

Secrétariat des Commissions

Commission évaluation initiale du
rapport entre les bénéfices et les
risques des produits de santé N°1

26 mars 2013

Compte-rendu réunion du 26 mars 2013

PARTICIPANTS

Membres Commission :

Nicolas ALBIN
Gwenaëlle ALLAIN VEYRAC
Michel BIOUR
Jean Benoit CHENIQUE
Isabelle DEBRIX
Christophe DUGUET
Christian FLAISSIER
Claire GUY
Pierre Yves HATRON
Hélène POLLARD
Willy ROZENBAUM
Martine TEBACHER ALT
Stéphane TELLEZ
Albert TRINH-DUC

Intervenants :

Dominique MARANINCHI, Directeur général
Jean-Baptiste BRUNET, directeur de la stratégie et des affaires internationales (DSAI)
Carole LE SAULNIER, directrice des affaires juridiques et réglementaires
Joseph EMMERICH, directeur de la Direction des médicaments en cardiologie, endocrinologie, gynécologie, urologie (CARDIO)
Denis BOUCAUD-MAITRE, CARDIO
Lofti BOUDALI, CARDIO
Isabelle YOLDJIAN, CARDIO
Camille THOMASSIN, CARDIO
Béatrice POROKHOV, CARDIO
Pierre DEMOLIS, directeur de la direction des médicaments en oncologie, hématologie, immunologie, néphrologie (ONCOH)
Nicolas FERRY, directeur de la direction des thérapies innovantes, des produits issus du corps humain et des vaccins (BIOVAC)
Sophie LUCAS-SAMUEL, BIOVAC
Isabelle MORER, BIOVAC
Isabelle SAINTE-MARIE, BIOVAC
Liliana KAPETANOVIC, Direction de l'évaluation

Autres participants :

David MORELLE, DSAI, Chef du Pôle Coordination Conseil et commissions
Magali RODDE, Coordinatrice, Secrétariat des commissions (DSAI)

Béatrice PETRINI, Coordinatrice, Secrétariat des commissions (DSAI)
Corinne CHARDAVOINE, Gestionnaire, Secrétariat des commissions (DSAI)
Patricia ESTRELLA, Gestionnaire, Secrétariat des commissions (DSAI)

Ordre du jour

1 PRESENTATION DE L'ENVIRONNEMENT REGLEMENTAIRE DE L'AGENCE (POUR INFORMATION)	5
1.1 Décisions de police sanitaire	5
1.2 Approches communautaires	5
1.3 Notion de médicament	6
1.4 Encadrement des recherches biomédicales	6
1.4.1 Autorisation de l'ANSM	6
1.4.2 Avis du CPP (Comité de protection des personnes).....	6
1.4.3 Déroulement de l'essai.....	6
1.5 Procédures d'AMM pour les médicaments à usage humain	7
1.6 Nouvel encadrement du hors AMM	7
1.6.1 Principes.....	7
1.6.2 Circuit d'élaboration d'une RTU	8
1.7 Produits biologiques à effet thérapeutique	9
1.7.1 Notion de dispositif médical.....	9
1.7.2 Les produits cosmétiques.....	10
2 PRESENTATION ET ADOPTION DU REGLEMENT INTERIEUR (POUR AVIS)	11
3 ELECTION DU PRESIDENT ET DU VICE-PRESIDENT (POUR AVIS)	13
4 RETOUR D'INFORMATIONS DES DOSSIERS EXAMINES PAR LE CHMP (COMMITTEE FOR MEDICINAL PRODUCTS FOR HUMAN USE) - REUNION DU 18 AU 21 MARS 2013 (POUR INFORMATION)	15
5 DOSSIERS THEMATIQUES	18
5.1 Demandes d'autorisation de recherches biomédicales	18
5.1.1 Essai clinique en thérapie cellulaire mené par l'AP-HP (Pour avis)	18
5.1.2 Médicaments de thérapie innovante : produits, cadre réglementaire, exigences techniques et scientifiques (Pour information)	18
5.2 Nouvelles substances actives ou modifications substantielles d'indications et conditions de prescription et de délivrance	18
5.2.1 BEXSERO suspension injectable pré remplie – vaccin méningococcique groupe B (Pour information)	18
5.2.2 QSIVA gélule à libération prolongée (phentermine / topiramate) (Pour information)	20

La séance est ouverte à 13h

Dominique MARANINCHI rappelle le rôle des commissions et comment elles se situent dans le processus de décision de l'ANSM. L'ANSM assume des responsabilités et prend des décisions pour le compte de l'État et dans l'intérêt des patients. Cette évolution au regard du mode de fonctionnement de l'Afssaps fait suite aux événements liés au Mediator. Dans ce contexte, la commission initiale n'est pas l'équivalent de la précédente commission d'AMM. Le processus est en effet inversé dans la mesure où la commission se prononcera exclusivement sur des propositions formulées par l'Agence à partir d'une étude des dossiers d'AMM, d'ATU de cohorte ou de RTU. En outre, la Direction générale aura la possibilité de passer outre ses avis. Le cas échéant, elle s'en expliquera. Ce processus, novateur en France, est d'ores et déjà courant à l'étranger. Notre engagement pour cette commission consiste à vous présenter tous les dossiers d'Autorisation de mise sur le marché (AMM), d'arrivée de nouvelles molécules, d'Autorisation temporaire d'utilisation de cohorte (ATUc), de Recommandations temporaires d'utilisation (RTU). Pour préciser, les dossiers seront présentés à la commission, après l'instruction réalisée par l'Agence, avec une proposition de décision qui sera soumise pour avis et arbitrage à la commission

Seules les AMM portant sur les nouveaux produits ou les nouvelles indications ou présentant un caractère sensible en lien avec la sécurité des patients seront soumises à l'arbitrage de la commission initiale, qui traitera environ 50 dossiers de ce type par an. Ses membres pourront toutefois demander des informations à la Direction générale quant aux dossiers qui ne leur auront pas été présentés.

Dominique MARANINCHI souhaite que les opinions minoritaires s'expriment dans la plus grande liberté au sein de la commission, dont l'impact des travaux ne sera pas exclusivement symbolique. En effet, les arbitrages de ses membres seront suivis de décisions opérationnelles pouvant être opposables aux firmes pharmaceutiques.

Dominique MARANINCHI présente Carole le Saulnier, directrice des affaires juridiques et réglementaires qui dirige également un groupe de travail sur les conditions de prescription et de délivrance des médicaments, sur lesquelles la commission sera consultée. Il ajoute que les décisions prises par le directeur général sont opposables aux firmes. En conséquence, les avis rendus par la commission initiale ne seront rendus publics qu'à l'issue des éventuelles procédures contradictoires engagées avec les firmes.

Christophe DUGUET souhaite avoir des précisions sur le champ d'action de la commission. Il fait référence à un dossier précis de RTU portant sur les maladies bulleuses auto-immunes pour une dizaine de médicaments. Sur ce dossier, l'ANSM a considéré qu'il n'y a pas de données suffisantes pour se prononcer sur une RTU. Etant donné que cet avis a été rendu il y a 2/3 semaines, il souhaite savoir pourquoi ce dossier n'a pas été soumis à la commission initiale.

Dominique MARANINCHI répond que cette étape correspond au processus de saisine du dossier, qui doit encore être instruit avant d'être éventuellement présenté à la commission initiale. Les RTU présentées en commission auront déjà été instruites par l'ANSM.

Sur le dossier cité, la DGS a par ailleurs écrit à l'ensemble des centres de maladies rares afin de savoir si des usages hors AMM des médicaments concernés pouvaient correspondre à un besoin sanitaire.

Dominique MARANINCHI ajoute que les protocoles temporaires de traitement (PTT) destinés à financer des traitements onéreux sans preuves médicales vont progressivement être remplacés par les RTU de façon la plus intelligible possible pour l'ensemble des parties prenantes.

Nicolas ALBIN demande à quel niveau de l'AMM la commission initiale intervient.

Dominique MARANINCHI indique qu'elle se prononce avant l'arrivée sur le marché des produits auxquels la Commission européenne a délivré une AMM.

David MORELLE précise qu'il présidera la séance jusqu'à l'élection du président de la commission.

1 Présentation de l'environnement réglementaire de l'Agence (Pour information)

Carole LE SAULNIER, directrice de la Direction des affaires juridiques et réglementaires (DAJR), précise qu'elle présentera certains dossiers à la commission initiale au titre de responsable du groupe de travail sur les conditions de prescription et de délivrance (CPD).

Chargée de présenter l'environnement réglementaire de l'ANSM aux membres de la commission, elle rappelle que l'Agence est un Établissement public administratif (EPA) dépendant du ministère de la Santé. Ses compétences sont différentes de celles de la Haute autorité de santé (HAS), organisme indépendant chargé d'évaluer l'utilité des actes, des prestations et des produits de santé remboursés après leur mise sur le marché, de mettre en œuvre la certification des établissements de santé et de promouvoir les bonnes pratiques et le bon usage des soins.

Les produits relevant de la compétence de l'ANSM, à savoir les médicaments à usage humain, les matières premières à usage pharmaceutique, les produits biologiques, les dispositifs médicaux et de diagnostic in vitro, les produits biocides, cosmétiques et de tatouage, les micro-organismes et les toxines, relèvent de régimes juridiques très différents, certains étant soumis à autorisation et d'autres pas. Les compétences de l'ANSM couvrent toute la vie de ces produits de l'autorisation des essais cliniques, la mise sur le marché, la délivrance, la surveillance, la publicité de ces produits. L'Agence exerce aussi un pouvoir de contrôles en laboratoires et d'inspection de l'ensemble des lieux où ils se trouvent.

La démarche de police sanitaire de l'ANSM, qui s'appuie sur une appréciation permanente du rapport entre bénéfices et risques, est soutenue par des exigences en matière de veille sanitaire, d'évaluation, de vigilance de contrôle et d'inspection, et ce en toute transparence, notamment depuis la loi du 29 décembre 2011. Ses prises de position sont en outre soumises à la contradiction des firmes.

Sur le plan de la gouvernance, l'ANSM a la spécificité d'être un EPA délégataire, son Directeur général ayant le pouvoir de prendre des décisions au nom de l'État. Son Ministre de tutelle dispose toutefois d'un pouvoir d'opposition lui permettant d'exiger une nouvelle demande d'expertise pour un dossier. L'Agence est par ailleurs administrée par un pouvoir exécutif lui assurant un mode de gestion.

1.1 Décisions de police sanitaire

Concernant les produits non soumis à autorisation ou enregistrement, les principaux pouvoirs juridiques de l'ANSM sont la suspension et l'interdiction de mise sur le marché. L'Agence dispose également d'un pouvoir de retrait, de destruction et d'information, y compris par voie de presse.

Les produits soumis à autorisation ayant été mis sur le marché sans autorisation peuvent eux aussi faire l'objet d'une suspension, d'un retrait, d'une destruction ou de la diffusion de mises en garde. Lorsque ces mêmes produits ont reçu une autorisation, un enregistrement ou une certification préalable, les textes spécifiques de police sanitaire prévoient une possibilité de suspension ou de retrait notamment de l'AMM.

1.2 Approches communautaires

La réglementation qui s'applique aux produits entrant dans le champ de compétences de l'ANSM est à 99,9 % d'origine communautaire. L'Agence est donc tenue de respecter le droit européen, fondé sur la libre circulation. Pour les médicaments et les produits biologiques, cette dernière est assurée par un principe d'harmonisation revenant à soumettre les produits à une autorisation préalable puis à encadrer leur processus de mise sur le marché par des essais cliniques avant leur délivrance. Cette démarche, élaborée par la Communauté européenne à partir de 1960, fait peser la responsabilité des mises sur le marché sur les autorités compétentes tout en générant des processus lents et rigides.

Un deuxième mode d'encadrement a donc été adopté pour les dispositifs médicaux, les matières premières à usage pharmaceutique, les produits cosmétiques ne requérant pas d'AMM. Avec cette « nouvelle approche », la responsabilité de la mise sur le marché repose non plus sur les institutions mais sur les firmes, qui doivent répondre aux exigences essentielles en termes de sécurité, de qualité et de protection des patients. Les fabricants, responsables de la mise sur le marché de leurs produits,

attestent que leurs produits sont conformes à ces exigences (ex. marquage CE pour les dispositifs médicaux).

1.3 Notion de médicament

La définition du médicament figurant dans le code de la santé publique est fondée sur les « *propriétés curatives ou préventives* » des produits et leur pouvoir de « *restaurer, corriger ou modifier [les] fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique* ». L'ANSM intervient à toutes les étapes du cycle de vie du médicament dans la mesure où elle favorise l'accès à l'innovation, délivre les autorisations de mise sur le marché et les visas de publicité, puis assure une mission de surveillance.

1.4 Encadrement des recherches biomédicales

Avant 2012, le code de la santé publique encadrait uniquement les essais cliniques relevant de la recherche interventionnelle, c'est-à-dire organisée et pratiquée sur l'être humain. Le législateur a depuis décidé d'élargir cet encadrement à l'ensemble des produits de santé. Néanmoins, le décret d'application portant sur les recherches non-interventionnelles n'a pas encore été publié.

Pour débiter un essai clinique, son promoteur doit émettre une demande d'avis au Comité de protection des personnes (CPP), qui statue sur le caractère éthique du projet, ainsi qu'une demande d'autorisation à l'ANSM, qui se prononce quant à elle au regard de la sécurité des personnes qui se prêtent à l'essai.

1.4.1 Autorisation de l'ANSM

Pour les essais portant sur des médicaments chimiques, l'autorisation doit être délivrée dans un délai maximum de 60 jours. Dans le cas contraire, le silence de l'ANSM vaut acceptation.

Pour les essais portant sur les médicaments mentionnés au 1 de l'annexe du règlement CE n° 726/2004 du 31 mars 2004 et qui ne disposent pas d'une AMM délivrée par la Commission européenne comme pour ceux portant sur des médicaments dont le principe actif contient des composants d'origine humaine ou animale, le délai reste de 60 jours mais le silence de l'ANSM vaut refus.

Enfin, pour les essais portant sur des médicaments de thérapie cellulaire, de thérapie cellulaire xénogénique, de thérapie génique ou comportant tout ou en partie des OGM, le délai est de 90 jours. Là encore, le silence de l'Agence vaut refus.

1.4.2 Avis du CPP (Comité de protection des personnes)

Le CPP rend son avis sur les conditions de validité de la recherche, notamment au regard de :

- La protection des personnes ;
- Les informations écrites à fournir et la procédure pour obtenir le consentement ;
- La nécessité éventuelle d'un délai de réflexion ;
- La pertinence de la recherche, le caractère satisfaisant de l'évaluation des bénéfices et des risques attendus et le bien-fondé des conclusions ;
- L'adéquation entre les objectifs poursuivis et les moyens mis en œuvre ;
- La qualification du ou des investigateurs ;
- Les montants et les modalités d'indemnisation des participants ;
- Les modalités de recrutement des participants ;
- Les montants et modalités de rétribution des investigateurs.

1.4.3 Déroulement de l'essai

Une fois qu'un essai est autorisé, son promoteur doit soumettre les éventuelles modifications substantielles du processus et les informations portant sur l'observation d'effets indésirables inattendus ou l'apparition de faits nouveaux à l'ANSM et au CPP, qui doivent lui répondre dans un

délai de 35 jours. L'Agence intervient sur les effets indésirables et les faits nouveaux en matière de sécurité des personnes et peut prendre des mesures de suspension, d'interdiction ou de modification de l'essai en cours.

1.5 Procédures d'AMM pour les médicaments à usage humain

Il existe quatre types de procédures d'AMM. Les trois premières, régies par la directive 2001/83/CE du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain, sont de la responsabilité des États membres.

- La procédure nationale est retenue par les firmes souhaitant demander une AMM pour un produit dans un seul État membre ;
- La procédure de reconnaissance mutuelle revient à solliciter une AMM dans des États membres après l'avoir déjà obtenue dans un État membre initial ;
- La procédure décentralisée consiste à demander simultanément une AMM dans plusieurs États membres.

La procédure centralisée relève quant à elle de la Commission européenne. Elle est rendue obligatoire par le règlement n°726/2004 du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004 pour les médicaments issus de certains procédés biotechnologiques, les médicaments de thérapie innovante, certains médicaments à usage vétérinaire, les médicaments à usage humain contenant une nouvelle substance active et les médicaments désignés comme des médicaments orphelins.

Cette procédure peut également être retenue par les firmes pour les médicaments contenant une nouvelle substance active et les médicaments présentant une innovation significative sur le plan thérapeutique, scientifique ou technique ou dont la délivrance d'une autorisation présente, pour les patients ou du point de vue de la santé animale, un intérêt communautaire.

Pour chacune de ces procédures, les données versées sont identiques. Elles portent sur l'efficacité, la sécurité et la qualité du produit soumis à AMM. L'objectif commun aux quatre procédures est l'évaluation du rapport bénéfice/risque de ce produit, à savoir « *l'évaluation des effets thérapeutiques positifs du médicament au regard des risques liés à son utilisation pour la santé du patient ou la santé publique mais également de tout risque d'effets indésirables sur l'environnement* ».

Les AMM sont valables cinq ans et renouvelables deux fois. La deuxième fois, elles obtiennent un caractère illimité. Lorsque les firmes ont recours à la procédure nationale, l'État membre a tout pouvoir de suspendre ou de modifier l'AMM. En revanche, en cas de procédure centralisée, les États membres ne disposent d'aucun pouvoir d'interdire le produit sur leur territoire. Ils peuvent seulement influencer sur ses conditions de prescription et de délivrance (CPD) : la prescription facultative s'impose à tous les États membres, il revient par contre à chaque État de définir les CPD des médicaments autorisés en prescription obligatoire. Ils peuvent également initier un arbitrage européen afin d'obtenir le retrait ou la modification de l'AMM. Les firmes sont de ce fait davantage enclines à opter pour la procédure européenne.

1.6 Nouvel encadrement du hors AMM

1.6.1 Principes

Parmi les objectifs de la loi du 29 décembre 2011 élaborée à la suite de l'affaire du Mediator® figure celui de remédier à un risque avéré pour la santé publique. Le texte prévoit notamment que la prescription d'une spécialité pharmaceutique soit conforme à son AMM ou son ATU de cohorte. En l'absence d'alternative médicamenteuse appropriée, une prescription non conforme est néanmoins possible dès lors qu'une RTU est établie par l'ANSM ou si le prescripteur le juge indispensable au regard des données acquises de la science. Le patient doit alors être informé que le produit lui est prescrit hors AMM, et la dérogation consignée dans le dossier individuel médical du patient.

Cette mesure concerne tous les médicaments bénéficiant d'une AMM européenne ou nationale, que le médicament soit destiné à la médecine de ville ou à l'hôpital, qu'il soit sur prescription ou non et que ce soit une spécialité de référence ou un générique. Sont exclus du dispositif les médicaments encore en essai clinique.

La précision « *en l'absence d'alternative médicamenteuse appropriée* » signifie qu'aucun médicament bénéficiant d'une AMM ou d'une ATU de cohorte n'est disponible pour traiter le patient. En outre, les prescriptions non conformes à l'AMM sont les prescriptions non conformes aux indications thérapeutiques ou aux conditions d'utilisation du produit telles que mentionnées dans l'AMM. Dans ces deux cas, le recours à une RTU est possible.

Pierre-Yves HATRON demande si « *l'absence d'alternative médicamenteuse appropriée* » comprend également les éventuels échecs de traitements.

Carole LE SAULNIER répond que les échecs sont individuels tandis que les RTU seront appréciées de manière collective.

Pierre-Yves HATRON fait observer que la plupart des médicaments n'étant pas efficaces à 100 %, les médecins sont parfois amenés à user de produits hors AMM, lorsque les médicaments qui ont une AMM sont en échec.

Carole LE SAULNIER souligne l'importance du terme « *approprié* » dans la phrase. On peut considérer qu'il y a une alternative médicamenteuse, mais qu'elle n'est pas appropriée et que cela nécessite une RTU.

Jean-Benoît CHENIQUE demande si les RTU seront opposables à l'Assurance Maladie.

Carole LE SAULNIER répond par l'affirmative.

Isabelle DEBRIX souhaite savoir si les patients pourront se faire rembourser dans le cadre de leur traitement individuel.

Christophe DUGUET suppose que dès lors que le produit sera signalé comme étant utilisé hors AMM, l'Assurance Maladie refusera de le rembourser.

Carole LE SAULNIER indique que le prescripteur a l'obligation de mentionner sur l'ordonnance qu'il prescrit un médicament hors AMM.

1.6.2 Circuit d'élaboration d'une RTU

L'ANSM peut être saisie au sujet d'une RTU par les acteurs suivants (liste non exclusive) :

- Les ministres chargés de la santé et la sécurité sociale ;
- La Haute Autorité de Santé ;
- La CNAM
- L'Institut national du cancer ;
- Les centres de référence et les centres des maladies rares ;
- Les associations de patients.

L'ANSM examine alors l'opportunité d'élaborer une RTU puis demande, le cas échéant, au titulaire d'AMM ou à l'exploitant un certain nombre de données de sécurité et d'efficacité dans l'indication ou les conditions d'utilisation du produit pour lequel on souhaite faire une RTU. Le laboratoire dispose de trois mois pour les lui transmettre. Parallèlement et dans le même délai, l'Agence sollicite l'INCA si la RTU concerne le traitement d'un cancer ou l'avis du centre de référence compétent pour les maladies rares.

La commission initiale est chargée d'évaluer le rapport bénéfice/risque du produit grâce aux données fournies par le laboratoire. Dès lors qu'elle le juge favorable, le processus s'organise comme suit :

- Élaboration d'un projet de RTU et d'une convention par l'ANSM ;
- Envoi au titulaire/exploitant de la spécialité concernée ;
- Accord dans le mois qui suit retourné à l'ANSM + convention signée (prorogation possible du délai d'un mois) ;
- À l'expiration du délai, signature par le DG de l'ANSM de la RTU et de la convention ;
- Mise en ligne sur le site internet de l'ANSM.

Pour chaque spécialité, la RTU mentionne :

- L'indication thérapeutique ;
- La posologie et le mode d'administration ;
- Les effets indésirables ;
- Les conditions de prescription de la spécialité ;
- Sa durée de validité (3 ans maximum, non-renouvelables) ;
- L'argumentaire permettant de présumer du rapport bénéfice/risque favorable de la spécialité dans l'indication ou les conditions d'utilisation prévues par la RTU.

Carole LE SAULNIER rapporte que le caractère non-renouvelable des RTU vise à inciter les firmes à déposer des demandes d'AMM.

Pierre-Yves HATRON estime que les firmes ne demanderont jamais d'AMM pour les médicaments traitant les maladies rares.

Christophe DUGUET suppose que pour certains produits, les firmes seront contraintes d'engager plusieurs fois la même procédure.

Willy ROZENBAUM rappelle que rien ne les oblige à déposer des demandes d'AMM.

Christophe DUGUET précise qu'il est possible d'infliger des pénalités aux laboratoires ne déposant pas de demande d'AMM à la suite d'une RTU. Il croit savoir que ce dispositif réglementaire, qui date de l'article 56, n'a toutefois jamais été activé.

Carole LE SAULNIER indique que le législateur a souhaité renforcer l'information des prescripteurs par les laboratoires et responsabiliser les firmes quant au bon usage de leurs produits. Ces dernières doivent donc informer les autorités dès lors qu'elles constatent une dérive dans la prescription d'un produit. Indépendamment de la convention, le suivi est obligatoire.

Le système des RTU, qui donne obligatoirement lieu à un suivi des produits concernés, a été élaboré en ce sens. Leur modèle type est fixé par la décision du DG de l'ANSM en date du 26 octobre 2012. Passée entre l'ANSM et le titulaire de l'AMM et/ou l'exploitant, la convention pour la RTU fixe les modalités de suivi des patients et le recueil des informations de sécurité, d'efficacité et les conditions réelles d'utilisation de la spécialité. Elle peut par ailleurs prévoir l'engagement du titulaire d'AMM à déposer dans un délai précis une modification d'AMM.

1.7 Produits biologiques à effet thérapeutique

L'ANSM est compétente pour autoriser les produits suivants :

Pour les cellules, tissus, produits sanguins labiles, le dispositif est assez similaire au médicament avec une autorisation préalable des produits, une autorisation des essais cliniques et une autorisation des lieux dans lesquels sont réalisées les activités. Pour les activités de prélèvement, de greffe, d'administration, de préparation ou de transformation, cela relève des ARS. Pour les autorisations sur les produits, c'est-à-dire sur les procédés d'obtention de ces produits, c'est l'ANSM qui est compétente.

La commission pourra être amenée à rendre des avis sur ces produits.

1.7.1 Notion de dispositif médical

Le code de la santé publique précise que les dispositifs médicaux sont « destinés par le fabricant à être utilisés chez l'homme à des fins médicales ». En outre, leur « action principale voulue n'est pas obtenue par des moyens pharmacologiques ou immunologiques ni par métabolisme ». Contrairement aux médicaments, leurs moyens d'action sont donc mécaniques. En amont de la surveillance des produits mis sur le marché, l'ANSM est en charge d'autoriser les essais cliniques et de délivrer les visas de publicité.

Dans le cadre de la « nouvelle approche », les dispositifs médicaux doivent disposer d'un marquage CE, être en conformité avec certaines exigences essentielles et permettre une possibilité de référence à des normes européennes et de mise en œuvre d'une clause de sauvegarde. Un État membre ayant

démontré la dangerosité avérée d'un produit peut donc interdire sa mise sur le marché sur son territoire.

En outre, l'apposition du marquage CE par le fabricant selon la nature du produit considéré peut être libre (autocertification) ou soumise à l'obtention préalable d'une attestation de conformité délivrée par un organisme notifié.

Une nouveauté a été introduite par la loi du 29 décembre 2011, il s'agit de la mise en place d'un visa préalable de publicité pour les dispositifs médicaux.

1.7.2 Les produits cosmétiques

On entend par produit cosmétique toute substance ou préparation destinée à être mise en contact avec les diverses parties superficielles du corps humain et ayant une action mécanique. La commission initiale sera susceptible de rendre des avis sur l'autorisation des essais cliniques portant sur ce type de produits.

Les membres s'interrogent sur leur responsabilité par rapport aux décisions prises et les risques juridiques.

Michel BIOUS demande quels risques pénaux et financiers encourent les experts de la commission initiale en cas de plainte déposée à leur encontre par une association de consommateurs.

Carole LE SAULNIER répond que la justice peut statuer sur les décisions mais pas sur les avis. Or la commission initiale se contente d'émettre des avis. La seule responsabilité pénale pouvant être mise en cause est donc celle de l'Agence elle-même, y compris pour négligence, c'est-à-dire absence de décision. En cas de mise en cause individuelle, la faute de la personne concernée doit pouvoir être détachée de son service et revêtir une gravité particulière. Enfin, concernant les experts, une jurisprudence a d'ores et déjà établi qu'en l'absence de faute commise dans le cadre de leur évaluation, ils ne peuvent être mis en cause.

Nicolas ALBIN rapporte que son assureur souhaite augmenter le montant de ses cotisations en raison de sa participation aux travaux d'une instance régulatrice.

Christian FLAISSIER s'en étonne, les avis de la commission étant collégiaux.

Carole LE SAULNIER partage ce point de vue. Elle suppose que l'assureur de Nicolas Albin faisait référence aux éventuelles expertises réalisées à titre individuel pour le compte de l'Agence.

Les comptes rendus de réunion étant rendus publics, Michel BIOUS demande si les laboratoires pourront porter plainte pour diffamation à l'égard d'un membre de la commission.

Carole LE SAULNIER indique qu'une plainte en diffamation n'est recevable que si les propos incriminés sont sans fondement.

Willy ROZENBAUM croit au contraire qu'il est légalement interdit de traiter un escroc d'escroc.

Carole LE SAULNIER rappelle que les comptes rendus seront soumis à la validation des membres de la commission avant d'être rendus publics.

David MORELLE précise que ces comptes rendus ne seront pas des verbatim mais des résumés exhaustifs des idées échangées en séance.

Michel BIOUS demande s'ils seront relus par un juriste au sein de l'Agence.

Carole LE SAULNIER répond par l'affirmative.

Dans le cadre des procédures contradictoires, Nicolas ALBIN demande si un délai devra être respecté par les membres de la commission avant de pouvoir communiquer vers l'extérieur sur le dossier concerné.

Carole LE SAULNIER indique que ce délai sera fixé par l'Agence. Les experts ne devront pas communiquer sur le dossier tant qu'il n'aura pas été rendu public sur le site de l'ANSM.

Nicolas ALBIN demande si les ATU et les RTU comprendront un processus de régulation de prix des médicaments.

Willy ROZENBAUM croit savoir que cette procédure a été supprimée afin d'éviter que les firmes ne fixent des prix trop élevés dans le cadre des ATU. Les prix sont désormais régulés par la DGS. En outre, si le prix arrêté au moment de l'AMM est inférieur à celui pratiqué sous le régime des ATU, les laboratoires doivent rembourser la différence.

2 Présentation et adoption du règlement intérieur (Pour avis)

David MORELLE indique que la commission est créée auprès du Directeur général de l'ANSM, après délibération du Conseil d'administration et avis du Conseil scientifique, pour une durée de six ans. Ses membres sont nommés par décision du Directeur général de l'ANSM, après une procédure d'appel à candidatures, pour une durée de 3 ans renouvelable une fois.

Le président et le vice-président sont élus parmi les membres par les membres eux-mêmes. Ils siègent et participent aux débats et aux votes. Le rôle du président est de :

- diriger la réunion, veiller au respect du règlement intérieur, assurer la bonne tenue des débats, faire circuler la parole ;
- veiller au respect des règles de gestion des conflits d'intérêt ;
- formuler les propositions, organiser le vote, s'assurer de la bonne compréhension par les membres des avis rendus ;
- relire et signer le compte-rendu de séance.

En cas d'absence ou d'empêchement, le président est remplacé par le vice-président qui dispose, dans ce cas, de toutes ses prérogatives. En cas d'absence ou d'empêchement du président et du vice-président, un président de séance est désigné par le Directeur général de l'ANSM ou son représentant.

L'ordre du jour est établi par le secrétariat de la commission, en concertation avec les directions opérationnelles et la direction générale de l'ANSM. L'un des membres peut proposer l'inscription d'un point à l'ordre du jour avec l'accord préalable de l'ANSM. Dans ce cas, le membre adresse à l'ANSM, quinze jours avant la date de la réunion, le sujet qu'il souhaite voir abordé.

Sauf urgence, les membres reçoivent l'ordre du jour et les documents nécessaires à l'examen des sujets qui y sont inscrits, dans la mesure du possible dix jours avant la date de la séance, et au plus tard cinq jours avant. L'envoi de l'ordre du jour et des documents relatifs aux points inscrits à l'ordre du jour est réalisé par voie électronique et/ou par une mise en ligne sur la plateforme extranet de l'ANSM, ou à défaut par courrier. En séance, seuls les sujets inscrits à l'ordre du jour seront traités. L'ordre du jour est rendu public au plus tard la veille de la tenue de la séance de la commission sur le site Internet de l'ANSM.

Le quorum, qui sera vérifié en début de séance et pour chaque point délibératif, exigera la présence de la moitié des membres en exercice. En cas d'absence de quorum, l'ordre du jour sera reporté sans condition de quorum. Les membres présents devront par ailleurs signer la feuille d'émargement qui leur sera présentée.

Les séances de la commission seront filmées et enregistrées dans leur intégralité. Toutefois, seule une partie des débats fera l'objet d'une diffusion sur le site Internet de l'Agence. Dans cette perspective, les membres de la commission signeront en début de mandat un formulaire d'autorisation de cession de droit à l'image à titre gracieux valable pour une durée de dix ans. Les personnes autres que les membres présentes lors de la commission signeront en début de séance un formulaire d'autorisation de cession de droit à l'image à titre gracieux valable pour ladite séance et pour une durée de dix ans à compter de cette signature.

Au début de chaque séance, le quorum sera vérifié et les éventuels conflits d'intérêts annoncés. Assisteront aux séances de la commission ses membres et le secrétariat de l'Agence. Les dossiers seront en outre être présentés par des personnes internes à l'ANSM ou des experts externes, qui ne

prendront pas part au vote. Les membres de la commission ne devront pas contacter directement le demandeur ou la partie concernée par le dossier ni répondre à leurs sollicitations.

Après clôture des débats, le président formulera, s'il y a lieu, les propositions sur lesquelles il s'agira de délibérer. Pour chaque dossier, l'avis sera adopté après constat d'un consensus par le président et à l'issue d'un vote. En cas d'adoption par consensus, c'est-à-dire en l'absence de toute opposition ou objection sur le dossier évoqué, le compte rendu de séance mentionnera que la délibération a été prise à l'unanimité.

En cas de vote, celui-ci aura lieu à main levée sauf si l'un des membres demande qu'il ait lieu à bulletin secret. Le résultat des votes sera acquis à la majorité des voix des membres présents. En cas de partage égal des voix, celle du président sera prépondérante. Les avis seront réputés adoptés dès qu'ils seront émis par la commission. Ils seront signés par le président.

Les résultats et les explications des votes, y compris les opinions minoritaires le cas échéant, seront consignés dans le compte rendu de réunion, sans mention de position individuelle de chaque membre sauf sur demande expresse d'un des membres votants. Le personnel de l'ANSM ne participe pas aux votes.

Le compte-rendu de chaque séance de la commission sera rédigé par le secrétariat de la commission, avec la collaboration des autres directions concernées. Signé par le président de la commission, il sera mis en ligne sur le site Internet de l'Agence au plus tard trois mois après la séance. Le Secrétariat souhaite néanmoins raccourcir ce délai.

Lors de leur prise de fonction, les membres de la commission ont déjà établi une déclaration publique d'intérêts (DPI) listant les liens remontant à cinq ans. Elle devra être actualisée au moins une fois par an et sans délai lorsque de nouveaux liens seront noués ou en cas de modification des liens antérieurement déclarés.

Les membres ne peuvent prendre part aux débats et travaux, et les experts extérieurs ne peuvent traiter une question, s'ils ont un intérêt direct ou indirect de nature ou d'intensité susceptible de créer une situation de conflit d'intérêts au regard d'un ou de plusieurs dossiers inscrits à l'ordre du jour. Il sera de la responsabilité des membres de déclarer spontanément à tout moment tout conflit d'intérêts les concernant.

Chaque membre recevra une liste des liens d'intérêts existants ainsi qu'un document d'analyse leur permettant de vérifier que les liens d'intérêt des autres membres ne seront pas en conflit avec les points à l'ordre du jour. En cas de conflit, le membre concerné sera contacté en amont de la séance par le secrétariat afin d'écartier toute erreur et, le cas échéant, de lui demander de sortir au moment de l'examen du point. Le président et le vice-président seront également informés.

Michel BIOUR demande si les trois membres travaillant au sein de l'AP-HP, qui abrite la DRC (Direction de la recherche clinique Ile de France), sont en situation de conflit d'intérêts.

David MORELLE répond que, en cas de doute, l'attitude la plus sage pour un membre estimant que son avis pourrait être biaisé consiste à quitter la salle.

Michel BIOUR, également membre de l'AP-HP, fait observer que l'ordre du jour comprend un point en lien avec les travaux de la DRC Ile de France.

Carole LE SAULNIER lui demande si les membres concernés sont membres de la DRC.

Michel BIOUR répond par la négative. Ils sont néanmoins rémunérés par l'AP-HP, elle-même promoteur de l'essai clinique à l'ordre du jour.

Willy ROZENBAUM estime que les autorités américaines y verraient un lien d'intérêts devant être déclaré.

David MORELLE précise qu'il faut faire une distinction entre le lien et le conflit d'intérêt.

Carole LE SAULNIER rapporte après vérification que le service de déontologie de l'Agence considère que dès lors que les membres concernés n'appartiennent pas au service investigateur principal ou

chargé de la mise en œuvre de l'essai clinique ou qu'ils n'ont pas participé aux délibérations de financement de la DRC, il existe un lien d'intérêts mais pas de conflit. Ils peuvent donc assister aux débats.

Christophe DUGUET indique que son association de patients finance en partie l'essai en question. La présence d'un conflit d'intérêts étant de ce fait évidente, il sortira au moment de l'examen du point.

Willy ROZENBAUM demande à Christophe Duguet s'il fait partie du conseil d'administration ou du bureau de l'association.

Christophe DUGUET répond n'appartenir à aucune des structures ayant instruit le dossier. Il confirme néanmoins son intention de quitter la salle au moment voulu.

David MORELLE poursuit en indiquant que la communication sur les dossiers traités par la commission est de la responsabilité de l'ANSM. Les membres contactés par un journaliste doivent de ce fait le renvoyer au service de communication de l'Agence. En outre, les revendications du titre d'expert ou de membre d'une instance de l'ANSM à des fins commerciales ne sont pas autorisées. David MORELLE invite les membres de la commission à la plus grande prudence sur ce dernier point. En effet, lorsqu'ils interviendront en leur propre nom, certains instituts prendront peut-être la liberté de mentionner leur appartenance à la commission.

Les membres des instances et experts extérieurs qui s'exprimeront, même à titre personnel, lors d'une manifestation publique ou dans la presse écrite ou audiovisuelle, sur des produits à finalité sanitaire ou cosmétique, devront faire connaître au public leurs liens éventuels avec les entreprises les produisant ou les exploitant, et avec les organismes de conseil intervenant dans leur fabrication ou leur commercialisation.

Les déclarations publiques d'intérêts, le *curriculum vitae* détaillé et les publications scientifiques des membres de la commission sont publiés sur le site internet de l'ANSM. David MORELLE demande donc à ces derniers de vérifier que les publications qui leur ont été attribuées ne relèvent pas d'une confusion avec un homonyme.

Enfin, les débats des commissions sont confidentiels, sans préjudice de la publication des ordres du jour, des comptes rendus et des extraits audiovisuels de séance sur le site internet de l'ANSM. Sont notamment couverts par le secret des délibérations les opinions scientifiques exprimées par les experts, leurs votes et les documents qui leur sont confiés.

Nicolas ALBIN demande si les membres de la commission sont autorisés à accepter les sollicitations des organismes de sondage.

David MORELLE répond qu'ils sont invités à les refuser dans la mesure où leur avis pourrait être perçu comme étant celui de la commission. Il souligne par ailleurs combien il est difficile de savoir qui finance ces sondages éventuels.

Nicolas ALBIN propose que le règlement intérieur prévoie que la commission puisse surseoir à statuer en cas de besoin d'informations complémentaires.

David MORELLE indique que ce type de demande d'informations pourra constituer l'avis même de la commission.

Le vote a lieu à main levée. Le règlement intérieur est adopté à l'unanimité des membres présents sans modification.

3 Election du Président et du Vice-président (Pour avis)

Les candidats au poste de Président de la commission sont Jean-Benoît Chenique, Willy Rozenbaum, Stéphane Tellez et Albert Trinh-Duc.

Jean-Benoît CHENIQUE, médecin traitant de secteur 1 en banlieue parisienne, indique réaliser 6 000 actes médicaux par an. Au cours de son parcours professionnel, il a successivement organisé des concerts de musique baroque, fait sa thèse à l'Institut Pasteur puis, a travaillé pendant 7 ans

dans l'industrie pharmaceutique, au sein de laquelle il a occupé différentes fonctions, avant de s'installer en médecine libérale. Membre d'HEC Santé, il s'adonne également à de nombreuses activités associatives et syndicales, notamment au sein des associations Formindep et Garde médicale de Versailles.

En matière de pharmacovigilance, Jean-Benoît CHENIQUE a été formé à la méthodologie par Jean-François Bergmann avant d'intégrer la commission nationale de pharmacovigilance. Il est aujourd'hui membre d'un groupe de pairs et de la commission des bonnes pratiques cliniques de la HAS. Il conclut en indiquant avoir conscience que les recommandations et les AMM ne sont pas toujours respectées en médecine pratique.

Willy ROZENBAUM, professeur de maladies infectieuses à l'Université Pierre et Marie Curie, exerce au sein de l'hôpital Saint-Louis. Après avoir été chef de service à l'hôpital Rothschild, à l'AP-HP et à l'hôpital Tenon, dont il a démissionné afin d'éviter les aspects administratifs qu'induisait sa fonction. Collaborant depuis 30 ans avec l'Agence et les établissements qui l'ont précédée, notamment au sein de groupes de travail sur les maladies infectieuses, Willy ROZENBAUM a été l'investigateur principal d'environ 50 essais thérapeutiques, essentiellement dans le domaine de l'inféctiologie. Il a également occupé pendant huit ans le poste de Président du Conseil national du sida, cette fonction lui ayant apporté une expérience en matière de gestion d'une assemblée ne réunissant pas exclusivement des professionnels de la santé.

Willy ROZENBAUM indique avoir été interpellé par la création de l'ANSM. Considérant qu'une grande partie des enjeux liés à la réglementation se joue en aval et non en amont, il estime plus difficile de s'assurer que les règles sont appliquées par les praticiens que de les élaborer. En effet, sur le terrain, peu de règlements sont appliqués par les prescripteurs et les dispensateurs. C'est dans le cadre de son intérêt pour cet enjeu que Willy ROZENBAUM fait acte de candidature au poste de Président de la commission initiale.

Stéphane TELLEZ, aujourd'hui pharmacien d'officine, a également été pharmacologue. Il a souhaité se présenter en raison de son attachement à la symbolique selon laquelle le pharmacien constitue le dernier rempart avant que le médicament ne soit remis au patient. Très sensible à la question de la sécurité du médicament, il fait état de dérives en matière de prescription et de délivrance. Il estime par ailleurs que les professionnels de santé ne déclarent pas suffisamment les effets secondaires qu'ils observent.

Albert TRINH-DUC estime que son profil correspond à la volonté de pluridisciplinarité allant de pair avec la modification de l'organisation de l'Agence. Médecin rural dans le Lot et Garonne devenu praticien hospitalier dans un service d'urgence, il connaît en effet l'exercice de la médecine générale tout en ayant développé une vision en temps réel de l'évolution de l'organisation des soins dans les établissements de santé et à l'extérieur.

Albert TRINH-DUC connaît en outre le fonctionnement de l'Agence dans la mesure où il faisait partie de la commission d'AMM, dont le règlement intérieur était très proche de celui de la commission initiale, aux côtés de Michel Biour et Nicolas Albin. Il précise avoir suspendu toute activité de lien d'intérêts avec l'industrie pharmaceutique. De plus, ses activités de recherche sont en passe de se terminer.

Albert TRINH-DUC considère par ailleurs que son association avec Michel Biour, seul candidat au poste de Vice-président, présenterait un triple intérêt. En tant qu'anciens membres de la commission d'AMM, ils seraient à même de défendre les valeurs de rigueur scientifique, d'impartialité et de protection de la santé publique défendues par les prédécesseurs des membres de la commission initiale. Les deux hommes sont également complémentaires sur le plan de la clinique et de la pharmacovigilance et de par leur connaissance de l'Ile-de-France et des régions.

Enfin, Albert TRINH-DUC assure qu'il endosserait la mission de Président avec le plus de précision possible, à la fois comme animateur, modérateur et rapporteur. Respectueux de la fonction, il ferait en sorte de se montrer à la hauteur des attentes des membres de la commission.

Nicolas ALBIN souhaite que le détail du nombre de voix ne soit pas communiqué dans le cadre de ce vote afin de favoriser une bonne entente entre les membres.

Martine TEBACHER ALT n'est pas favorable à cette proposition, estimant qu'une contestation des votes peut être possible.

Christian FLAISSIER appuie quant à lui la demande de Nicolas Albin.

Jean-Baptiste BRUNET juge la proposition intéressante pour la dynamique de la commission. Il suggère que les membres désirant connaître le détail des voix s'adressent au Secrétariat.

Martine TEBACHER ALT souhaite qu'un scrutateur soit désigné.

David MORELLE l'assure de la neutralité de l'Agence quant au choix du Président.

Le vote se déroule à bulletin secret. Willy Rozenbaum est élu Président de la commission initiale. Le dépouillement a été effectué par le secrétariat de la Commission, en présence de Pierre Demolis.

Espérant pouvoir se montrer à la hauteur de la tâche, Willy ROZENBAUM remercie les membres de la commission. Il endossera son rôle avec confiance et dynamisme.

Le seul candidat au poste de Vice-Président de la commission initiale est Michel Biour.

Michel BIOUR, acteur de la pharmacovigilance depuis 1978, a connu et a participé à plusieurs structures de la DPhM et de l'Agence du médicament. Il a ensuite participé à plusieurs groupes de travail au sein de l'Afssaps et fait partie de la commission d'AMM, avant et après l'affaire du Mediator[®], à la suite de laquelle le poids de la pharmacovigilance a sensiblement augmenté dans le cadre du développement de la notion de sécurité d'utilisation des médicaments. Michel BIOUR estime en conclusion que l'association d'un Président clinicien et d'un Vice-président versé dans la pharmacovigilance favorisera le nouvel équilibre de la commission.

Michel Biour est élu Vice-Président de la commission initiale à l'unanimité.

Michel BIOUR remercie les membres de la commission.

David MORELLE invite Willy Rozenbaum et Michel Biour à présider la suite de la séance.

4 Retour d'informations des dossiers examinés par le CHMP (Committee for Medicinal Products for Human use) - Réunion du 18 au 21 mars 2013 (Pour information)

Pierre DEMOLIS, en charge au sein de l'ANSM de la Direction des médicaments en oncologie, hématologie, immunologie et néphrologie, indique que Joseph Emmerich et lui-même sont les deux représentants de la France au CHMP, au sein duquel ils se partagent une voix. Joseph Emmerich dirige la Direction des médicaments en cardiologie, endocrinologie, gynécologie et urologie.

Pierre DEMOLIS propose de leur présenter le dossier XELJANZ, dont la France est pays rapporteur au CHMP, avec le Royaume-Uni comme pays co-rapporteur. Ce dossier est en train de se terminer, la décision s'est exprimée sous forme de tendance lors de la dernière réunion du CHMP, elle sera officialisée le mois prochain.

Le tofacitinib est le principe actif de XELJANZ, développé par les laboratoires Pfizer. Ce nouveau principe actif est proposé dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde, c'est un inhibiteur des Janus kinases 1 et 3. Les réactions en cascade qu'il provoque en font un immunodépresseur très puissant difficile à prescrire d'emblée. Néanmoins, le fait qu'il soit disponible par voie orale représente un progrès potentiel.

La FDA a émis il ya quelques mois un avis favorable à l'usage du tofacitinib dans la polyarthrite rhumatoïde. L'Europe, en revanche, s'achemine vers un avis défavorable. Le tofacitinib a été développé dans plusieurs indications, notamment dans la prévention et le traitement du rejet de greffe rénale, dans le traitement de maladies inflammatoires du tube digestif et dans la polyarthrite rhumatoïde. Sur des modèles expérimentaux, le médicament a en effet des effets très puissants sur les populations lymphocytaires, pas toujours réversibles. En outre, lors des essais chez des patients

ayant subi une transplantation rénale, il a généré de nombreux effets indésirables ayant conduit à une interruption de ce développement.

Dans le cadre du traitement de la polyarthrite rhumatoïde, quatre essais permettant de comparer l'efficacité de la molécule à celle de placebos ont à ce jour été menés. Ils portaient sur des doses de 5 mg et de 10 mg, chaque fois administrées deux fois par jour. Les doses de 10 mg permettaient d'améliorer l'efficacité du traitement mais dégradaient le niveau de sécurité. Dans tous les cas, l'efficacité par rapport au placebo a été démontrée. Néanmoins, l'efficacité constatée portait davantage sur les symptômes que sur la structure de la maladie elle-même.

Au regard des données de tolérance recueillies, Pierre DEMOLIS comprend difficilement la position favorable des experts américains. En effet, le tofacitinib favorise l'apparition d'infections opportunistes, voire sévères, et de tumeurs secondaires. Son profil de sécurité est donc très inquiétant, d'autant que les effets observés sont difficilement prévisibles.

Pierre DEMOLIS rapporte qu'au fil des tours d'évaluation, le CHMP posait de plus en plus de questions au laboratoire, qui proposait des solutions ne tenant pas compte du signal préclinique. Aux États-Unis, le laboratoire a promis d'organiser un suivi après l'obtention de son AMM. L'Europe s'est refusée à accepter une telle proposition. Le laboratoire s'est donc défendu en faisant reculer l'indication du produit, dont le champ est passé des patients de deuxième ligne et au-delà aux seuls patients en échec avec le méthotrexate ou atteints de formes sévères de polyarthrite rhumatoïde, qui n'étaient qu'au nombre de 200 dans les études présentées.

Le laboratoire a eu l'occasion de défendre son dossier dans une *oral explanation*, ne retenant que la dose de 5 mg. Après l'avoir entendu, le CHMP considère comme incontestable le bénéfice de la molécule sur les symptômes, mais discutable sur les structures. En outre, le Comité estime que les bénéfices engendrés par une dose de 5 mg ne justifient pas l'usage de la molécule au vu des effets indésirables sévères ayant été observés. Ces effets ne pouvant être ni prévenus, ni prédits ni traités facilement, le rapport bénéfice/risque du tofacitinib a été jugé défavorable.

Pierre DEMOLIS a choisi de présenter ce dossier aux membres de la commission initiale pour illustrer le cas d'une molécule très attrayante de par sa puissance et les besoins engendrés par une maladie sévère comme la polyarthrite rhumatoïde mais dont le rapport bénéfice/risque a été jugé négatif par le CHMP, qui devra confirmer sa position le mois prochain. Le laboratoire pourra alors faire appel et demander que le dossier soit examiné par deux nouveaux rapporteurs, sans nouvelles données mais avec un argumentaire différent. La décision du CHMP est parfois modifiée par la procédure d'appel.

Pierre-Yves HATRON demande si la première ligne d'immunodépresseurs avait été maintenue dans le cadre des essais réalisés.

Pierre DEMOLIS indique qu'elle avait été maintenue, ou remplacée en cas d'intolérance.

Michel BLOUR demande si la décision de la FDA s'est accompagnée de contraintes.

Pierre DEMOLIS indique avoir pu échanger en téléconférence avec les experts américains, dont il comprenait mal la décision. Il semble que la possibilité d'administrer le produit par voie orale ait pesé dans leur positionnement, de même que son efficacité. Concernant la sécurité, les rapporteurs européens ont été surpris de constater que la FDA ne s'était pas particulièrement inquiétée des données transmises par le laboratoire. Elle s'est en effet contentée de demander une étude post AMM de suivi longitudinal sur la physiopathologie des effets indésirables. Un *risk management program* reprenant les propositions de la firme a également été élaboré, mais aucune mesure de suivi serré n'a été mise en place.

Nicolas ALBIN demande si la voie JAK est la même que celle utilisée par le ruxolitinib.

Pierre DEMOLIS répond que le ruxolitinib inhibe uniquement la voie JAK3 tandis que le tofacitinib agit sur les voies JAK1 et JAK3. En outre, le niveau d'inhibition était très inférieur. Même avec 5 mg, le tofacitinib écrase la réactivité du système.

Willy ROZENBAUM demande des précisions sur le bras comparateur.

Pierre DEMOLIS indique qu'il s'agissait constamment d'un placebo, éventuellement prescrit par-dessus le traitement immunosuppresseur.

Willy ROZENBAUM demande si l'incidence des infections opportunistes était plus importante avec le tofacitinib qu'avec l'ensemble des autres comparateurs.

Pierre DEMOLIS répond par l'affirmative. Le laboratoire a bien tenté de démontrer que les effets indésirables du tofacitinib n'étaient pas pires que ceux des autres traitements biologiques de la polyarthrite rhumatoïde en faisant appel à des études antérieures. Néanmoins, la seule comparaison contre produit actif (adalimumab) présente dans le dossier faisait état d'un nombre d'infections opportunistes voire sévères plus de deux fois supérieur avec la dose de 5 mg de tofacitinib.

Willy ROZENBAUM rappelle que des stratégies de prévention des infections opportunistes existent aujourd'hui, y compris dans le cadre de traitements anti-TNF.

Pierre DEMOLIS indique que le profil de tolérance du tofacitinib aurait été jugé acceptable si les essais avaient démontré une efficacité quatre fois supérieure du produit. En l'état, le rapport bénéfice/risque a été jugé défavorable.

Joseph EMMERICH évoque, à son tour, différents exemples de dossiers caractéristiques traités par le CHMP. Le premier porte sur le Kynamro, premier oligonucléotide antisens modifié afin de pouvoir résister aux nucléases physiologiques. Le produit, injecté une fois par semaine par voie sous-cutanée, permet en effet d'inhiber la synthèse hépatique d'apolipoprotéine B. Il est indiqué en cas d'hypercholestérolémie familiale homozygote, ce qui représente 500 patients en Europe ne disposant d'aucune alternative thérapeutique en dehors de l'aphérese régulière des LDL.

Le Kynamro, qui bénéficie d'une AMM de la FDA depuis le début de l'année 2013, est passé devant le CHMP en recours pour la firme, avec une nouvelle *oral explanation*. L'étude pivot sur laquelle repose l'indication du produit n'a concerné que 34 patients recevant le mipomersen contre 17 recevant un placebo, sur une durée de suivi de 28 semaines. Elle avait donc uniquement pour objet d'étudier la tolérance et l'efficacité du produit en matière de baisse du LDL cholestérol.

Joseph EMMERICH indique que le Kynamro s'est révélé efficace. Cette approche thérapeutique pourrait notamment se révéler intéressante pour le traitement des maladies orphelines. Un autre oligonucléotide antisens est du reste à l'étude au niveau européen dans une autre indication. Malgré le plan de suivi post AMM proposé par la firme, le CHMP a néanmoins émis un avis négatif dans ce dossier en raison de l'augmentation des transaminases constatée chez 8 % des patients traités mais surtout d'un risque hépatique important, avec l'apparition de stéatoses hépatiques non alcooliques. Ce positionnement pourra être revu lorsque les données de l'étude américaine de suivi seront disponibles.

Michel BIOUR demande si les stéatoses hépatiques observées étaient macro ou microvésiculaires. Dans ce cas, leur survenue constituerait un élément rédhibitoire.

Pierre DEMOLIS rapporte que les stéatoses observées étaient du type le plus sévère. Joseph EMMERICH indique que ces événements peuvent être liés à la spécificité de la cible comme à la modification des oligonucléotides.

Il évoque par ailleurs le dossier de la téicoplanine, molécule contenue dans le Targocid®. Ce médicament, issu de la fermentation, contient six pics différents en chromatographie. Ses génériques étant parfois issus de procédés de fermentation différents, il était nécessaire de s'assurer qu'ils étaient aussi efficaces que le princeps.

Dans le cadre de ce cas d'école, l'efficacité des génériques a été jugée sur un rapport de pics devant être respecté. En outre, une majorité de ces pics A2 étant métabolisés au cours du vieillissement du produit, cette transformation au cours du temps devait être définie. La pharmacopée européenne a donc été modifiée après un an et demi d'échanges.

Joseph EMMERICH termine en communiquant aux membres de la commission une information sur les incrétines et les inhibiteurs de DPP-IV utilisés dans le traitement du diabète de type 2. Un travail académique a montré une augmentation de 40 % du volume du pancréas chez les patients diabétiques traités. Par ailleurs, différentes études histologiques pancréatiques faisaient état d'hyperplasie des cellules sécrétant le glucagon. Les incrétines étant également associées à une

augmentation du risque de pancréatite, la surveillance sera renforcée quant à l'apparition éventuelle de tumeurs endocrines pancréatiques en lien avec l'usage de ces antidiabétiques. La communication du CHMP sur ce dossier sera traduite et diffusée sur le site de l'ANSM.

Nicolas ALBIN demande si les dossiers des cinq médicaments ayant obtenu leur AMM au cours de la dernière réunion du CHMP seront soumis à la commission initiale.

David MORELLE répond par l'affirmative. La commission européenne doit prendre la décision avant que les dossiers n'arrivent à l'ANSM pour discuter des conditions de prescription et de délivrance. Par ailleurs, les principaux avis rendus par la commission, s'ils ne préjugeront pas de la décision du Directeur général, feront par ailleurs l'objet d'un communiqué de presse.

5 Dossiers thématiques

5.1 Demandes d'autorisation de recherches biomédicales

5.1.1 Essai clinique en thérapie cellulaire mené par l'AP-HP (Pour avis)

Nicolas FERRY, responsable de la Direction des thérapies innovantes, des produits issus du corps humain et des vaccins, présente aux membres de la commission l'essai ESCORT, dont l'investigateur est le professeur Philippe Menasché de l'hôpital européen Georges Pompidou. Promu par l'AP-HP, cet essai a bénéficié du processus d'accompagnement de l'innovation mis en place par l'Agence.

Depuis 40 ans, le nombre de décès dus à un infarctus du myocarde est en baisse constante tandis que celui des décès liés à une insuffisance cardiaque chronique augmente, générant un taux élevé d'hospitalisations. Il a par ailleurs été établi que les cellules souches embryonnaires étaient capables de produire toutes les cellules du corps humain dont notamment des cellules myocardiques grâce à un processus de culture et de sélection.

La Commission d'évaluation initiale du rapport entre les bénéfices et les risques des produits de santé, après en avoir délibéré, rend à l'unanimité un avis favorable à l'autorisation d'inclusion du premier patient, après évaluation interne par l'ANSM des résultats d'une étude complémentaire demandée par l'ANSM sur le risque de développement de tératomes.

5.1.2 Médicaments de thérapie innovante : produits, cadre réglementaire, exigences techniques et scientifiques (Pour information)

L'examen de ce point est reporté.

5.2 Nouvelles substances actives ou modifications substantielles d'indications et conditions de prescription et de délivrance

5.2.1 BEXSERO suspension injectable pré remplie – vaccin méningococcique groupe B (Pour information)

Nicolas FERRY explique que le vaccin Bexsero a été autorisé par la Commission européenne le 14 janvier 2013.

L'agent pathogène du vaccin est la bactérie humaine *Neisseria meningitidis*, responsable de méningites ou d'infections invasives. Parmi les douze sérogroupes décrits, les sérogroupes B et C sont les plus répandus en France. Les infections invasives à méningocoque (IIM) transmissibles graves à début brutal affectent surtout des sujets jeunes, la majorité des cas survenant de manière sporadique pendant la période hivernale, avec un pic aux mois de février ou de mars. La forme clinique d'IIM la plus fréquente est la méningite. Plus rarement, des méningococcémies peuvent également se compliquer de chocs septiques foudroyants.

En France, l'incidence des IIM, maladies à déclaration obligatoire, est modérée. Sur les 574 cas décomptés en 2011, 72,8 % relevaient du séro groupe B, avec une incidence touchant plus particulièrement les nourrissons et les adolescents. La Seine-Maritime connaît depuis 2003 une situation d'hyper-endémie d'IIM liées à la souche B.

Les vaccins méningococciques existants sont composés des polysides purifiés de la capsule de *Neisseria meningitidis* de chaque type. Ils se présentent sous forme non conjuguée et conjuguée. Néanmoins, il n'existe pas de vaccin polysidique contre le méningocoque du sérotype B en raison de la communauté antigénique entre le polyside capsulaire B et certains antigènes du cerveau humain.

Pour pallier cette difficulté immunologique, trois vaccins fabriqués à partir des vésicules membranaires (OMV) ont été développés afin de répondre à des situations épidémiques caractérisées à Cuba, en Norvège et en Nouvelle Zélande. Le vaccin norvégien (MENBVAC), dont la souche est proche de la bactérie sévissant en France, est utilisé depuis 2006 dans le cadre des campagnes de vaccination en Seine-Maritime et dans la Somme. La situation d'hyperendémie des IIM B a régressé suite à ces campagnes de vaccination.

Le vaccin méningococcique de groupe B Bexsero, suspension injectable en seringue préremplie, est produit par le laboratoire Novartis. Il a fait l'objet d'une procédure centralisée dont les pays rapporteurs étaient la Suède et la Norvège. La procédure a commencé début 2011 et suite à l'avis favorable rendu par le CHMP le 15 novembre 2012, la Commission européenne a délivré une AMM à Bexsero le 14 janvier 2013.

Nicolas FERRY précise, qu'une fois que la Commission européenne a délivré l'AMM, l'ANSM est chargée de définir les conditions de prescription et de délivrance. En parallèle, la Direction générale de la Santé (DGS) s'adresse au Comité technique des vaccinations (CTV) du Haut Comité pour la santé publique (HCSP) pour élaborer les recommandations vaccinales. Celles-ci sont transmises à la Haute autorité de santé (HAS) et au ministère de la Santé.

Bexsero contient 4 antigènes vaccinaux majeurs, à savoir 50 microgrammes de NHBA, de NadA et de fHbp et 25 microgrammes de PorA P1.4, ainsi qu'un adjuvant aluminique. Il n'est pas attendu qu'il assure une protection contre la totalité des souches de méningocoque B en circulation. Néanmoins, une étude a montré qu'il couvrait les trois quarts des souches en circulation en Europe.

Bexsero est indiqué pour l'immunisation active des sujets à partir de l'âge de 2 mois contre l'infection invasive méningococcique causée par *Neisseria meningitidis* de groupe B, en tenant compte de l'impact de l'infection invasive à différentes tranches d'âge ainsi que la variabilité épidémiologique des antigènes.

Le schéma vaccinal prévu dans l'AMM indique qu'il y a 3 injections pour les nourrissons âgés de 3 à 5 mois (1^{ère} dose à l'âge de 2 mois, 1 mois minimum avant la 2^e dose, une dose de rappel entre 12 et 23 mois). Pour les nourrissons de plus de 5 mois, 2 doses injectées à deux mois minimum d'intervalle avec une dose de rappel la 2^e année. Pour les nourrissons de 12 à 23 mois, il faut 2 doses à deux mois minimum d'intervalle avec une dose de rappel. A partir de deux ans, 2 doses injectées à deux mois d'intervalle, il n'a pas encore été établi si une dose de rappel est nécessaire.

L'efficacité du vaccin a été déduite en démontrant l'induction de réponses en anticorps bactéricides dans le sérum vis-à-vis de chacun des antigènes vaccinaux. En outre, les données d'exposition de 8 études différentes ont permis d'observer ses résultats en matière d'immunogénicité sur les nourrissons, les enfants et les adultes.

Sur le plan de la sécurité, le profil de Bexsero est comparable à celui des autres vaccins pédiatriques. Une surveillance étroite doit néanmoins être mise en place quant à la survenue de convulsions fébriles ou de la maladie de Kawasaki. Il est par ailleurs bien toléré chez l'adolescent, les effectifs des essais étant limités chez l'adulte, il est plus difficile de préciser leur profil de sécurité d'emploi.

En conclusion, Bexsero est un vaccin efficace contre la majorité des souches de méningocoque de sérotype B présentes en France. Il devrait pouvoir répondre à la plupart des situations d'épidémie rencontrées sur le territoire. Sa disponibilité devrait être effective au mois de juin, car dans le processus de mise sur le marché des vaccins et des produits dérivés du sang, il y a une étape de libération de lots qui permet de vérifier certaines caractéristiques des produits avant leur arrivée sur le marché, ce qui permettrait une utilisation à l'hiver 2013.

Nicolas ALBIN demande si la vaccination n'est prévue qu'en cas d'épidémie.

Nicolas FERRY indique que cette décision dépendra des recommandations du Haut Conseil de la Santé publique. Chaque Etat européen met en place ses propres recommandations.

Willy ROZENBAUM précise que les médecins pourront prescrire le vaccin à titre individuel, par exemple en cas de voyage dans un pays particulièrement exposé.

Albert TRINH-DUC s'étonne que ce vaccin ait été produit si tardivement au regard des vaccins méningococciques de type A et C.

Nicolas FERRY invoque la communauté antigénique entre le polysaccharide capsulaire B et certains composants du cerveau humain, qui a rendu difficile son développement.

Albert TRINH-DUC fait observer que le vaccin MENBVAC existe depuis 2003.

Nicolas FERRY explique que ce vaccin ciblait une souche particulière. Il était donc actif sur un nombre limité de souches.

Claire GUY demande si des cas de maladie de Kawasaki ont été observés sous MENBVAC et si un plan de gestion des risques a été mis en place concernant la maladie de Kawasaki observée après administration du vaccin.

Nicolas FERRY indique que le chapitre 5.1 du RCP fait état d'un suivi en la matière. Le suivi sera néanmoins difficile à mettre en place en cas de distribution du vaccin non limitée à une situation épidémique.

Michel BIOUR demande si l'utilisation du mot « rash » au paragraphe 4.8 du RCP ne relève pas d'un problème de traduction de l'anglais. En effet, la survenue d'un rash généralisé n'inciterait pas le médecin à réaliser une seconde injection. Ne faut-il pas plutôt préciser « érythème local » ?

Nicolas FERRY propose de vérifier ce point.

Michel BIOUR ajoute que les termes « gonflement du site d'injection » figurant dans le chapitre sur les troubles généraux et anomalies sont également impropres.

Un évaluateur de l'ANSM confirme que les termes exacts sont « œdème au site d'injection ».

Michel BIOUR souhaite par ailleurs que les annexes soient communiquées aux membres de la commission.

Isabelle DEBRIX demande si le vaccin est suffisamment stable pour que le stock n'ait pas besoin d'être renouvelé entre les mois de juin et de février.

Nicolas FERRY indique que les vaccins ont une durée de conservation de deux ans.

Willy ROZENBAUM estime qu'il serait légitime de produire un vaccin portant sur l'ensemble des souches de méningocoques. Il demande si des études sont en cours en ce sens.

Nicolas FERRY répond qu'à sa connaissance il n'y a pas d'études dans ce sens.

5.2.2 QSIVA gélule à libération prolongée (phentermine / topiramate) (Pour information)

Un évaluateur de l'ANSM indique qu'en février 2013, le CHMP a rendu un avis négatif sur Qsiva alors que la FDA l'a autorisé en 2012. L'indication revendiquée pour ce produit était le traitement de l'obésité (IMC supérieur à 30 ou IMC supérieur à 27 avec des facteurs de comorbidité cardiovasculaires). Il associait le topiramate, indiqué dans l'épilepsie et la migraine, et la phentermine, un anorexigène sympathomimétique suspendu en Europe depuis 2000 et classé comme stupéfiant en France. Cette molécule a été suspendue en raison de son efficacité limitée, des risques de dépendance, d'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) et de valvulopathies.

La firme proposait de commencer le traitement par une dose faible, d'atteindre la dose moyenne recommandée puis de prescrire une dose forte en cas d'indice de masse corporelle supérieur ou égal à 35 au bout de six mois de traitement. Le programme clinique incluait un total de 4 000 sujets et s'appuyait principalement sur deux études menées pendant au moins un an. La dose forte a été

étudiée sur 2000 patients, les doses moyennes et faibles ont été étudiées sur beaucoup moins de patients.

Au bout d'un an, les baisses de poids atteignaient 8 à 12 kilogrammes selon la dose prescrite, ce qui représente les baisses les plus importantes jamais observées en pharmacothérapie de l'obésité, avec un bénéfice maintenu à deux ans. Des bénéfices ont également été observés sur la pression artérielle, les lipides et l'incidence annuelle de diabète de type 2 diagnostiqués, ce qui pouvait augurer d'une réduction du risque cardio-vasculaire.

Néanmoins, des incertitudes persistent quant au bénéfice réel du médicament sur le long terme, 30 % des patients ayant arrêté le traitement avant un an sans suivi de ces patients tandis que la baisse de la pression artérielle observée était similaire à celle des patients ayant reçu le placebo au bout de deux ans. De plus, sur le long terme, plusieurs études avec d'autres médicaments indiqués dans l'obésité ont par ailleurs montré un bénéfice nul voire négatif en matière de risque cardio-vasculaire. Enfin, l'étude Look-Ahead, arrêtée pour futilité en 2012, a pointé une absence de bénéfice cardiovasculaire à 7 ans au regard d'un programme intensif basé sur des règles hygiéno-diététiques avec pourtant des résultats encourageants sur le poids et les paramètres cardiovasculaires à court-terme.

Le risque principal engendré par Qsiva est neuropsychiatrique dans la mesure où le médicament prescrit à la dose forte multiplie par deux les risques de dépression, d'anxiété et de troubles du sommeil. Il augmente également le risque de troubles cognitifs. Aussi, le risque neuropsychiatrique semble comparable à celui du rimonabant;

Qsiva est également associé à un risque tératogène. Les registres de grossesse suggérant une relation entre le topiramate et certaines malformations congénitales, notamment les fentes labiales. Malgré des mesures contraceptives renforcées au cours du programme clinique, 34 grossesses ont été observées sans qu'aucun cas de fente labiale ne soit néanmoins relevé. Une étude d'interaction a par ailleurs montré que Qsiva pouvait réduire l'efficacité des œstrogènes et des progestatifs. Dans ces conditions, il est difficile de réduire le risque tératogène par des mesures de minimisation adéquates.

Le programme clinique a également pointé une augmentation modérée du rythme cardiaque pour les patients sous Qsiva. Le nombre d'événements cardiaques durs (infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral et mortalité cardiovasculaire) était comparable entre le groupe de patients sous Qsiva et le groupe sous placebo, néanmoins, peu d'événements ont été enregistrés au cours du programme clinique et l'on note une proportion plus importante d'infarctus du myocarde dans le groupe Qsiva (6 versus 0). Concernant le risque de valvulopathies, les études pharmacologiques menées depuis 2000 semblent écarter un lien entre la phentermine et ces atteintes dans la mesure où la phentermine ne stimule pas les récepteurs 5 HT2B

Enfin, Qsiva peut également être associé aux risques suivants :

- Risque d'acidose métabolique ;
- Cas de néphrolithiases ;
- Paresthésies fréquentes, parfois irréversibles ;
- Risque de dépendance lié à la phentermine ;
- Risque d'utilisation hors-AMM.

Devant ces nombreuses incertitudes, la firme a proposé un plan de gestion des risques qui est apparu à la fois difficile à mettre en œuvre et disproportionné aux membres du CHMP. Ces derniers ont donc jugé le rapport bénéfice/risque du médicament négatif, estimant ainsi qu'une étude de morbi-mortalité était nécessaire pour savoir si la perte de poids observée pouvait diminuer le risque cardiovasculaire et contrebalancer les risques observés.

Willy ROZENBAUM s'étonne que ce type de produits continue d'être développé.

Michel BIOUR fait observer que les obèses américains sont plus gros que les obèses européens. Un produit comme Qsiva peut donc avoir un intérêt sur le sol des États-Unis.

Willy ROZENBAUM demande si le refus de voir ce médicament commercialisé est définitif.

L'évaluateur de l'ANSM répond par l'affirmative.

Willy ROZENBAUM demande quel statut ont encore les amphétamines aux États-Unis.

L'évaluateur de l'ANSM répond qu'elles y sont autorisées, et très prescrites.

Willy ROZENBAUM invite les membres de la commission à communiquer leurs questions quant à l'ordre du jour au moins 15 jours avant les séances. Il les remercie à l'issue de cette première séance, qui s'est révélée dense.

La séance est levée à 17 heures 50.