44 % en semaine 40. Le score RGI-C atteint 1,72 en semaine 40 lorsque le produit est administré toutes les deux semaines, et 1,41 lorsque le produit est administré toutes les quatre semaines.

Marc BARDOU remarque cependant que l'intérêt de ce deuxième critère, qui est subjectif, reste pénalisé par l'absence de contrôle.

Nathalie DUMARCET confirme que l'étude n'a pas été contrôlée, pour des raisons éthiques.

Albert TRINH-DUC s'interroge sur la pertinence clinique du gain d'un point sur l'échelle RSS.

Nathalie DUMARCET indique que les résultats cliniques, quant à eux, mettent en évidence une amélioration de la taille de 0,19 en déviation standard par rapport à la taille moyenne lorsque le produit est administré toutes les deux semaines. D'après le test de marche de 6 minutes, après 64 semaines, les enfants traités toutes les deux semaines enregistrent un gain de 52 mètres, contre 40 mètres pour les enfants traités toutes les quatre semaines.

Albert TRINH-DUC remarque toutefois que, ces enfants étant âgés de 64 semaines de plus, il paraît logique qu'ils soient capables de marcher davantage.

Nathalie DUMARCET signale que, pour les enfants atteints le plus sévèrement au début de l'étude, le gain atteint 95 mètres pour les enfants traités toutes les deux semaines et 57 mètres pour les patients traités toutes les quatre semaines.

Marc BARDOU constate que l'absence de groupe de contrôle rend très difficile l'évaluation du bénéfice apporté par le traitement. Une comparaison avec des données historiques existantes aurait pu permettre de remédier en partie à ce problème.

Nathalie DUMARCET souligne en revanche que l'administration du traitement permet clairement une augmentation de la phosphorémie.

Marc BARDOU rappelle que ce traitement est destiné aux enfants ne tolérant pas ou ne répondant pas au traitement classique à base de calcium et de phosphore. Il souhaite savoir à partir de quels facteurs cette non-réponse a été évaluée.

Hélène POLLARD remarque que l'état des patients à 40 ou 64 semaines est comparé avec leur état au début du traitement. Plusieurs critères peuvent donc être suivis, comme les douleurs articulaires ou les abcès dentaires, pour lesquels le fait que l'enfant se trouve en phase de croissance ne joue aucun rôle.

Albert TRINH-DUC note cependant qu'il aurait importé de définir ces critères dès le début de l'étude.

Hélène POLLARD en convient, mais précise que ces critères font partie de la surveillance proposée par le laboratoire.

Nathalie DUMARCET confirme que les résultats obtenus dénotent une tendance à l'amélioration des douleurs et de l'activité physique.

Serge ANE demande si l'étude inclut une évaluation de la qualité de vie.

L'évaluateur de l'ANSM indique que l'étude prend en compte une échelle fonctionnelle de l'activité physique et de la douleur.

Nathalie TELLIER relève que ce traitement n'est autorisé dans aucun pays et ne fait l'objet d'aucune demande d'ATUn en France. Il lui semble que le dossier n'est pas assez étoffé.

Nathalie DUMARCET répond que le laboratoire a indiqué qu'il préfère qu'une ATUc soit accordée, afin qu'il puisse recueillir des données, plutôt que de demander des ATUn.

Marc BARDOU s'étonne cependant qu'aucune demande n'émane des cliniciens, alors qu'un centre français a été impliqué dans l'essai réalisé.

L'évaluateur de l'ANSM explique que pour encadrer les prescriptions, le laboratoire a proposé que les demandes d'ATU soient soumises à l'un des centres de référence de la filière OSCAR (réseau national des acteurs des maladies rares de l'os, du calcium et du cartilage).

Hélène POLLARD croit savoir que la FDA a récemment autorisé ce traitement pédiatrique.

Un évaluateur de l'ANSM explique que la FDA a simplement donné son accord en faveur d'un statut particulier d'évaluation rapide, mais il n'y a pas d'autorisation.

Isma AZIBI relève que la prescription serait limitée aux spécialistes de la filière OSCAR. Elle n'est pas certaine qu'une telle restriction soit possible dans la mesure où ce n'est pas une spécialité médicale.

Nathalie DUMARCET précise que la prescription interviendrait simplement après avis du centre de référence.

Elle détaille ensuite les données de tolérance pédiatriques. Les effets les plus fréquents concernent les réactions au site d'injection et les céphalées. Les effets indésirables à intérêt particulier concernent les réactions au site d'administration et l'hypersensibilité. Des cas de minéralisation ectopique ont également été signalés.

Marc BARDOU rappelle que ce traitement a vocation à être administré à vie. Or, l'amélioration du score RSS tend à s'atténuer entre 40 et 64 semaines. Il demande si l'apparition d'anticorps dirigé contre le médicament a fait l'objet d'un contrôle.

Albert TRINH-DUC souhaite savoir comment s'explique le tassement de l'effet du traitement entre 40 et 64 semaines, alors même que l'enfant continue à grandir.

Nathalie DUMARCET estime que l'interruption du traitement se traduirait, dans ce cas, par un redémarrage de l'évolution de la maladie.

Hélène POLLARD demande si ce médicament serait destiné à l'adulte.

Nathalie DUMARCET répond que des études versus placebo sont en cours chez l'adulte. La demande actuelle porte uniquement sur les enfants.

Albert TRINH-DUC souhaite connaître l'espérance de vie des enfants.

L'évaluateur de l'ANSM répond qu'il y a plusieurs degrés de sévérité de la maladie, les formes sévères qui se déclarent à l'âge d'un an et des formes moins sévères qui se déclarent à l'âge adulte avec des douleurs osseuses, ostéomalacie et fractures spontanées, sans rachitisme. Elle ajoute que l'étude clinique menée chez les adultes porte sur l'ostéomalacie.

Serge ANE demande quel facteur justifie le fait d'avoir retenu un intervalle d'utilisation de 5 à 12 ans.

Nathalie DUMARCET ne dispose pas d'informations à ce sujet. Le laboratoire réalise parallèlement des études sur d'autres tranches d'âge.

Elle ajoute que l'indication revendiquée par le laboratoire est la suivante :

« Enfants présentant un rachitisme hypophosphatémique compatible avec le diagnostic d'hypophosphatémie liée au chromosome X, pouvant être diagnostiquée chez l'un des parents, due à une mutation PHEX ou due à une hypophosphatémie avec taux de FGF23 élevé ou inapproprié :

- *ayant entre 5 et 12 ans ;*
- *mauvais ou non répondeurs aux traitements conventionnels ;*
- *phosphorémie inférieure à 1,3 mmol/L. »*

La posologie serait de 0,8 mg/kg toutes les deux semaines.

Serge ANE demande des précisions sur le taux de phosphorémie inférieur à 1,3 mmol/L, et souhaite notamment savoir s'il s'applique à des enfants déjà traités précédemment.

De la même façon, Marc BARDOU estime que la notion de patient non répondeur reste sujette à interprétation.

Nathalie DUMARCET indique que le laboratoire définit les enfants non répondeurs comme étant :

- nécessitant une chirurgie orthopédique ;
- ayant une déformation osseuse persistante après un an de traitement ;
- affichant une vitesse de croissance faible ;
- avec une atteinte dentaire sévère ;
- de petite taille ;
- atteints de symptômes cliniques de Chiari/ou syringomyélie/ou surdité ;
- ayant une hyperparathyroïdie sous traitement conventionnel.

Les enfants intolérants au traitement conventionnel sont ceux présentant une néphrocalcinose ou une hypocalciurie persistante.

La Commission est donc appelée à répondre à la question suivante :

« Compte tenu des éléments présentés, la commission est-elle favorable à l'utilisation de Crysvita dans le cadre d'une ATU de cohorte

- *Dans l'indication traitement des enfants entre 5 et 12 ans présentant un rachitisme hypophosphatémique lié à l'X, intolérants ou non répondeurs aux traitements conventionnels et ayant une concentration sérique de phosphate inférieure à 1,3 mmol/L.*
- *Avec une surveillance du bilan phosphocalcique et du risque de néphrocalcinose. Dans le cadre d'une prescription hospitalière après avis d'un centre de référence de la filière OSCAR (Os-Calcium-/Carilage-Rein). »*

Hélène POLLARD souhaite connaître la durée de traitement.

Nathalie DUMARCET indique qu'ils seront traités en permanence. Il n'y a pas de durée de traitement.

Marc BARDOU aurait jugé utile d'entendre les centres OSCAR et il souhaiterait comprendre pourquoi aucune ATUn n'a été demandée. Il aurait semblé utile de disposer d'un avis d'expert.

Albert TRINH-DUC demande en outre si les associations de patients ont été interrogées.

Nathalie DUMARCET répond par la négative.

Hélène POLLARD indique qu'il existe une association de patients adultes qui paraît s'intéresser au développement de ce médicament.

Jacques JOURDAN relève qu'il conviendrait de préciser dans l'indication que la prescription hospitalière doit intervenir dans un cadre pédiatrique, après avis d'un centre de référence.

En outre, le traitement ayant vocation à être, à terme, administré à des adultes, il demande par qui ces patients seront suivis.

Marc BARDOU souhaite quant à lui savoir si les patients déjà atteints de néphrocalcinose pourront bénéficier du traitement, étant donné qu'une surveillance des patients ayant un risque de néphrocalcinose est recommandée.

L'évaluateur de l'ANSM indique que le risque de néphrocalcinose est inhérent aux traitements, qu'il s'agisse de la thérapie conventionnelle ou du traitement proposé.

Marc BARDOU ajoute qu'on observe des enfants qui sont à -2 DS (déviations standard) et qu'ils récupèrent 0,1 à 0,2 DS. En conséquence, si on intervient avant que la courbe de croissance soit cassée, il y aura peu d'effet. La question du moment de l'instauration du traitement se pose.

Albert TRINH-DUC observe que la courbe de croissance ressortant de l'étude suggère qu'un traitement à vie serait instauré, simplement pour stabiliser les enfants à un gain de 0,1 DS. Ce bénéfice paraît relativement faible.

Hélène POLLARD ajoute que ce constat vaut également pour la marche, les enfants ne gagnant que 10 % de marche supplémentaire alors qu'ils grandissent durant la période.

Nathalie DUMARCET et les évaluateurs de l'ANSM quittent la séance.

Michel BOUR juge problématique la limite d'âge fixée à 12 ans. Un enfant sous traitement ne bénéficierait en effet plus d'aucune indication à partir de 13 ans. Il conviendrait donc de reformuler l'indication pour préciser que seule l'initiation du traitement doit intervenir entre 5 et 12 ans.

Marc BARDOU serait, à titre personnel, favorable à un sursis à statuer. La pertinence du bénéfice clinique de ce traitement, qui serait administré à vie, pose en effet question. Il jugerait plus judicieux de consulter des associations de patients, ainsi qu'un représentant de la filière OSCAR pour comprendre leur demande.

Hélène POLLARD ajoute que la note d'information au patient contenue dans le dossier est vierge, ce qu'elle juge peu sécurisant.

Michel BOUR estime que la Commission pourrait demander que le laboratoire évalue le rapport bénéfice/risque du traitement administré toutes les deux semaines par rapport au traitement administré toutes les quatre semaines.

Marc BARDOU met au vote la question posée à la Commission.

Concernant la demande d'autorisation temporaire d'utilisation de cohorte de CRYSVITA 10 mg/ml, solution injectable et CRYSVITA 30 mg/ml, solution injectable (burosumab) dans l'indication du traitement des enfants âgés de 5 à 12 ans présentant un rachitisme hypophosphatémique lié à l'X, intolérants ou non répondeurs aux traitements conventionnels et ayant une concentration sérique de phosphate < 1,3 mmol/L, la Commission d'évaluation initiale du rapport entre les bénéfices et les risques des produits de santé, après en avoir délibéré, s'est prononcé en faveur d'un sursis à statuer dans l'attente d'éléments complémentaires par 7 voix pour et une voix contre.

La Commission souhaite en effet auditionner des associations et représentants du réseau OSCAR et ainsi disposer d'éléments complémentaires sur les points suivants :

- faible intérêt des cliniciens pour ce produit au regard de l'absence d'ATU nominatives
- évaluation du rapport bénéfice/risque des schémas d'injection à 2 et 4 semaines pour identifier le schéma le plus pertinent cliniquement.

La Commission souhaite également que le contenu de la notice à l'attention des patients soit amélioré.

Pour : Serge ANE, Marc BARDOU, Michel BLOUR, Jacques JOURDAN, Hélène POLLARD, Nathalie TELLIER, Albert TRINH-DUC

Contre : Isma AZIBI

3.3 Demande d'extension d'autorisation de mise sur le marché (AMM) Botox (toxine botulique de type A) (pour avis)

Muriel UZZAN, Laetitia FALCOU, Jean-Michel RACE et Annie LORENCE rejoignent la séance.

Marc BARDOU rappelle que la demande d'extension d'indication de Botox a déjà été soumise à la Commission lors de sa séance du 6 juillet 2017. La Commission avait préféré sursoir à statuer dans l'attente d'informations complémentaires, notamment sur l'évaluation du rapport bénéfice/risque au regard des patients.

Un évaluateur de l'ANSM rappelle que la demande d'AMM porte sur une extension de l'indication du Botox dans l'hyperactivité détrusorienne conduisant à une incontinence urinaire chez les patients atteints de sclérose en plaques (SEP) et utilisant l'autosondage comme mode mictionnel. Cette extension a été octroyée en 2011, mais, à la demande de l'ANSM, une étude d'efficacité et de sécurité a été réalisée pour la dose de Botox 100 unités (100U) versus placebo, pour les patients atteints de SEP conservant des mictions spontanées et n'utilisant pas l'autosondage comme mode mictionnel.

L'indication actuelle est restreinte au traitement de l'hyperactivité détrusorienne neurologique conduisant à une incontinence urinaire non contrôlée par un traitement anticholinergique chez les patients atteints de SEP et utilisant l'autosondage, car il n'existe en effet pas d'étude de doses réalisée chez les patients atteints de SEP. En outre, l'injection du produit entraîne une paralysie du détrusor, et donc des rétentions urinaires, avec un effet dose dépendant. Les patients doivent donc être aptes à utiliser l'autosondage intermittent comme mode mictionnel.

La nouvelle indication revendiquée par le laboratoire concerne le traitement de l'hyperactivité neurologique conduisant à une incontinence urinaire non contrôlée par un traitement anticholinergique chez les patients atteints de SEP.

La posologie recommandée par le laboratoire est de 200U de Botox réparties en 30 injections de 1 mL dans le détrusor. Une dose de 100U répartie en 30 injections d'un volume de 1 mL serait utilisée chez les patients SEP dont le mode mictionnel est spontané.

L'ANSM propose de réserver la dose de 200U aux seuls blessés médullaires, et de recommander une dose de 100U chez tous les patients atteints de SEP. En cas de réponse insuffisante trois mois après la première injection, une dose de 200U pourrait être utilisée.

L'extension d'indication est proposée pour les trois dosages disponibles, c'est-à-dire 50U, 100U et 200U. Une dose de 100U peut en effet être obtenue à partir des trois doses.

Les *guidelines* préconisent, en première intention, les thérapies comportementales et des mesures hygiéno-diététiques.

En deuxième intention, des traitements médicamenteux peuvent être administrés. Il s'agit de traitements antimuscariniques en Grade A, d'alpha-bloquants en Grade B, d'inhibiteurs de la PDE5 qui se trouvent en cours d'étude, d'un traitement intravésical anticholinergique en Grade B, et de la toxine botulinique en Grade A.

La chirurgie du détrusor et de l'urètre peut enfin intervenir en cas d'échec des autres traitements.

L'étude de phase III demandée par l'ANSM est une étude multicentrique en double aveugle, randomisée afin d'évaluer l'efficacité et la sécurité de 100U de Botox *versus* placebo chez des patients atteints d'une hyperactivité détroisurienne neurologique liée à leur SEP conduisant à une incontinence urinaire, n'utilisant pas l'autosondage, et non contrôlés par des anticholinergiques. Elle porte sur 185 patients sur 60 à 70 sites. Sur les 144 patients ayant reçu 30 injections de 1 mL dans le détrusor, 66 patients ont reçu le Botox 100U et 78 patients ont reçu le placebo. Une étude exploratoire a également été réalisée chez 41 patients ayant reçu 20 injections de 0,5 mL. L'âge moyen des patients s'élève à 51,6 ans, et la durée de l'étude s'est étendue sur 12 semaines.

Le critère primaire d'évaluation résidait dans la fréquence des épisodes d'incontinence urinaire quotidienne à six semaines. Les critères secondaires à 6 semaines concernaient la capacité cystométrique maximale, la pression maximale du détrusor au cours de la première contraction involontaire, et la qualité de vie.

La synthèse des données d'efficacité montre une réduction significative des épisodes d'incontinence quotidienne à six semaines, avec une baisse de 3,3 épisodes par jour dans le groupe Botox et de 1,1 épisode dans le groupe placebo ($p < 0,01$). Ce résultat était maintenu à 12 semaines. Ainsi, à six semaines, les patients du groupe Botox 100U affichaient une moyenne de 0,84 épisode d'incontinence par jour, et une médiane de 0, contre respectivement 3,22 et 2,33 pour le groupe placebo.

Les trois critères secondaires et tous les autres paramètres ont également connu une amélioration significative à six semaines.

L'étude conclut que les résultats sont significatifs et à l'efficacité du Botox 100U dans cette indication.

Les données de sécurité reposent sur les 144 patients de l'étude. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés au cours des 12 premières de traitement concernent les infections urinaires, qui sont survenues dans 25,8 % des cas dans le groupe Botox, contre 6,4 % des cas dans le groupe placebo. Le volume d'urine résiduelle a concerné 16,7 % des patients du groupe Botox 100U, et 1,3 % des patients du groupe placebo. 15,2 % du groupe Botox 100U et 1,3 % du groupe placebo ont en outre souffert de rétention urinaire. Enfin, les bactériuries ont touché 9,1 % du groupe Botox 100U, contre 5,1 % du groupe placebo. L'initiation à l'autosondage à la suite d'une rétention urinaire a concerné 15,2 % du groupe Botox 100U et 2,6 % du groupe placebo.

L'évaluateur de l'ANSM présente une comparaison des résultats du Botox 100U et du Botox 200U, utilisé dans les études pivotales de phase III. Cette comparaison fait apparaître des résultats d'efficacité relativement similaires à six et douze semaines, qu'il s'agisse du critère primaire ou des critères secondaires. Concernant ces derniers, l'étude montre que la qualité de vie a été significativement améliorée.

S'agissant de la sécurité d'emploi, la comparaison entre les deux dosages montre que des infections urinaires surviennent dans 53,5 % des cas pour le Botox 200U *versus* placebo 29,2 %, et dans 39,4 % des cas pour le Botox 100U *versus* placebo 11,5 %. Pour ce qui est des rétentions urinaires, le taux de survenance s'élève à 29,5 % pour le Botox 200U *versus* placebo 4,6 %, et à 16,7 % pour le Botox 100U *versus* placebo 3,8 %. Les patients ayant recours à l'autosondage au cours du traitement ont représenté 15,2 % du groupe Botox 100U *versus* placebo 2,6 %, et 31,4 % du groupe Botox 200U *versus* placebo 4,5 %.

Compte tenu des données d'efficacité et de sécurité disponibles, il apparaît que Botox 100 U semble aussi efficace que Botox 200 U et entraîne moins de recours à l'autosondage en cas de rétention urinaire. Le rapport bénéfice/risque du produit semble positif en faveur de BOTOX 100 U chez les patients atteints de SEP et d'une hyperactivité détroisurienne conduisant à une incontinence urinaire et n'ayant pas recours à l'autosondage comme mode mictionnel

L'évaluateur de l'ANSM a également sollicité des données complémentaires auprès du laboratoire, en réponse aux demandes formulées dans le cadre de la Commission du 6 juillet 2017.

S'agissant de la préservation du haut appareil urinaire au regard des risques de survenue d'infections urinaires, le laboratoire indique qu'aucun effet indésirable lié au haut appareil urinaire n'a été rapporté au cours de l'étude de phase III. 65 infections urinaires ont été rapportées, dont 24 symptomatiques et 41 asymptomatiques. Dans le groupe Botox 100U, 52 cas d'infections urinaires, dont 22 cas symptomatiques et 30 asymptomatiques ont été constatés, chez 26 patients. Sur les 52 infections urinaires, 45 patients ont été traités et 7 ne l'ont pas été.

En ce qui concerne les traitements concomitants, 7 patients se trouvaient sous traitement immunomodulateur, 4 suivaient un traitement immunosuppresseur et 4 suivaient des traitements stimulant l'immunité. Dans le groupe placebo, 9 patients ont contracté 13 infections urinaires, dont deux symptomatiques. Dans le groupe placebo, 2 de ces patients se trouvaient sous immunomodulateur et un sous immunosuppresseur. Le laboratoire en conclut qu'il n'existe pas d'association entre le risque d'infection urinaire et l'utilisation de médicaments immunosuppresseurs.

Par ailleurs, les infections urinaires rapportées au cours du cycle 1 ont été traitées en première intention par des antibiotiques indiqués dans les infections urinaires. Une infection est survenue chez 39,4 % des patients

du groupe Botox 100U (26 infections sur 66 patients), et chez 11,5 % des patients du groupe placebo (9 sur 78 patients).

L'évaluateur de l'ANSM précise par ailleurs que 30 patients du groupe Botox et 67 patients du groupe placebo ont poursuivi le traitement en cycle 2. L'efficacité constatée à l'issue de ce cycle s'est avérée similaire à celle du cycle 1, pour le critère primaire comme pour les critères secondaires.

Des rétentions urinaires ont concerné 20 % des patients sous Botox ayant poursuivi le traitement, contre 13,4 % des patients initialement sous placebo.

Les infections urinaires ont concerné 16,7 % des patients sous Botox ayant poursuivi le traitement, contre 4,5 % des patients initialement sous placebo. L'autosondage à la suite d'une rétention urinaire a concerné 20 % des patients sous Botox ayant poursuivi le traitement, contre 14,93 % des patients initialement sous placebo.

L'évaluateur de l'ANSM a également interrogé trois associations de patients.

La Ligue française des SEP (LFSEP) a interrogé 600 patients, reçu 47 réponses, et organisé une discussion avec un panel de 17 patients experts. Il en résulte que les patients ayant recours au Botox retrouvent une vie sociale et un réel confort de vie grâce à l'absence des fuites urinaires et l'utilisation de l'autosondage. Ils sont prêts à prendre le risque de connaître un épisode d'infection ou de rétention urinaire au bénéfice d'une absence d'incontinence et l'utilisation d'autosondages. Les épisodes de rétention urinaire n'entraînent pas de diminution de leur qualité de vie. En revanche, la nécessité d'un recours à l'autosondage peut s'avérer difficile à accepter psychologiquement. 61 des 64 patients interrogés se sont prononcés en faveur du Botox, à condition de bénéficier d'un soutien psychologique pour les préparer à l'autosondage.

Marc BARDOU souhaite avoir des précisions concernant la mise en place un soutien psychologique pour accompagner l'autosondage.

Laetitia FALCOU précise que le recours à l'autosondage constitue une nouvelle étape du handicap du patient. Le soutien psychologique consiste donc à accompagner les patients, et à désacraliser auprès d'eux le geste d'autosondage. Une fois ce temps d'acceptation passé et le geste acquis, les patients adhèrent au traitement.

Marc BARDOU s'étonne de constater que la proportion de patients ayant exprimé le désir de poursuivre le traitement à la fin de la période randomisée s'est avérée moins importante pour le groupe Botox que pour le groupe placebo.

Laetitia FALCOU suppose que les patients du groupe placebo, restant gênés à l'issue du cycle 1, en ont déduit qu'ils se trouvaient dans le groupe placebo, et ont donc demandé à bénéficier du traitement, en s'inscrivant dans le cycle 2. Elle précise par ailleurs qu'il arrive fréquemment que la première injection de Botox ne présente pas une efficacité suffisante et une deuxième injection peut donc intervenir après 3 mois.

Marc BARDOU en déduit que la question sur la volonté du patient de poursuivre ou non le traitement n'intervient pas au bon moment. Elle devrait en effet être posée lorsque le plateau d'efficacité est atteint. En outre, moins de la moitié des patients du groupe Botox ont exprimé le souhait de poursuivre le traitement. Si ce souhait d'arrêter s'explique par le fait qu'ils estiment que leur problème a été résolu dans le cadre du cycle 1, la question posée n'a aucun sens.

Laetitia FALCOU s'enquiert d'ailleurs de la durée de la phase ouverte. L'efficacité de l'injection de Botox peut ainsi se prolonger pendant 6 à 9 mois. Certains patients ne sont ainsi injectés qu'une fois par an.

L'évaluateur de l'ANSM répond que le deuxième cycle pouvait être proposé aux patients à 12 ou à 24 semaines.

Jean-Michel RACE admet que les réponses à la question de la poursuite du traitement par les patients inclus restent difficiles à interpréter. Le fait de proposer la poursuite du traitement permet cependant de prendre en compte les souhaits des patients, ce qui est particulièrement important dans ce type de pathologies.

Marc BARDOU juge cet argument plus difficile à entendre lorsque le nombre de patients subissant des effets indésirables excède le nombre de patients souhaitant poursuivre le traitement.

Laetitia FALCOU rappelle que les patients neurologiques se caractérisent par une forte proportion d'infections urinaires asymptomatiques, qui ne sont pas traitées. Au total, sur les 65 épisodes d'infections urinaires de l'étude, 41 étaient asymptomatiques, il y a ainsi eu 24 cas d'infections urinaires non fébriles, pour une population initialement sujette aux infections urinaires. La même remarque vaut pour les rétentions.

Albert TRINH-DUC remarque toutefois que le groupe placebo permet d'évaluer l'impact du médicament, d'autant que le risque d'infection se trouve majoré par le mécanisme d'administration. En outre, 9 patients ont connu plus de 3 épisodes d'infections en 6 semaines, ce qui constitue un très mauvais indicateur en termes d'antibiorésistance.

Laetitia FALCOU précise qu'il n'est pas certain que tous ces épisodes infectieux aient été symptomatiques, et donc traités. Elle ajoute que chez ces patients, la première cause d'infection urinaire est une vessie mal équilibrée.

Marc BARDOU ajoute que l'état neurologique des patients est identique dans le groupe traité et le groupe placebo, il y a donc un sur-risque d'infections urinaires.

Jean-Michel RACE demande si l'appartenance au groupe traité peut influencer la symptomatologie urinaire. Il souligne en tous les cas qu'aucun effet indésirable ne concerne le haut appareil ou qu'il n'y a pas eu de cas de pyélonéphrite rapporté.

Laetitia FALCOU indique que les injections sont précédées d'un ECBU réalisé 10 jours avant. S'il revient positif, le patient est traité 48h avant l'injection pour une durée d'antibiothérapie de 5 jours. Elle confirme par ailleurs que les injections tendent, dans un premier temps, à irriter la vessie. L'efficacité du traitement intervient généralement 4 à 10 jours après l'administration. Elle rappelle que chez les patients neurologiques, les symptômes d'infection sont les fuites, les urgences, une capacité vésicale diminuée. Elle ajoute par ailleurs que l'étude ne précise pas la définition des cas d'infections urinaires (symptomatologie).

Jacques JOURDAN suppose que l'étude a comporté une part d'éducation thérapeutique. Des patients réfractaires à l'autosondage ont ainsi adopté ce geste pendant l'étude, ce qui peut expliquer, à l'issue du processus, une part d'échappement du nombre de personnes intéressées par la poursuite d'un traitement contraignant.

Michel BOUR souhaite savoir combien de patients, dans l'expérience de Laetitia FALCOU, interrompent leur traitement.

Laetitia FALCOU indique que son service réalise des injections depuis 2000. Elle explique que les interruptions de traitements restent rarissimes tant que la toxine continue à fonctionner. L'efficacité du traitement commence généralement à s'estomper après sept ans. En général, les patients ont auparavant été traités avec des anticholinergiques, et arrêtent le traitement dans 30 à 50 % des cas du fait des effets indésirables.

Elle ajoute qu'il aurait été intéressant de savoir si les patients de l'étude qui ont eu une infection urinaire sont ceux qui ont présenté une rétention importante, sachant que les injections de toxine peuvent entraîner une rétention qui pourrait être à l'origine d'une infection.

Elle souligne que 85 % des patients de l'étude n'ont eu aucun recours à l'autosondage, pour une qualité de vie nettement améliorée.

Albert TRINH-DUC explique que sa préoccupation ne porte pas sur l'efficacité du traitement, mais sur la pertinence, en termes de santé publique, d'une autorisation entraînant le risque d'accroître la prescription et la consommation des antibiotiques.

Laetitia FALCOU relève cependant que l'alternative consisterait à passer directement des anticholinergiques à un traitement de Botox 200 et l'autosondage. Elle jugerait dommageable de ne pas disposer de cette option thérapeutique d'autant que les infections urinaires concernent probablement, en premier lieu, les patients connaissant des épisodes de rétentions urinaires, qui ont vocation à être passés sous autosondage.

Jean-Michel RACE ajoute que l'autosondage peut permettre une récupération du détrusor.

Laetitia FALCOU explique que le passage à l'autosondage ne revêt pas nécessairement un caractère définitif. Les injections de toxine sont un traitement réversible, il est ainsi possible d'arrêter les autosondages pendant la phase de décroissance, tout en continuant à profiter des effets positifs des injections.

Elle ajoute que les patients atteints de SEP se voient également injecter de la toxine dans les muscles, ce qui peut susciter des difficultés en termes de doses. Le fait de disposer d'un palier de 100U présenterait donc une utilité.

L'évaluateur de l'ANSM revient sur les réponses des 2 autres associations qu'elle a sollicitées. L'Union associative pour lutter contre la SEP (UNISEP) a interrogé deux réseaux :

- l'ARSEP (fondation pour l'aide à la recherche sur la SEP) : les 30 patients interrogés se déclarent satisfaits du traitement par Botox, qui leur permet de retrouver une meilleure autonomie et une plus grande qualité de vie. Ils signalent simplement la nécessité de les aider à acquérir les gestes d'autosondage.

- Les patients interrogés par la SINDEFI-SEP (Réseau sclérose en plaques et maladies inflammatoires du système nerveux) estiment majoritairement que le bénéfice du traitement surpasse le risque d'autosondage, à condition qu'ils soient préalablement formés aux gestes.

S'agissant de l'amélioration de la qualité de vie, l'évaluateur de l'ANSM indique que les composantes les plus significativement améliorées concernent l'impact psychologique, la gêne sociale, et l'impact sur le comportement. Pour ce qui est de la question de la réversibilité des autosondages, elle souligne qu'ils ont duré en moyenne 138,8 jours dans le groupe Botox et 2 jours dans le groupe placebo.

Elle ajoute que l'évaluation de l'ANSM conduit à un avis favorable à l'extension d'indication du Botox 50 U, 100 U et 200 U chez les patients atteints de SEP et d'une hyperactivité vésicale neurologique non contrôlée par un traitement anticholinergique conduisant à une incontinence urinaire et n'ayant pas recours à l'autosondage comme mode mictionnel à la dose de 100 U.

Le Botox est une alternative thérapeutique aux traitements anticholinergiques chez ces patients avant le recours à la chirurgie. D'après l'étude de phase III, la dose de 100 U est aussi efficace que la dose de 200 U sur les critères primaires et secondaires et conduit à moins d'effets indésirables (infections urinaires, rétention urinaire et recours à l'autosondage). Cependant il faut préparer les patients psychologiquement à avoir recours à l'autosondage et les former à ce geste avant d'initier le traitement. Des mentions sont déjà présentes dans le RCP et dans la notice.

La question posée à la Commission est donc la suivante :

« Êtes-vous favorables à l'extension d'indication de Botox 50U, 100U et 200U, poudre pour solution injectable dans l'indication "hyperactivité détrusorienne conduisant à une incontinence urinaire non contrôlée par un traitement anticholinergique chez les patients atteints de sclérose en plaques et n'utilisant pas l'autosondage comme mode mictionnel" à la posologie de 100U réparties en 30 points d'injection ?

Posologie et mode d'administration à discuter :

Chez les patients atteints de scléroses en plaques, il est recommandé de débiter le traitement avec une dose de 100U de Botox (réparties en 30 injections d'un volume de 1 mL dans le détrusor). Si trois mois après la première injection la réponse est insuffisante, une dose de 200U de Botox pourrait être utilisée lors de l'injection suivante ».

Albert TRINH-DUC souhaite savoir si tous les urologues sont capables d'administrer ce traitement.

Laetitia FALCOU le lui confirme. Certaines équipes de rééducateurs possèdent également cette compétence.

Les évaluateurs de l'ANSM, *Laetitia FALCOU et Jean-Michel RACE quittent la séance.*

Marc BARDOU indique que la Commission était favorable à l'utilisation d'une dose de 100U. S'agissant de la posologie et d'un éventuel passage à 200U après trois mois de traitement à 100U qui apparaît insuffisant, il serait enclin à laisser le libre choix aux praticiens.

Michel BLOUR le rejoint sur ce point.

Albert TRINH-DUC remarque cependant que l'étude prouve scientifiquement que l'augmentation de la dose fait courir aux patients un risque accru, pour un bénéfice qui n'est pas supérieur.

Le fait que les patients du groupe placebo aient été plus nombreux à souhaiter poursuivre leur traitement que les patients du groupe Botox lui semble important. Il suggère en effet l'existence d'un rapport bénéfice/risque plus positif pour le groupe placebo que pour le groupe Botox. Il reste donc dubitatif sur la pertinence de la prescription initiale, et non uniquement sur son renouvellement à trois mois.

Marc BARDOU rappelle que l'étude porte sur 6 et 12 semaines et ne permet ainsi pas de répondre à l'efficacité au-delà. Il assure que rien n'empêchera les médecins, après la première injection, d'interroger leurs patients sur leur volonté de continuer ou non le traitement.

Michel BLOUR estime d'ailleurs que, les urologues revoyant leurs patients régulièrement, il ne paraît pas nécessaire de mentionner une éventuelle nouvelle injection après trois mois. Ces choix pourraient être laissés aux praticiens.

La Commission s'accorde donc pour retirer le paragraphe relatif à la posologie et au mode d'administration.

Marc BARDOU soumet la question posée au vote de la Commission.

La Commission, après en avoir délibéré, approuve par 7 voix pour et 1 abstention, l'extension d'indication de BOTOX 50U, 100U et 200U, poudre pour solution injectable dans l'indication du traitement de l'hyperactivité

détrusorienne conduisant à une incontinence urinaire non contrôlée par un traitement anticholinergique chez les patients atteints de sclérose en plaques et n'utilisant pas l'autosondage comme mode mictionnel à la dose de 100 U répartie en 30 points d'injection.

Pour : Serge ANE, Isma AZIBI, Marc BARDOU, Michel BIOUR, Jacques JOURDAN, Hélène POLLARD, Nathalie TELLIER

Abstention : Albert TRINH-DUC

La prochaine réunion se tiendra le 16 novembre 2017.

En l'absence de questions, le Président clôt la séance à 12 heures 50.

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

Marc BARDOU