

Secrétariat des Commissions

Commission évaluation initiale du
rapport entre les bénéfices et les
risques des produits de santé N°2

Compte-rendu de la séance du 21 avril 2016

PARTICIPANTS

Membres de la Commission :

Nicolas ALBIN
Marie-Alix ALIX
Isma AZIBI
Marc BARDOU
Driss BERDAI
Michel BIOUS
Raphaël FAVORY
Jacques JOURDAN
Philippe LABRUNE
Hélène POLLARD
Nathalie TELLIER
Albert TRINH-DUC

Membres excusés :

Serge ANE

Directeur général de l'ANSM ou son représentant :

Jean-Claude GHISLAIN, direction scientifique et de la stratégie européenne

Secrétariat de la Commission :

Marie-Lise MIGUERES
Magali RODDE
Patricia ESTRELLA

Participant externe

Sandrine MORELL DUBOIS (dossier Firazyr)

Participants de l'ANSM :

Sophie BARBOU DES COURIERES, Direction des thérapies innovantes, des produits issus du corps humain et des vaccins
Laetitia BELGODERE, Direction des médicaments en oncologie, hématologie, immunologie et néphrologie
Pierre DEMOLIS, Directeur adjoint Direction scientifique et de la stratégie européenne
Gwennaëlle EVEN, Direction des médicaments en cardiologie, endocrinologie, gynécologie et urologie
Annie LORENCE, Direction de l'évaluation
Françoise MANCEL, Direction de l'évaluation

Marc MARTIN, Direction des médicaments en oncologie, hématologie, immunologie et néphrologie
Jean-Michel RACE, Directeur des médicaments en cardiologie, endocrinologie, gynécologie et urologie

Prestataires :

Anne CAILLET, rédacteur société Ubiquis

Lisa BLIN, Films de l'Arche

Audrey MOTTIER Films de l'Arche

Claude POUPARD Films de l'Arche

Ordre du jour réalisé

1.	Approbation du compte-rendu de la commission du 10 mars 2016	4
2.	Annonce des conflits d'intérêt	4
3.	Dossiers thématiques	4
3.1	Midostaurine : demande d'autorisation temporaire d'utilisation de cohorte (ATUc)	4
3.2	Firazyr® et Berinert® : Demandes de recommandation temporaire d'utilisation (RTU)	9
4.	Dossiers examinés par le CHMP lors de la réunion de mars 2016	17

Le quorum est atteint avec 12 membres présents.

Le président ouvre la séance à 13 heures 15.

1. Approbation du compte-rendu de la commission du 10 mars 2016

Albert TRINH-DUC constate que le compte rendu mentionne un nombre non négligeable de RTU pour l'année 2016. Il souhaite avoir des informations sur les RTU qui seront soumises à la commission lors des prochaines séances.

Un évaluateur de l'ANSM précise que la direction générale fixe un objectif de 10 RTU instruites par an. Trois ont déjà été notifiées cette année et deux sont en cours d'instruction : la nifédipine dans le travail prématuré (cette RTU sera présentée à la Commission du mois de septembre) et Avastin dans la maladie de Rendu-Osler (maladie rare).

Marc BARDOU demande à Nicolas Albin de préciser son intervention sur les conflits d'intérêt.

Nicolas ALBIN explique que la HAS et l'ANSM apprécient différemment la question des conflits d'intérêt dans le cadre de la participation à un congrès. Pour l'HAS, c'est la notion de participation en tant qu'orateur qui prédomine pour l'ANSM c'est plus la notion de rétribution financière.

La Commission, après en avoir délibéré, approuve à l'unanimité des membres présents le compte-rendu de la séance de la Commission du 10 mars 2016.

Pour : Nicolas ALBIN, Marie-Alix ALIX, Isma AZIBI, Marc BARDOU, Driss BERDAI, Michel BIOUR, Raphaël FAVORY, Jacques JOURDAN, Philippe LABRUNE, Hélène POLLARD, Nathalie TELLIER, Albert TRINH-DUC

2. Annonce des conflits d'intérêt

Marie-Lise MIGUERES note l'absence de conflits d'intérêt pour les dossiers inscrits à l'ordre du jour.

3. Dossiers thématiques

3.1 Midostaurine : demande d'autorisation temporaire d'utilisation de cohorte (ATUc)

Un évaluateur de l'ANSM présente le dossier d'ATUc déposé par le laboratoire Novartis pour la Midostaurine (PKC412). Cette molécule est un inhibiteur de plusieurs protéines kinases :

- protéine kinase C ;
- FLT-3 ;
- c-kit ;
- VEGFR ;
- PDGFR- α ;
- FGFR.

La molécule se lie au domaine catalytique de ces kinases entraînant ainsi une inhibition du signal mitogène des facteurs de croissance et l'arrêt de la croissance cellulaire. Ce dossier concerne les deux types de mastocytose systémique les plus agressives :

- la mastocytose systémique agressive ;
- la leucémie à mastocytes.

Ce sont des hémopathies malignes rares liées à la prolifération anormale de mastocytes dans différents tissus. Les manifestations cliniques résultent de la libération des médiateurs mastocytaires et du syndrome tumoral associé. Différentes mutations somatiques des gènes c-kit sont associées à cette pathologie.

En matière de prise en charge de ces pathologies, à ce jour il n'existe pas de standard thérapeutique. Les traitements sont principalement à visée symptomatique pour pallier les manifestations cliniques liées à la libération des médiateurs mastocytaires. Concernant le traitement de la prolifération mastocytaire, il n'existe actuellement pas de traitement disposant d'une AMM avec cette indication, mais différents médicaments sont utilisés :

- Interféron α ;
- Cladribine ;
- Imatinib mésylate (Glivec[®]) : un inhibiteur de tyrosine kinase utilisé en l'absence de mutation c-KIT D816V.

Dans le cadre de la demande d'ATUc déposée par le laboratoire, l'indication revendiquée est la suivante : *traitement de la mastocytose agressive systémique ou de la leucémie à mastocytes chez les patients pour lesquels il n'existe pas d'alternative thérapeutique appropriée.* » Le laboratoire estime que 25 nouveaux patients par an sont susceptibles d'être traités en France à la posologie suivante : 100 mg deux fois par jour par voie orale. Le médicament est mis à disposition en France dans différents essais cliniques. Les résultats positifs de l'étude pivot ont conduit à ouvrir les ATU nominatives protocolisées. 90 patients sont traités en France dans ce cadre.

Les données cliniques de la demande reposent sur deux études de phase 2, simple bras, en ouvert ; ainsi qu'une analyse réalisée par le centre de référence national des mastocytoses CEREMAST sur les données issues du Protocole d'Utilisation Thérapeutique des ATU nominatives.

Les critères d'évaluation de l'efficacité sont les critères de réponse de Valent, qui prennent en compte les signes C, l'infiltration mastocytaire, le taux de tryptase et l'organomégalie. Ils permettent de classer en trois catégories : réponse majeure au traitement, réponse partielle ou pas de réponse.

Le centre de référence des mastocytoses a mené une analyse des données recueillies grâce au protocole d'utilisation thérapeutique des premiers patients ayant bénéficié du traitement dans le cadre d'une ATU nominative (ATUn). Ils ont ensuite constitué une cohorte historique de patients qui présentent un appariement en âge et en type de mastocytose.

Les principaux effets indésirables rapportés sont des affections gastro-intestinales, hématologiques et des troubles généraux. Le rapport de synthèse émis par le laboratoire dans le cadre de l'ATUn avec PUT n'a pas conduit à une modification du profil de tolérance.

Au regard des données, le groupe de travail des médicaments en oncologie et hématologie (GTOH) a rendu un avis favorable « à la poursuite de la mise à disposition précoce de Midostaurine dans le cadre d'une ATU de cohorte pour l'indication suivante : *traitement de la mastocytose agressive systémique ou de la leucémie à mastocytes chez les patients sans alternative thérapeutique. Chaque inclusion de patient devra cependant faire l'objet d'une validation préalable par une réunion de concertation pluridisciplinaire ayant des compétences dans le domaine de la mastocytose.* ».

Nicolas ALBIN souligne le caractère rare de la maladie. Le traitement semble efficace au regard du taux de réponse. Les données sur la survie manquent, puisque seules des comparaisons historiques sont disponibles. Il souhaite par ailleurs comprendre pour quelles raisons le produit a été autorisé au Etats-Unis dans la prise en charge de la leucémie aigüe myéloblastique (LAM) FLT3+ et dans celle de la mastocytose au niveau européen.

L'évaluateur de l'ANSM répond qu'en France, il est prévu que la demande d'AMM concerne les deux indications.

Nicolas ALBIN souligne qu'à ce jour, aucune des alternatives thérapeutiques ne dispose de l'AMM dans cette indication (Glivec[®], Interféron α). Il demande s'il est prévu de comparer ce médicament à un médicament de référence ou si une telle évaluation poserait un problème éthique.

L'évaluateur de l'ANSM répond que Glivec[®] est inactif sur les mutations D816V. C'est pour cette raison que la midostaurine est intéressante, le médicament s'avère en effet efficace indépendamment de cette mutation. L'interféron α n'est pas préconisé dans les formes agressives de la maladie. Quant à la Cladribine,

elle présente une efficacité partielle et transitoire et une toxicologie hématologique forte. Ces médicaments ne sont pas très efficaces dans les formes agressives de la maladie.

Driss BERDAI demande si le GTOH a discuté de la stratégie thérapeutique et s'il a détaillé la situation « d'absence d'alternatives thérapeutiques ».

L'évaluateur de l'ANSM répond qu'il n'existe pas d'alternatives actuellement. C'est une niche thérapeutique.

Driss BERDAI suppose que le centre national de référence situé à Necker sur les mastocytoses sera interrogé.

L'évaluateur de l'ANSM répond qu'il s'agit du centre CEREMAST qui a réalisé l'analyse du même nom. Celle-ci porte sur 28 patients, car il s'agissait du seul centre à les prendre en charge. Au fil du temps, ce centre a formé d'autres professionnels de santé à la prise en charge des patients atteints de mastocytose. En conséquence, les patients ne sont plus tous pris en charge à l'hôpital Necker. Elle ajoute que les Réunions de concertation pluridisciplinaires (RCP) peuvent consulter le CEREMAST pour avoir un avis.

Hélène POLLARD s'enquiert des conditions de vie des patients qui ne sont pas traités à ce jour.

L'évaluateur de l'ANSM répond que les patients présentaient un OMS de 3 ou 3,5 avant le traitement. Le traitement leur a permis une amélioration de leur qualité de vie et de récupérer un peu d'autonomie. Elle ajoute que certains patients sont traités depuis 5 à 8 ans.

Albert TRINH-DUC demande si d'autres molécules font l'objet d'essais cliniques pour cette indication.

Nicolas ALBIN indique qu'un essai en cours **et est référencé dans** le *Clinical Trial*.

Albert TRINH-DUC demande des précisions sur le contenu des niveaux de réponse.

L'évaluateur de l'ANSM explique que la classification des réponses est propre à cette pathologie. Elle prend en compte :

- les signes C (« C findings ») qui correspondent aux dysfonctions d'organes associés : l'insuffisance médullaire, la défaillance hépatique, l'hypersplénisme et la malabsorption. En France, les problèmes osseux ne sont pas pris en compte, considérant que de nombreux tassements vertébraux ne sont pas dus à la pathologie. Une réponse majeure correspond aux patients pour lesquels au moins un signe est résolu par le traitement sans progression des autres signes. Une réponse partielle correspond à un ou plusieurs signes amélioré(s) sans progression dans les autres. L'absence de réponse correspond à des signes constants qui ne répondent pas aux critères de réponse ou de progression.
- l'infiltration mastocytaire,
- le taux de tryptase
- l'organomégalie.

Albert TRINH-DUC demande si la qualité de vie a fait l'objet d'un score dans les critères secondaires. Il souhaite comprendre si le traitement améliore la qualité de vie des patients.

L'évaluateur de l'ANSM indique que les experts rencontrent des difficultés à classer les patients.

Albert TRINH-DUC observe qu'il est difficile d'avoir des certitudes dans une étude en ouvert, sans critère dur de survie. La survie globale n'apparaît pas dans les critères primaires. Le diagnostic et l'évaluation sont difficiles. Les résultats semblent subjectifs.

Nicolas ALBIN répond qu'il s'agit des critères qui définissent cette maladie rare. Ce qui n'empêche pas de reconnaître l'efficacité du médicament. En phase II, il est normal de ne pas avoir de critères durs de survie.

Marc BARDOU indique que dans la comparaison historique, sur les données de survie globale, il estime qu'avec 120 patients, la puissance est suffisante pour démontrer l'effet sur un essai comparatif, même avec 60 patients.

Nicolas ALBIN soulève un problème éthique : au regard des réponses, il n'est pas certain qu'il conseillerait à un proche de participer à l'essai.

Albert TRINH-DUC note que le taux de réponse est non négligeable. La comparaison historique semble montrer que la survie globale des patients est multipliée par 2. Il aurait été préférable de se concentrer sur ce critère.

Michel BLOUR explique que seul un registre mis en place dans le cadre d'une ATU de cohorte permettra d'apporter ces données. Plusieurs arguments plaident déjà en faveur de l'efficacité du produit.

Jacques JOURDAN partage ces interrogations. Il précise que la classification des réponses, hétérogène, est issue de la réunion d'un ancien groupe de consensus qui a rassemblé des éléments disparates sur le plan clinique à partir de l'identification de proliférations mastocytaires, indépendamment de la survie globale du patient. La gravité générale a ainsi été prise en considération. En conséquence, les définitions des réponses majeures et mineures sont associées à des constats anciens, mais validés par l'expérience, ce qui explique l'hétérogénéité. Le produit modifie l'évolution naturelle d'une pathologie grave pour laquelle il n'existe pas de traitement à ce jour. Il constitue ainsi une proposition concrète à des patients qui sont susceptibles de s'améliorer.

Albert TRINH-DUC étend cette question à CEREMAST : les patients inclus dans l'étude n'ont pas tous été évalués.

Marc BARDOU se déclare gêné par le traitement des données des patients qui ont reçu le traitement dans le cadre d'une ATU. A titre d'exemple, il cite le décès d'un patient suite à une pneumopathie et, d'après le médecin, l'événement indésirable serait lié à la corticothérapie. Il est surpris par cette légèreté dans l'attribution d'un EIG à un médicament en particulier.

Un évaluateur de l'ANSM précise que la notion d'événement indésirable est liée aux essais cliniques. Dans le cadre d'une ATU, seuls les effets indésirables liés au médicament sont retenus. Il convient de distinguer les ATU et les essais cliniques, qui poursuivent des objectifs différents. Par ailleurs, le recueil des EIG dans le cadre d'une ATU, via un protocole d'utilisation thérapeutique (PUT) et le niveau d'information sont laissés à l'initiative du prescripteur.

Marc BARDOU indique que pour ces décès, sur une ATU incluant 60 patients, dont 28 suivis, le centre de pharmacovigilance aurait pu réaliser une analyse plus détaillée.

Michel BLOUR observe qu'une ATU ne passe pas nécessairement par un centre de pharmacovigilance.

L'évaluateur de l'ANSM rectifie ce point : les ATU sont suivies par un centre de pharmacovigilance national et les EIG lui sont tous transmis.

L'évaluateur de l'ANSM précise que les données de pharmacovigilance sont issues du rapport de synthèse de janvier 2016 du CRPV en charge des ATU du PK412 dans le cadre du protocole.

Hélène POLLARD s'enquiert de la date de dépôt de la demande d'AMM.

Un évaluateur de l'ANSM indique que le dépôt du dossier est prévu pour le mois de juin 2016.

Raphaël FAVORY souligne la force du rationnel physiopathologique. Toutefois, l'étude CEREMAST inclut peu de patients dans l'étude par rapport au nombre de patients historiques.

L'évaluateur de l'ANSM précise que dans ce type de pathologie, 50 % des patients présentent une hémopathie non mastocytaire associée. Les patients traités par PKC412 sont en rémission de la mastocytose agressive, mais 80 % d'entre eux décèdent de l'hémopathie associée.

Raphaël FAVORY n'est pas certain que ce soit un argument positif.

Marc BARDOU demande si l'hémopathie associée se retrouve avec la même prévalence dans la cohorte historique.

L'évaluateur de l'ANSM répond que ce n'est pas toujours le cas. La mastocytose systémique agressive n'est pas toujours associée à une hémopathie non mastocytaire. L'enjeu est de le déterminer lors du diagnostic. Pendant le traitement, une autre hémopathie peut émerger avec une durée de vie de six mois.

Albert TRINH-DUC demande de quand datent les ATUn.

Un évaluateur de l'ANSM répond que les premiers patients ont été inclus fin 2011 avec un protocole qui a démarré en juillet 2012.

Albert TRINH-DUC demande qui est en charge de la rédaction des protocoles des ATUn et pourquoi les données sont si pauvres. Il souhaite savoir ce qu'il en est de l'obligation pour les prescripteurs de faire remonter les données à l'Agence.

L'évaluateur de l'ANSM explique que l'Agence reçoit peu de demandes sur le PKC : 40 à 50 patients sont traités chaque année et le nombre de nouveaux patients est de 20 à 25 par an. Elle ajoute que la loi Bertrand de décembre 2011 rend les protocoles d'ATUn obligatoires pour les nouvelles molécules, à l'exception de cas particuliers. Ils impliquent la présence d'un laboratoire sur le territoire, ce qui est rare dans le cas des médicaments utilisés dans le cadre d'ATUn. Pour les molécules en développement, le laboratoire demande rapidement une ATU de cohorte et le protocole se met en place avec elle. Avec les premiers résultats de PKC, l'ANSM a reçu plusieurs demandes d'ATUn : en 2011, en raison de la pathologie et des faibles connaissances disponibles sur le produit, l'ANSM a souhaité un encadrement de pharmacovigilance. A l'époque, l'Agence demandait seulement le recueil des données de pharmacovigilance. Aujourd'hui, il est ajouté un ou des critères d'efficacité qui doivent rester des critères simples obtenus par des examens validés, reproductibles et non invasifs. Encore une fois, l'ATUn n'est pas un essai clinique.

C'est l'Agence qui demande au laboratoire la mise en place d'un protocole d'ATUn avec le dépôt d'un projet. Elle se fonde sur ces éléments pour le valider, avec l'aide éventuelle d'experts et du GTOH.

Albert TRINH-DUC demande si les données ont été analysées à la demande de CEREMAST.

L'évaluateur de l'ANSM répond par la négative. Il n'est pas certain que, dans le cadre d'une ATU, l'Agence puisse imposer l'intervention du centre national de référence ou un passage en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP). Elle peut tout au plus demander dans le cadre du protocole, un suivi par le centre de référence ou un centre de compétences. La mise en place d'un registre est un autre problème : l'Agence ne pourra pas le mettre en place via l'ATU de cohorte.

Citant l'exemple de l'hépatite C, Marc BARDOU constate que rendre obligatoire la RCP nationale est techniquement faisable.

Nicolas ALBIN précise que dans le cas d'une maladie rare, associée à des centres de référence sur le territoire, il est gênant de ne pas obtenir l'avis de ces centres par lesquels passent tous les patients. Les responsables de ces centres sont souvent les seuls experts existants et leurs relations avec les industriels sont importantes, ce qui peut poser problème du point de vue de la gestion des conflits d'intérêt.

Marc BARDOU demande si la totalité des patients atteints par cette maladie sont traités.

Marc MARTIN suppose que tous les patients présentant le profil indiqué bénéficient du traitement.

Dans l'hypothèse où la commission rend un avis favorable à cette demande d'ATU, Marc BARDOU recommande de revoir la notice d'information destinée aux patients : elle mérite d'être simplifiée et rendue plus lisible, notamment sur la partie qui concerne la description des événements indésirables. En outre, elle comprend des inexactitudes.

Hélène POLLARD partage cette remarque et insiste sur l'importance de soumettre ces notices à la relecture des patients qui connaissent le sujet.

L'évaluateur de l'ANSM rappelle que l'ANSM tente depuis longtemps de mettre en place un processus pour la relecture des protocoles des ATU de cohorte par les patients, sans y parvenir pour des raisons de délais.

D'après une circulaire de 2010 de la DGOS, un évaluateur de l'ANSM rappelle que la première prescription des médicaments orphelins disposant d'une AMM et inscrits sur la T2A doit être validée par un centre de référence.

Jean-Claude GHISLAIN propose d'étudier la possibilité d'ajouter un point sur l'avis du centre de référence sur la prescription dans le protocole de l'ATUc.

Marc BARDOU indique que cela est d'autant plus pertinent que le diagnostic est complexe.

Jacques JOURDAN recommande de prendre des précautions, dans la mesure où l'action de cet inhibiteur de tyrosines kinases peut être limitée dans le temps. Il n'est pas spécifique d'une seule tyrosine kinase et des mutations peuvent être attendues. Il convient donc d'encadrer ce phénomène.

L'évaluateur de l'ANSM précise que ce sont les protéines kinases qui ne sont pas spécifiques.

Albert TRINH-DUC demande si les essais sont toujours en cours.

L'évaluateur de l'ANSM le confirme, même si les inclusions sont terminées.

Concernant l'absence d'efficacité des alternatives thérapeutiques, Albert TRINH-DUC demande s'il faut laisser la décision au centre de référence.

Nicolas ALBIN n'est pas certain que la commission ait la capacité d'entrer dans les critères.

Jacques JOURDAN souligne que du point de vue des prescripteurs, ce traitement n'arrive pas en première ligne et tient compte du passé. Il est appliqué à des pathologies polymorphes et variables entre les individus. Il n'est donc pas certain que l'avis de la commission puisse être directif.

Marc BARDOU soulève deux options : valider l'absence d'alternative thérapeutique et conserver la phrase correspondante ou valider des traitements de référence et refuser le dossier. A l'issue de ces échanges, il invite la commission à rendre un avis.

Les évaluateurs de l'ANSM et *Marc MARTIN quittent la séance à 14 heures 10.*

La Commission, après en avoir délibéré, a rendu un **avis favorable** (11 voix pour et une abstention) à la poursuite de la mise à disposition de Midostaurine dans le cadre d'une Autorisation temporaire d'utilisation de cohorte (ATUc) dans le traitement de la mastocytose agressive systémique ou de la leucémie à mastocytes chez les patients pour lesquels il n'existe pas d'alternative thérapeutique appropriée et sous réserve de la validation préalable de chaque inclusion par une Réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) nationale.

Pour : Nicolas ALBIN, Marie-Alix ALIX, Isma AZIBI, Marc BARDOU, Driss BERDAI, Michel BLOUR, Raphaël FAVORY, Jacques JOURDAN, Philippe LABRUNE, Hélène POLLARD, Nathalie TELLIER
Abstention : Albert TRINH-DUC

3.2 Firazyr® et Berinert® : Demandes de recommandation temporaire d'utilisation (RTU)

Un évaluateur de l'ANSM indique que la demande de RTU a été faite par le CREAK (Centre de référence des angio-œdèmes à kinine) et porte sur Firazyr® (icatibant) et Berinert® (inhibiteur de la C1 estérase humaine) pour le traitement des angio-œdèmes bradykiniques induits par les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), pour lesquels, à ce jour, il n'y a aucun traitement disponible.

Le Dr Sandrine Morell-Dubois, praticien hospitalier spécialiste en médecine interne, exerce dans le service de médecine interne du centre de référence des maladies auto-immunes et systémiques rares et aux urgences médicales à l'Hôpital Claude Huriez du CHRU de Lille.

Diagnostic clinique de l'angio-œdèmes sous IEC :

Sandrine MORELL-DUBOIS indique que les angio-œdèmes à bradykinine sous IEC (AO IEC) touchent 0,7 % des patients traités, dont la majeure partie est prise en charge au niveau des services d'urgence. La particularité de ces angio-œdèmes est leur localisation, au visage et au niveau ORL, qui entraîne un risque d'asphyxie aiguë et d'extension aux voies aériennes supérieures relativement imprévisible. La survenue n'est pas liée à la durée d'exposition au traitement ni à la dose. Elle peut survenir de quelques heures à plusieurs mois ou années après l'exposition aux IEC. En France, 11 millions de patients sont traités pour une hypertension artérielle, dont 24 % par IEC. La prévalence serait de 6 000 patients-épisodes par an en France. Entre 1998 et 2000, 7 patients afro-américains traités par IEC sont décédés par angio-œdème (AO) de langue.

Marc BARDOU s'enquiert du nombre de patients exposés au risque.

Sandrine MORELL-DUBOIS n'est pas en mesure de répondre en séance. Les AO IEC sont probablement sous-diagnostiqués. Une étude rétrospective a identifié 91 patients diagnostiqués mais non traités, dont 60 ont été admis en unité de déchoquage ou en soins intensifs, 6 intubés et 1 patient est décédé. Ils ont été traités comme des AO histaminiques sans réponse au traitement.

De fait, le diagnostic clinique des AO IEC est très difficile. Lors de l'interrogatoire, il faut s'assurer de la prise d'IEC dans les six mois précédents ou d'un patient sous IEC, puis écarter les diagnostics différentiels (exposition à un allergène, antécédent d'atopie, 1^{er} épisode, etc.). En cas de survenue d'AO précédemment chez un patient, il s'agit de savoir si il a été traité par anti-histaminiques et la réponse au traitement. Il existe un réel risque de sur- ou sous-diagnostic des AO IEC.

Chez les patients qui présentent un AO IEC, il n'y a pas de prurit, pas d'urticaire ou d'inflammation cutanée. L'œdème est plutôt blanc, il ne prend pas le godet. Elle rappelle que l'AO histaminique reste la première cause d'AO sans urticaire. Un AO histaminique peut durer de 24 heures à plusieurs jours. Les sites de prédilection des AO IEC sont le visage, les lèvres, la langue et le larynx, et plus rarement l'abdomen, avec un caractère très déformant. Sur 64 patients atteints d'un AO IEC, 55 étaient atteints sur la face (dont 25 sur la langue) et 9 sur d'autres localisations (dont 3 abdominales).

Marie-Alix ALIX souligne qu'il est difficile d'interroger des patients qui ne sont pas en état de parler.

Sandrine MORELL-DUBOIS explique que le praticien parvient à connaître le traitement en appelant le médecin traitant du patient, en interrogeant la famille ou parce que le patient ou le SAMU apportent l'ordonnance aux urgences. Par ailleurs, les examens consistent à s'assurer de l'absence de syndrome inflammatoire, de procéder aux examens complémentaires pour écarter les diagnostics différentiels et de réaliser un dosage quantitatif et qualitatif du C1 inhibiteur pour identifier un AO IEC héréditaire.

Les diagnostics différentiels sont notamment la thrombose, le syndrome cave supérieure, AO histaminique, cellulite, granulomatose, Cushing et les causes d'œdèmes généralisés.

Concernant la physiopathologie des AO à bradykinine de manière générale, il faut noter que le C1 inhibiteur (C1 inh) est un inhibiteur de protéases à sérine appartenant à la famille des serpins. Il contrôle les phases de la cascade de formation complexe de la bradykinine. Il inactive la kalikréine et inhibe la formation de bradykinine. Cette dernière se lie à des récepteurs membranaires spécifiques BKB2R et BKB1R, qui entraîne une cascade de signaux intracellulaires avec une libération de molécules vasodilatatrices, une augmentation de la perméabilité vasculaire et l'apparition de l'angio-œdème. Le métabolisme de la bradykinine dépend aussi de kinases, dont l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA). Dans les AO IEC, il n'y a pas de déficit en C1 inhibiteur, contrairement aux AO à bradykinine héréditaires, mais il y a un excès de bradykinine par défaut de catabolisme.

Dans les angio-œdèmes liés aux IEC, il n'y a pas de déficit en C1 inhibiteur, mais un excès de bradykinine par défaut de catabolisme de celle-ci. L'ECA, kinase principale, va dégrader à 75 % la bradykinine, l'IEC va inhiber l'ECA, ce qui va favoriser l'accumulation de bradykinine qui va se fixer sur les récepteurs B2.

Albert TRINH-DUC note que le diagnostic est uniquement clinique.

Sandrine MORELL-DUBOIS le confirme. Dans les AO bradykiniques héréditaires, il y a des examens biologiques. Ce n'est pas le cas pour les AO IEC, ce qui rend le diagnostic complexe.

Marc BARDOU demande s'il est très difficile de distinguer les angio-œdèmes histaminiques et bradykiniques et pourquoi un effet rémanent se produit six mois après l'arrêt du traitement.

Sandrine MORELL-DUBOIS répond qu'au-delà d'une formation spécialisée, l'expérience clinique est indispensable pour les distinguer. Elle n'est pas en mesure de répondre à la seconde question.

Hélène POLLARD demande s'il existe une prédisposition féminine à cette pathologie.

Sandrine MORELL-DUBOIS répond par la négative. La sévérité est liée au fait d'être une femme, noire, de plus de soixante ans, prenant des inhibiteurs de mTOR, mais dans son expérience clinique, elle dénombre autant d'hommes que de femmes.

Marc BARDOU demande combien de cas de patients sont suffisamment sévères pour justifier un passage aux urgences.

Sandrine MORELL-DUBOIS indique avoir diagnostiqué une dizaine de cas sur une vingtaine d'appels de consultation pour les angio-œdèmes de face. Les dix patients ont été admis en UADM et traités par Firazyr®. Même si le diagnostic est difficile, elle ne recommande pas de traiter toutes les suspicions d'AO IEC sous IEC. Un angio-œdème de face modéré peut être surveillé. En revanche, un angio-œdème majeur de la face ou un angio-œdème de la langue ou du larynx impose un traitement.

Albert TRINH-DUC demande si la gravité est présente d'emblée ou évolue et selon quels critères les praticiens distinguent les cas les plus sévères.

Sandrine MORELL-DUBOIS cite les critères de localisation, d'évolution et de gravité associée.

Jacques JOURDAN observe que des patients ont déclaré des AO IEC sous sartans, il y a ainsi une contre-indication. Il demande si des angio-œdèmes liés aux sartans ont été observés.

Sandrine MORELL-DUBOIS n'en a pas rencontré dans son expérience clinique, mais elle connaît leur existence et sait que chez les patients sous IEC et exposés à un risque cardiologique avec l'arrêt du traitement, il y a un risque de récurrence de 9 % avec la réintroduction du sartan. Les praticiens évitent cette molécule.

Présentation du rationnel de la demande de RTU

L'évaluateur de l'ANSM indique que le Firazyr® est un antagoniste compétitif sélectif des récepteurs de la bradykinine de type 2, qui se présente sous la forme d'une solution injectable en seringue pré-remplie de 30 mg pour une administration sous-cutanée. Elle bénéficie d'une AMM centralisée depuis juillet 2008 pour le traitement symptomatique des crises aiguës d'angio-œdème héréditaire chez l'adulte présentant une carence en inhibiteur de la C1 estérase.

Un évaluateur de l'ANSM indique que le Berinert® est un inhibiteur de la C1 estérase. C'est une protéine sérique dont le rôle est la régulation de la voie classique du complément. Il possède un rôle d'inhibiteur dans le système des kinines. C'est une poudre avec solvant pour solution injectable dosée à 500 UI (médicament dérivé du sang). Il bénéficie d'une AMM française par procédure décentralisée délivrée en 2009 dans le traitement des poussées aiguës d'angio-œdèmes héréditaires (AOH type 1 et type 2) chez l'adulte et l'enfant. Dans cette indication, la posologie est de 20 UI/kg de poids corporel en IV et une extension d'indication a été autorisée en 2014 pour la prévention à court terme des poussées d'angio-œdèmes héréditaires avant une intervention.

La demande de RTU s'appuie sur un rationnel pharmacologique. Des cas ont été publiés dans la littérature, dont une étude de phase II AMACE pour Firazyr®. Des études de phase III sont en cours dans l'indication hors-AMM demandée dans le cadre de la RTU pour les deux spécialités. Enfin, le CREAK a émis des recommandations. L'évaluateur de l'ANSM présente ensuite les séries de cas rapportés

- 2010 : Série de 8 patients traités par Firazyr® *versus* une cohorte historique de 47 patients → Régression complète des symptômes / Absence d'évènement indésirable

- 2015 : Deux séries de 13 patients traités par Firazyr® → Régression complète des symptômes / Absence d'évènement indésirable
- 2014 : Etude observationnelle de 11 patients traités par Berinert® → Taux d'amélioration de 90,9%, pas d'évènement indésirable
- 2014 : Série de 10 patients traités par Berinert® *versus* une cohorte historique de patients traités par antihistaminiques et corticoïdes → validation de l'indication du rôle de C1 inh dans une résolution rapide des symptômes
- 2008, 2011, 2012, 2014 : Etudes de cas de patients pris en charge par Berinert® ou Firazyr® → Résolution des symptômes / absence d'évènement indésirable.

L'évaluateur de l'ANSM présente les données cliniques disponibles pour Firazyr® à la suite de l'étude AMACE, soumise pour une demande d'extension d'indication au CHMP. C'est une étude de phase II, randomisée en double insu, conduite dans deux centres en Allemagne. 27 Patients (ITT) adultes ont été traités en service d'urgences pour angio-œdème considéré induit par un IEC avec localisation au-dessus des épaules, apparu dans les 10 heures avant la mise en route du traitement. Deux groupes de traitement ont été constitués : le premier avec icatibant 30 mg SC et placebo IV, le second avec prednisolone + clémastine IV + Placebo SC. Le critère de jugement principal est le temps avant résolution complète de l'œdème. 4 heures après l'administration du traitement, 5 patients présentaient une résolution complète dans le premier groupe contre aucun dans le second. La sécurité d'emploi est bonne, avec essentiellement des réactions aux sites d'injection. Considérant que l'extension d'indication était basée sur une étude qui comptait un faible nombre de patients, le CHMP a demandé une inspection. A l'issue de celle-ci, le CHMP a conclu que les données n'étaient pas assez robustes pour octroyer l'extension d'indication, le laboratoire a ainsi retiré sa demande d'extension d'indication dans l'attente des résultats de la nouvelle étude conduite aux Etats-Unis.

Il s'agit de l'étude CAMEO, de phase III, multicentrique, randomisée, en double insu, qui a inclus 118 patients adultes présentant un angio-œdème de la tête ou du cou induit par un IEC (67,2 % de la population était noire) depuis moins de 12 heures. Dans 72 % des cas, l'angio-œdème était modéré et 69 % des patients ont pris des IEC dans les 12 heures précédant la survenue des symptômes. Le groupe sous icatibant a été comparé à un groupe placebo. Le critère de jugement principal mesurait le délai entre l'administration du produit et la disparition des symptômes (obstruction, gonflement au niveau de la langue et des lèvres). Sur ce critère aucune différence n'a pu être observée entre le groupe placebo et le groupe traité par icatibant, la majorité des patients a rempli ce critère de jugement dans les deux bras. En ce qui concerne le critère secondaire, délai de réduction du score de gravité, la majorité des patients a également atteint le score dans les deux groupes. Il n'y a ainsi pas de différence significative entre les deux groupes. Une intubation a été nécessaire dans le groupe des patients traités par icatibant (aucun dans le groupe placebo). En termes de sécurité d'emploi, le nombre d'effets indésirables faibles à modérés est similaire dans les deux groupes. Pour le groupe traité par icatibant, il s'agit de céphalée, angio-œdème, dysphonie et réaction site d'injection, et pour le groupe placebo, de céphalées, dyspnée et nausée.

Le groupe de travail des médicaments utilisés en cardiologie a mis en avant les limites potentielles de l'étude, dont la possible erreur de diagnostic entre les angio-œdèmes histaminiques et bradykiniques au regard des différences de symptomatologie et de prise en charge et des réponses rapides dans le bras placebo.

Sandrine MORELL-DUBOIS ajoute que 118 patients ont été inclus dans l'étude CAMEO dans 59 centres. Elle estime que le nombre de centres dont proviennent les patients remet en cause la certitude du diagnostic. Il est peu probable que chacun de ces centres possède un clinicien expérimenté sur l'angio-œdème à bradykinine.

Driss BERDAI souligne que cette difficulté révèle une faiblesse dans la réalisation scientifique du protocole de l'essai clinique et constitue une alerte dans le futur usage du médicament.

Marc BARDOU souligne une incohérence entre le fait que l'angio-œdème à bradykinine puisse survenir dans les six mois suivant l'arrêt du traitement et le pourcentage de patients de l'étude ayant eu un IEC dans les 12 heures (69 %).

Sandrine MORELL-DUBOIS estime que la faiblesse de l'étude ne réside pas dans le taux de patients présentant une prise d'IEC dans les 12 heures avant l'angio-œdème, mais au sur-diagnostic qui a pu être fait dans les études. Il est peu probable que 59 centres soient experts dans cette pathologie. En outre, elle note que 70 % des patients inclus présentaient des crises modérées, ce qui ne correspond pas à la connaissance que l'on a de cette maladie. Les crises sont en effet sévères et déformantes dans le cas d'un AO IEC. La rapidité de la réponse laisse aussi supposer que l'étude a traité des angio-œdèmes histaminiques. Elle ajoute qu'il n'y a pas eu d'avis d'experts dans l'étude, alors que c'est nécessaire compte tenu du risque d'erreur de diagnostic.

L'évaluateur de l'ANSM précise que le comité d'experts a émis des remarques sur le monitoring, la documentation de l'essai clinique. De plus, l'insu n'a pas été maintenu pour la plupart des patients notamment au niveau des critères d'inclusion évalués par d'autres médecins que ceux ayant administrés le traitement. A titre d'exemple, sur les 13 patients inclus dans le groupe traité par icatibant, 4/5 dossiers étaient exploitables.

Driss BERDAI souligne que c'est un défaut majeur de l'essai.

Marc BARDOU s'étonne de l'écart entre le nombre d'épisodes par an et de patients traités par Firazyr®.

L'évaluateur de l'ANSM l'explique par le fait que seuls les angio-œdèmes à bradykinine mettant en jeu le pronostic vital sont susceptibles d'être traités par Firazyr® (20 %), ainsi que par un sous-diagnostic et un sous-report des patients traités.

Marc BARDOU note qu'il y a deux études qui présentent des résultats complètement différents. Les critiques visent celle qui présente des résultats négatifs (erreur de diagnostic) mais il s'interroge sur l'absence de critiques sur les critères d'inclusion des patients dans la première étude.

L'évaluateur de l'ANSM précise que cette étude a aussi fait l'objet de critiques, puisque la demande d'extension d'indication déposée au niveau européen a été refusée. Elle ajoute que les critères d'inclusion de cette étude étaient différents, elle a notamment été menée dans deux centres spécialisés dans la prise en charge de ce type de patients.

Albert TRINH-DUC note que les femmes noires ayant reçu des IEC dans les 12 heures précédant l'angio-œdème constituent la majorité de la population de l'étude de CAMEO. Ces critères majeurs soutiennent le diagnostic d'un AO IEC.

Sandrine MORELL-DUBOIS le reconnaît. Elle explique cependant écarter le diagnostic d'angio-œdèmes bradykiniques dans la moitié des cas pour lesquels elle est sollicitée. En raison de sa difficulté, ce diagnostic doit être encadré par un expert.

Albert TRINH-DUC demande si l'évolution de l'angio-œdème bradykinique peut aller vers la guérison.

Sandrine MORELL-DUBOIS le confirme. Le Firazyr® est administré principalement pour les angio-œdèmes bradykiniques avec localisation sur le visage, la langue ou le larynx. Pour les cas les plus graves, les symptômes ont été réduits après une heure d'administration du traitement.

Albert TRINH-DUC demande quels éléments de l'étude CAMEO plaident en faveur de la mise en place de la RTU.

Sandrine MORELL-DUBOIS indique que la physiopathologie du médicament, qui est un antagoniste sélectif compétiteur de la bradykinine au niveau des récepteurs B2, est en faveur de la réussite du traitement.

Albert TRINH-DUC demande si l'efficacité a été testée chez les animaux avec une réintroduction de l'IEC chez les animaux diagnostiqués.

L'évaluateur de l'ANSM indique qu'il n'y avait pas de données animales dans la demande d'extension d'indication.

Michel BLOUR indique que des groupes hospitaliers utilisent ce médicament depuis des années. L'avis de la commission ne changera rien à l'utilisation du médicament.

Marc BARDOU demande pour quelles raisons Sandrine Morell-Dubois utilise uniquement le Firazyr®.

Sandrine MORELL-DUBOIS explique suivre les recommandations des experts du CREAK. Dans les angio-œdèmes à bradykinine héréditaires, il y a un déficit en C1 inhibiteur et le Firazyr® peut être utilisé au moment de la crise. Pour les angio-œdèmes à bradykinine sous IEC, il n'y a pas de déficit en C1 inhibiteur. L'administration du Berinert® va saturer, voire inhiber la production de bradykinine. Il est également efficace. Un article publié dans *Medicine* témoigne de l'efficacité des deux. Par ailleurs, dans les centres hospitaliers, les services d'urgences ne prévoient pas les deux molécules : ils disposent du Firazyr® ou du Berinert®. Si le traitement n'est pas disponible, le retard à la commande peut mettre en jeu le pronostic vital du patient.

Etude de phase III en cours – Berinert®

L'évaluateur de l'ANSM indique qu'une étude de phase III multicentrique, randomisée, en double aveugle, est en cours sur Berinert®. Elle doit s'achever en septembre 2016 avec une présentation des résultats en 2017. 52 patients sont inclus, qui présentent depuis moins de 12 heures un angio-œdème de la tête ou du cou induit par un IEC. Deux bras seront utilisés : d'une part, Berinert® + Clémastine + Cortisone, d'autre part, Placebo + Clémastine + Cortisone. Le critère de jugement principal est le temps de résolution complète des signes et symptômes de l'angio-œdème.

Le CREAK a émis des recommandations en 2013 pour la prise en charge des AO IEC :

- diagnostic clinique ;
- la stratégie à utiliser en première intention est de bloquer le récepteur B2 de la bradykinine par l'Icatibant ;
- en cas de contre-indication ou d'indisponibilité de l'Icatibant, le traitement substitutif par C1inhibiteur semble également efficace ;
- le traitement par IEC doit être interrompu et contre-indiqué et le patient devra être orienté vers un centre de référence ou de compétence du CREAK.

Ces recommandations datent de 2013 : à cette période l'Icatibant semblait plus efficace que le Berinert®. Actuellement, le choix relève plutôt d'une décision de l'hôpital.

Dans le cadre de la RTU, les modalités pratiques de prescription, de délivrance et d'administration du médicament seraient encadrées selon les critères de prescription suivants :

- angio-œdème d'origine bradykinique présumée dans le contexte d'une absence de la notion d'exposition à un allergène, de l'atteinte systémique évocatrice d'anaphylaxie, d'urticaire superficielle ou de prurit et de réponse au traitement par antihistaminiques, corticoïdes et adrénaline ;
- patient adulte se présentant dans un service d'urgence pour œdèmes localisés au niveau du visage, de la langue, du cou ou de l'abdomen ;
- traitement en cours par un IEC ou antécédent de prise dans les 6 mois précédents ;
- présence de symptômes jugés préoccupants pour la santé du patient selon la définition adoptée par le réseau CREAK, à savoir angio-œdème de localisation au-dessus des épaules et/ou localisation abdominale avec douleur d'une intensité supérieure à 5 sur une échelle visuelle analogique de 0 à 10.

Dans le cadre de la RTU, la posologie du Firazyr® serait identique à celle actuellement approuvée pour le traitement des AO héréditaires, à savoir une injection sous-cutanée de 30 mg renouvelable si le soulagement des symptômes est insuffisant ou en cas de récurrence après 6 et 12 heures, avec un maximum de 3 injections par 24 heures. La posologie Berinert® est également identique à celle actuellement approuvée pour le traitement des AO héréditaires, à savoir une injection unique de 20 UI/Kg en perfusion intraveineuse.

L'évaluateur de l'ANSM précise que le groupe de travail des médicaments utilisés en cardiologie du 10 septembre 2015 a rendu un avis favorable à la demande de RTU pour l'indication hors-AMM revendiquée pour les deux spécialités, au regard d'une tendance des résultats disponibles où le rapport bénéfice/risque semble favorable, dans l'attente des résultats des essais de Phase III et en demandant la mise en place commune de la RTU pour ces deux spécialités avec des critères stricts d'encadrement et le recours à l'expertise du CREAK. Le 16 février 2016, le groupe de travail cardiologie a constaté que pour le Firazyr®, les résultats de l'étude CAMEO ne vont pas dans le sens du premier avis émis. Il note un rationnel pharmacologique reconnu, la pratique clinique en France et un bon profil de sécurité. En conclusion, les

experts du groupe de travail ne sont pas parvenus à un consensus et l'un d'entre eux a rendu un avis défavorable à la mise en place de la RTU. Les experts souhaitent un encadrement strict et craignent une prescription importante de Firazyr® pour des AO qui ne le nécessitent pas, compte tenu de la difficulté de diagnostic.

Elle ajoute que la RTU peut être un moyen d'encadrer les pratiques, de les faire évoluer et de sécuriser l'utilisation avec le recueil des effets indésirables, avec l'intervention du CREAK ou des spécialistes en appui des services d'urgences. Cela permettrait d'avoir une revue rétrospective des cas pour confirmer le diagnostic d'AO IEC.

Marc BARDOU demande s'il est possible de rediscuter les cas de l'étude CAMEO et dans quel cadre réglementaire Firazyr® et Berinert® sont utilisés.

L'évaluateur de l'ANSM répond que les experts n'ont pas repassé les cas en revue. Les deux médicaments sont utilisés hors AMM.

Michel BIOUS suppose que les praticiens n'évoquent pas nécessairement l'IEC.

Albert TRINH-DUC demande où en est le PHRC sur les angio-œdèmes.

L'évaluateur de l'ANSM explique qu'il porte sur les angio-œdèmes histaminiques. Des recommandations de consensus sur la prise en charge des angio-œdèmes sont par ailleurs en cours de réécriture par le CREAK.

Citant l'exemple du Baclofène, Michel BIOUS demande des précisions sur le protocole RTU et souligne que les urgentistes auront peu de temps à lui consacrer.

L'évaluateur de l'ANSM indique que des fiches de recueil d'information sont prévues, dont une partie est annexée aux documents transmis (fiche des urgences et fiches du CREAK). L'Agence tente de recueillir les informations et les effets indésirables. Il faut trouver un équilibre entre le besoin de recueil des données et l'adhésion des praticiens au protocole. L'exemple d'une ATU de cohorte en chirurgie cardiaque sur laquelle l'agence a pu obtenir des retours sur 300 patients en un an montre qu'on ne peut préjuger de l'absence d'adhésion des praticiens aux fiches.

Un évaluateur de l'ANSM rappelle que la RTU du Baclofène était la première qui a fait l'objet d'un défaut de communication auprès des prescripteurs concernés. Il s'agit par ailleurs d'une population de prescripteurs très différentes que dans le cadre de la RTU discutée aujourd'hui. Enfin, les RTU mises en place récemment remportent une adhésion plus importante des prescripteurs.

Pierre DEMOLIS rejoint la réunion à 15 heures 30.

Marc BARDOU rappelle que les études n'apportent pas la démonstration de l'efficacité de ces médicaments dans la prise en charge de l'AO IEC. Certaines séries comportent par ailleurs un très faible nombre de cas. Il fait part de son inquiétude concernant pour le recueil d'information dans le cadre de la RTU.

Nicolas ALBIN précise que la RTU vise à encadrer l'usage hors AMM existant. Dans ce dossier, les résultats des études de phase II et III et l'avis du CHMP sont négatifs. Une étude est en cours et le groupe de travail a revu son premier avis dans un sens plus réservé. Dans ce contexte, il s'enquiert des arguments cliniques favorables à une RTU et demande si un vote défavorable induirait une perte de chances pour les patients.

Sandrine MORELL-DUBOIS reconnaît que les deux études présentées à la commission n'encouragent pas l'utilisation du Firazyr® et du Berinert®, mais les pathologies qu'ils traitent sont graves et le pronostic vital des patients est engagé. D'après son expérience clinique, le Firazyr® est efficace. Dans les cas cliniques publiés, le Berinert® et le Firazyr® semblent également efficaces.

Marc BARDOU explique que la commission doit se prononcer sur la présomption d'un rapport bénéfice/risque favorable. Au regard des données présentées, il est délicat de rendre un avis favorable. Indépendamment de l'attente des résultats de l'étude en cours, il demande s'il existe des données consolidées par ailleurs qui soutiendraient la présomption d'un rapport bénéfice/risque favorable.

Sandrine MORELL-DUBOIS considère que dans ce cas le rapport bénéfice/risque est positif, étant donné que le traitement ne présente pas de risque connu.

Marc BARDOU demande le nombre de cas traités dans son centre.

Sandrine MORELL-DUBOIS répond que son service compte une dizaine de cliniciens possédant chacun une surspécialité. Les professeurs Haton et Launay se chargent principalement des angio-œdèmes à bradykinine héréditaires et du suivi des AO IEC. Elle suppose que les angio-œdèmes héréditaires concernent 20 à 30 patients. En raison de son activité aux urgences, au cours de ces deux dernières années elle a diagnostiqué dix patients présentant un AO IEC. Elle ajoute que le professeur Launay reçoit régulièrement des demandes de consultations pour des angio-œdèmes à bradykinine qui n'en sont pas.

Albert TRINH-DUC s'étonne de l'absence de données de pharmacovigilance si la pathologie est grave et note que les cas de détresse respiratoire obstructive semblent avoir été contrôlés. Par ailleurs, l'étude CAMEO a été menée par l'industriel qui commercialise le Firazyr® : il n'a pas intérêt à définir des critères d'inclusion défavorables à son étude. Albert TRINH-DUC note les arguments sur la présomption d'efficacité, tout en soulignant que les données disponibles ne plaident pas en faveur d'une RTU.

Sandrine MORELL-DUBOIS note que les cas graves peuvent ne pas avoir été déclarés dans le cadre du dispositif de pharmacovigilance. Elle ajoute que la complexité du diagnostic est liée au manque de formation et d'expérience clinique sur cette pathologie. Elle maintient ses interrogations sur les critères d'inclusion de l'étude CAMEO (118 patients inclus dans 59 centres), dont les résultats l'étonnent au regard de son expérience clinique, ce qui explique qu'elle cherche les biais possibles. Compte tenu de la complexité du diagnostic, elle recommande donc de prévoir l'encadrement des prescriptions dans le cadre d'une RTU.

Marc BARDOU remercie les intervenants et soumet le projet à la délibération du comité.

Les évaluateurs de l'ANSM, *Sandrine Morell-Dubois, Jean-Michel Race, et Pierre Demolis quittent la réunion à 15 heures 44.*

Hélène POLLARD suggère de modifier la rédaction de la RTU en intégrant le recours à l'avis d'un spécialiste.

Marc BARDOU souligne que la preuve manque pour supposer que les résultats auraient été positifs avec des critères d'inclusion plus solides. Dans le cadre de la médecine d'urgence, il n'est pas certain que les pratiques mises en place dans ce centre hospitalier, avec notamment l'intervention d'un praticien qui connaît la pathologie, puissent être étendues à tous les centres hospitaliers.

Albert TRINH-DUC souligne que l'enjeu est d'évaluer l'efficacité du traitement lorsque le diagnostic est bien posé. Rien ne le démontre à ce jour.

Hélène POLLARD met en avant l'expérience clinique du praticien hospitalier et suggère d'attendre les résultats de l'étude sur Berinert®.

Marc BARDOU rappelle que des données consolidées manquent. La démonstration de l'efficacité du médicament s'appuie uniquement sur le témoignage de praticiens.

Albert TRINH-DUC abonde dans ce sens : les arguments favorables à une RTU se limitent à l'opinion du CREAK et du praticien.

Hélène POLLARD suggère d'attendre des compléments d'information pour donner un avis.

Marc BARDOU souligne que la commission doit se fonder sur les données objectives qui lui sont présentées.

Hélène POLLARD reconnaît que ces données manquent.

Isma AZIBI demande si le fait de mettre en place une RTU pour ces médicaments ne permettrait pas d'obtenir des données.

Marc BARDOU estime que la mise en place de la RTU peut produire l'effet inverse.

Nicolas ALBIN considère que la commission ne peut autoriser une RTU à partir d'études négatives. Il souligne également que le dossier repose sur la conviction du praticien urgentiste.

Michel BIOUR insiste sur le fait que l'avis de la commission au sujet de cette RTU n'aura pas d'effet sur la perte de chance pour les patients, puisque les cliniciens continueront à utiliser le médicament selon leurs critères personnels.

Albert TRINH-DUC observe que ce n'est pas un argument.

Jean-Claude GHISLAIN précise que le CREAK étant à l'origine de la demande de RTU, il n'a pas été possible d'en auditionner les représentants. C'est pour cette raison que le Dr Sandrine Morell-Dubois est intervenue en séance.

Jacques JOURDAN souligne qu'accorder une RTU reviendrait à entériner la stratégie thérapeutique recommandée par le CREAK, c'est-à-dire traiter par Firazyr® puis par Berinert® si nécessaire. Il rappelle l'hétérogénéité de produits disponibles dans les pharmacies hospitalières et l'existence de deux autres inhibiteurs de la C1 estérase (l'un d'origine humaine, l'autre d'origine lapine) concurrents du Berinert® étudiés en 2011 et 2012.

Albert TRINH-DUC souligne que toute demande d'AMM entraînera le dépôt d'un dossier devant la commission de transparence qui sera encore plus stricte sur le niveau de preuves.

Jacques JOURDAN considère que le dossier n'est pas suffisamment mûr pour que la commission prenne une décision éclairée et rappelle l'existence de conséquences médico-légales.

Marc BARDOU insiste sur l'absence de données disponibles. Il ajoute par ailleurs que la commission ne dispose pas non plus de données sur le traitement à privilégier entre Firazyr® et Berinert®. En autorisant la RTU, la commission entérinera en conséquence la stratégie thérapeutique du CREAK.

Compte tenu des données disponibles, la Commission, après en avoir délibéré, a rendu un avis défavorable, par 8 voix contre et 4 abstentions, à la mise en place d'une recommandation temporaire d'utilisation (RTU) pour les spécialités Berinert® et Firazyr® dans le traitement des angio-œdème bradykiniques induits par les inhibiteurs de l'enzyme de conversion. Etant donné les difficultés que représentent la prise en charge de cette pathologie à la fois en termes de diagnostic et de traitement, la Commission pourra réexaminer ce dossier au vu d'éléments nouveaux.

Contre : Nicolas ALBIN, Marc BARDOU, Driss BERDAI, Raphaël FAVORY, Jacques JOURDAN, Philippe LABRUNE, Nathalie TELLIER, Albert TRINH-DUC

Abstentions : Marie-Alix ALIX, Isma AZIBI, Michel BIOUR, Hélène POLLARD

Pierre DEMOLIS, Annie LORENCE et Françoise MANCEL rejoignent la réunion à 15 heures 57.

4. Dossiers examinés par le CHMP lors de la réunion de mars 2016

4.1 Strimvelis

Pierre DEMOLIS indique que Strimvelis est une thérapie génique indiquée dans le traitement de l'immunodéficience combinée sévère due à un déficit en adénosine déaminase (SCID-ADA). Cette pathologie concerne moins de 50 naissances par an aux Etats-Unis et en Europe réunis. Ces enfants souffrent d'une lymphopénie profonde avec une immaturité T et des lymphocytes B, T et NK inefficaces, qui peuvent entraîner des infections, des lymphomes, des malformations et dysfonctions hépatiques rénales et cognitives. La survie spontanée dans cette pathologie est très brève (un ou deux ans). Le seul traitement est l'enzymothérapie substitutive dont les effets s'épuisent ou une greffe de moelle. En l'absence de donneur parfaitement compatible, la greffe est moins efficace. 10 % des enfants s'en sortent avec une greffe

parfaitement compatible ; dans 20 % des cas, les résultats sont médiocres et 70 % des enfants sont placés sous enzymothérapie substitutive sans grand résultat.

Le traitement par Strimvelis consiste à prélever de la moelle, à récupérer les cellules CD34+D et à effectuer un transfect avec un virus porteur du gène corrigé. Ces cellules corrigées génétiquement sont multipliées et réinjectées à l'enfant en espérant qu'elles fassent office de souche et lui redonnent son immunité et une fonction normale de l'enzyme.

Un essai a été mené sur vingt patients. Les enfants qui ont pu être greffés et qui étaient répondeurs au traitement (80 %) montrent un taux de survie de 100 % à 7 ans. Ces résultats sont meilleurs qu'avec une greffe. La correction du déficit immunitaire est biologiquement correcte, fonctionnellement bonne mais les corrections des anomalies métaboliques rénales et hépatiques restent partielles. Il reste cependant 25 % de non répondeurs. Le traitement n'apporte pas de guérison, mais représente un progrès thérapeutique important. Il a été soumis au CAT (*Committee for advanced therapies*) au niveau européen, qui a rendu un avis au CHMP.

Driss BERDAI s'enquiert des risques propres liés au choix d'un vecteur de type rétrovirus.

Pierre DEMOLIS indique que le PGR a examiné les risques liés à la diffusion environnementale et à la contagiosité du virus. Le CAT n'a pas décelé de problème à ce niveau.

4.2 Galafold® (migalastat)

Pierre DEMOLIS indique que Galafold® (migalastat) est un modulateur des formes mutantes de α -Gal A dans certaines mutations responsables de la maladie de Fabry. La maladie de Fabry est actuellement prise en charge par un traitement enzymatique substitutif : l'enzyme est stabilisée par l'addition d'une molécule et récupère de la fonction. Seules certaines formes de la maladie sont éligibles à ce traitement.

Deux essais pivots ont été menés chez les patients éligibles au traitement :

- un essai mené chez des patients stabilisés par enzymothérapie de substitution intraveineuse pendant 18 mois avec un suivi en ouvert pendant un an.
- un essai mené sur migalastat *versus* placebo en double aveugle chez des patients naïfs de tout traitement qui ont été traités pendant 6 mois.

On constate une correction du déficit enzymatique quand l'enzyme déficitaire est sensible au traitement et une moindre dégradation de la fonction rénale par rapport au placebo. Ce produit ne remplacera pas l'enzymothérapie substitutive, mais permet aux patients de disposer d'un traitement moins pénible pour eux. Aucun problème de tolérance n'a été relevé. Malgré l'analyse *post hoc* restreinte aux seules mutations éligibles, le traitement entrepris est considéré comme supérieur au placebo. Il ne remplace pas l'enzymothérapie substitutive, mais présente des avantages. Un programme de gestion des risques permettra de suivre le passage d'un traitement à l'autre, même si aucun problème particulier n'a été observé sur ce point dans le 1^{er} essai.

Albert TRINH-DUC croit savoir que ce médicament n'a pas obtenu d'ATU pour cette indication.

Un évaluateur de l'ANSM rappelle que ce dossier a été présenté pour avis lors de la dernière séance de la précédente commission, qui s'est abstenue. Suite à cette abstention, l'ANSM a néanmoins notifié l'ATU de cohorte dans une indication restreinte aux patients ne pouvant plus être traités par les thérapeutiques disponibles. A ce jour, 4 patients sont traités.

Pierre DEMOLIS précise que la question posée à la Commission et au CHMP n'était pas la même.

4.3 Flixabi® (infliximab)

Pierre DEMOLIS indique que Flixabi® est le troisième biosimilaire de Remicade® soumis à l'EMA. Contrairement au générique, le biosimilaire ne peut être copié à l'identique étant donné qu'il s'agit d'un médicament biologique. L'enjeu est de déterminer si les différences sont pertinentes sur le plan clinique et

d'évaluer leurs conséquences. Si la qualité est similaire, les divergences sont soumises à une analyse critique, suivie d'une étude pharmacocinétique et d'une démonstration clinique selon le modèle le plus sensible pour déterminer une différence entre deux produits. Enfin, toutes les indications du biosimilaire sont susceptibles d'être celle du médicament d'origine.

Dans ce cas, c'est le modèle de la polyarthrite rhumatoïde qui a été choisi, car du point de vue de la qualité, de la clinique et de la pharmacocinétique, les critères étaient similaires. Un histogramme faisant apparaître tous les sites antigéniques potentiels du médicament biosimilaire et de l'originateur a été fait pour tester l'affinité des différents anticorps face à ces sites antigéniques. Les histogrammes des deux produits étaient identiques, ce qui laissait présager que le médicament était un biosimilaire qui répondait aux critères exigés. L'étude menée sur la polyarthrite rhumatoïde montrait une efficacité satisfaisante.

Il s'est en revanche avéré que 50 % des patients présentent des anticorps dirigés contre l'infliximab dans le bras biosimilaire et 45 % dans le bras originateur. Les accidents immuno-allergiques sont plus nombreux dans le bras originateur que dans le bras biosimilaire.

Le CHMP a longuement débattu du sujet et plusieurs votes ont eu lieu avant d'accorder l'AMM à ce médicament biosimilaire. Il a conclu à la biosimilarité par majorité avec opinion divergente.

Driss BERDAI interroge sur les réflexions visant à l'évolution des recommandations de l'ANSM sur l'usage des médicaments biosimilaires et notamment sur les dispositions relatives à l'interchangeabilité de biosimilaires en cours de traitement.

Pierre DEMOLIS explique qu'il n'est pas impliqué dans ces discussions. Une attitude conservatrice consiste à ne pas changer de médicament au sein d'un groupe. Un effet indésirable spécifique par sa nature et sa fréquence d'un médicament n'est repérable qu'à condition de pouvoir être tracé, ce que ne permettent pas les alternances de traitements. Un point de vue réaliste consiste à considérer que les substitutions sont inévitables.

Marc BARDOU ajoute qu'il ne faut pas confondre la substitution en cours de traitement et le changement de prescription.

Pierre DEMOLIS précise que le choix *a priori* d'un médicament, d'une spécialité, d'un biosimilaire ou d'un princeps est un problème différent. Plusieurs questions se posent (en parler au patient, laisser le choix au pharmacien, le communiquer au médecin, lui réserver cette initiative...) en lien avec différents degrés de précaution. Le principe de précaution conduit à éviter la substitution, mais cette position est limitée, sachant que le prescripteur a le choix de passer d'un produit à un autre. De plus, certaines questions posées pour les biosimilaires ne sont pas soulevées pour des médicaments qui ont un même mode d'action mais clairement identifiés comme différents.

A titre d'exemple, Marc BARDOU ajoute que pour les anti-TNF α , le passage d'une molécule à une autre dans la même classe thérapeutique est décidé pour des raisons d'efficacité.

Pour finir, un évaluateur de l'ANSM informe la commission que le daratumumab a reçu une approbation lors de la dernière réunion du CHMP. Il s'agit d'un produit examiné à la séance précédente de la commission et pour lequel les membres ont rendu un avis favorable à une ATU de cohorte. Celle-ci a été notifiée et débutera début mai 2016.

Pierre DEMOLIS confirme l'opinion positive du CHMP pour le daratumumab dans le traitement du myélome multiple résistant ou réfractaire à un inhibiteur de protéasome ou à un imid.

La séance est levée à 16 heures 30.

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

Marc BARDOU