

Secrétariat des Commissions

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

16 mai 2013

Compte-rendu de la réunion du 16 mai 2013

PARTICIPANTS

Membres de la Commission :

Nicolas ALBIN
Gwenaëlle ALLAIN-VEYRAC
Michel BIOUR
Jean-Benoît CHENIQUE
Christophe DUGUET
Christian FLAISSIER
Claire GUY
Willy ROZENBAUM
Martine TEBACHER ALT
Stéphane TELLEZ
Albert TRINH-DUC

Intervenants :

Jean-Baptiste BRUNET, directeur de la stratégie et des affaires internationales (DSAI)
Anne-Marie CALLENS, NEURHO
Julie CAVALIER, DAJR
Catherine DEGUINES, NEURHO
Juliette DUBRUL, DAJR
Joseph EMMERICH, directeur des médicaments en cardiologie, endocrinologie, gynécologie, urologie (CARDIO)
Sandrine JACOB, BIOVAC
Carole LE SAULNIER, directrice des affaires juridiques et réglementaires (DAJR)
Sophie LUCAS SAMUEL, BIOVAC
Pascale MAISONNEUVE, INFHEP
Marie PAREL, NEURHO
Florent PERIN-DUREAU, NEURHO
Nathalie RICHARD, NEURHO

Autres participants :

David MORELLE, chef du pôle Coordination Conseil et commissions (DSAI)
Corinne CHARDAVOINE, gestionnaire, secrétariat des commissions (DSAI)
Hédia MIZOURI, gestionnaire, secrétariat des commissions (DSAI)
Magali RODDE, coordinatrice, secrétariat des commissions (DSAI)

Ordre du jour

1	Approbation du compte-rendu de la commission du 26 mars 2013 (Pour adoption).....	3
2	Modification de l'article 14 du règlement intérieur de la commission	4
3	Retour d'informations des dossiers examinés par le CHMP lors de la réunion du 22 au 25 avril 2013 (Pour information)	5
4	Dossiers thématiques	8
4.1	Demandes d'autorisation de recherches biomédicales	8
4.1.1	Autorisation d'un procédé/produit en préparation de thérapie cellulaire (Pour avis) .	8
4.2	Nouvelles substances actives ou modifications substantielles d'indications et conditions de prescription et de délivrance	12
4.2.1	Selincro (nalmefène) : conditions de prescription et de délivrance (Pour avis)	14
4.2.2	Stribild (elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir disoproxil) : nouvelle substance active (Pour information).....	19

La séance est ouverte à 13 heures 15.

1 Approbation du compte-rendu de la commission du 26 mars 2013 (Pour adoption)

Albert TRINH-DUC demande, page 9, si des recours sont possibles à l'encontre de laboratoires ne déposant pas de demande d'AMM à la suite d'une RTU, et si la RTU est valable pour tous les médicaments ayant une même DCI bien qu'ils ne soient pas commercialisés par un laboratoire identique.

David MORELLE précise que ces points n'ont pas été précisés en séance et n'ont donc pas vocation à figurer dans le compte-rendu.

Carole LE SAULNIER explique qu'une RTU peut être demandée pour un produit disposant déjà d'une AMM. L'ANSM peut ou non l'accorder en fonction du rapport bénéfice/risque. Si l'octroi d'une RTU est accordée, un suivi doit être assuré par la firme. Celle-ci n'a en revanche, pas l'obligation de conclure de convention, ni de déposer d'AMM.

Albert TRINH-DUC souhaite savoir si la demande de RTU doit être portée par le laboratoire.

Carole LE SAULNIER répond par la négative et ajoute qu'un centre de maladies rares peut porter la demande. Le laboratoire est soumis à une obligation de suivi de l'efficacité et de recueil des effets indésirables. Carole LE SAULNIER ajoute que la RTU est accordée à l'ensemble des laboratoires développant la molécule (princeps et génériques).

Albert TRINH-DUC s'étonne par ailleurs qu'il suffise que les dispositifs médicaux soient marqués CE, sans qu'il soit nécessaire de fournir des données sur leur efficacité.

Carole LE SAULNIER explique que le fabricant doit démontrer qu'il est conforme à des normes de sécurité, les données de sécurité et d'efficacité ne sont pas vérifiées *a priori*, contrairement aux médicaments.

Albert TRINH-DUC le regrette.

Willy ROZENBAUM note que ce point relève de la réglementation européenne.

Nicolas ALBIN indique toutefois que la CNEDiMITS (Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé) de la HAS évalue l'efficacité de ces dispositifs avant de proposer une prise en charge.

Carole LE SAULNIER ajoute que des dispositifs médicaux peuvent toujours être suspendus *via* une décision de police sanitaire.

Albert TRINH-DUC s'interroge enfin sur la problématique des assurances évoquée à la page 10 et demande si les membres de la commission doivent indiquer à leurs assurances qu'ils expertisent des dossiers à titre individuel.

Carole LE SAULNIER explique que le champ des assurances professionnelles doit être précisément examiné. Les décisions prises par l'ANSM sont toutefois *in fine* de la responsabilité de son Directeur général. La responsabilité de l'expert risque d'être difficile à engager excepté en cas de malveillance particulière ou de faute personnelle.

Nicolas ALBIN rappelle qu'une assurance complémentaire peut être souscrite en cas d'activités extra-judiciaires. Il précise toutefois ne pas avoir personnellement souscrit une telle assurance du fait de son activité d'expertise à l'ANSM.

Martine TEBACHER ALT suggère, page 15, de remplacer « *doit* » par « *peut* » dans la phrase suivante : « *Martine TEBACHER ALT n'est pas favorable à cette proposition, estimant qu'une contestation des votes peut être possible* ».

Page 18, Martine TEBACHER ALT précise qu'il s'agit d'un « *tissu colle* », et non d'un « *patch d'hydrogel* ».

Martine TEBACHER ALT demande de modifier le texte en ce sens page 20 : « *Martine TEBACHER ALT précise ne pas avoir d'informations si les patients peuvent être stentés ou pas si les cardiopathies retenues seront stables ou instables* ». L'ancienneté de l'infarctus doit par ailleurs être précisée dans le protocole.

Albert TRINH-DUC demande si une réserve avait été émise s'agissant du nombre de tératomes des souris à analyser.

David MORELLE répond par l'affirmative et suggère d'insérer les avis formels au sein des comptes rendus.

Christophe DUGUET propose, page 9, de modifier ses propos en ce sens : « *Christophe DUGUET précise qu'il est possible d'infliger des amendes aux laboratoires ne déposant pas de demande d'AMM à la suite d'une RTU, et croit savoir que ce dispositif réglementaire, qui date de l'article 56, n'a toutefois jamais été activé* ».

S'agissant des RTU, page 8, « *le prescripteur doit mentionner sur l'ordonnance qu'il prescrit un médicament hors AMM* » : il ne s'agit pas d'une possibilité.

Quant au décret portant sur la prise en charge des RTU, il a été publié le 9 mai 2012.

Willy ROZENBAUM indique que ce dernier point sera vérifié.

Sous réserve de la prise en compte de ces remarques, le compte-rendu de la commission du 26 mars 2013 est adopté.

2 Modification de l'article 14 du règlement intérieur de la commission (Pour avis)

David MORELLE indique que l'article 14 a été précisé pour lever certaines incompréhensions et intégrer la loi du 16 avril 2013, relative à l'indépendance de l'expertise en matière de santé et d'environnement et à la protection des lanceurs d'alerte. La modification de l'article vise à expliciter les règles de transparence et les obligations de confidentialité et la prise de parole des membres. Ceux-ci peuvent s'exprimer et les documents deviennent publics une fois que les décisions de l'Agence sont prises.

Willy ROZENBAUM s'interroge sur l'objet des polémiques suscitées.

Nicolas ALBIN indique avoir lu deux articles à ce sujet, dans *Le Quotidien du Médecin* et *Le Figaro*. Si la confidentialité imposée aux experts lui paraît légitime, il considère en revanche délicat de ne pas communiquer au sein de cette commission les avis de la commission de la transparence de la HAS. Imposer le respect de la confidentialité pourrait en effet aboutir à la prise de décisions contradictoires. Une collaboration plus rapprochée entre les différentes instances décisionnelles pourrait être envisagée, notamment par l'intermédiaire de comités d'interface, comme ceux mis en place avec les sociétés savantes, les associations de patients et l'industrie.

David MORELLE explique que les comités d'interface permettent de mener des réflexions d'ordre général en association avec les parties prenantes.

Carole LE SAULNIER rappelle qu'un représentant de l'ANSM siège au sein de la commission de la transparence et transmet les décisions de l'Agence. Par ailleurs, des réunions régulières sont organisées avec des représentants de la HAS avec laquelle il existe une convention qui sera amenée à évoluer afin de renforcer les échanges.

Nicolas ALBIN indique que la HAS et la commission de la transparence souhaitent développer cette collaboration.

Carole LE SAULNIER confirme que le Président de la HAS lui a transmis le même message.

Willy ROZENBAUM reconnaît que la communication doit être développée, au minimum *via* la transmission de l'ensemble des ordres du jour des instances.

Albert TRINH-DUC demande si les membres peuvent afficher leur appartenance à cette commission, notamment à l'occasion des colloques.

David MORELLE rappelle que la nomination des membres est publique. En revanche, ceux-ci ne doivent pas s'exprimer au nom de l'ensemble de la commission.

Albert TRINH-DUC note que l'amalgame est parfois effectué par les journalistes.

Willy ROZENBAUM suggère à chacun de préciser, si nécessaire à plusieurs reprises, qu'il ne s'exprime pas au nom de la commission de l'ANSM à laquelle il appartient.

Christophe DUGUET s'interroge sur le champ des « *informations à caractère médical* » couvertes par le secret absolu.

Michel BOUR suggère de préciser qu'il s'agit des « *informations relevant du secret médical* ».

David MORELLE convient de cette modification.

Sous réserve de cette modification, l'article 14 du règlement intérieur est adopté.

3 Retour d'informations des dossiers examinés par le CHMP lors de la réunion du 22 au 25 avril 2013 (Pour information)

Joseph EMMERICH indique que ce retour d'informations a été préparé avec Pierre Demolis, l'évaluateur en charge de la coordination du CHMP et les évaluateurs des directions produit.

Cinq nouveaux médicaments ont été approuvés lors du CHMP du mois d'avril :

- MACI (matrix-induced autologous chondrocyte implantation) ;
- Nuedexta (dextrométorphane et quinidine) ;
- Erivedge (vismodegib) ;
- Xtandi (enzalutamide) ;
- Spedra (avanafil).

Le Xeljanz (tofacitinib) a en revanche reçu un avis négatif.

Le MACI est un médicament de thérapie innovante contenant des chondrocytes autologues pour les anomalies de cartilage, en particulier au niveau du genou. Cette approche, développée depuis 15 ou 20 ans, consiste à réaliser une biopsie sous arthroscopie, de mettre les chondrocytes en culture plane pendant 3 ou 4 semaines, puis dans une matrice 3D. Cette matrice est ensuite réimplantée sur la partie lésée du cartilage à l'aide de colle biologique. Il s'agit d'une matrice de collagène purifiée de porc sans cellules associées. Cette matrice est la plus étudiée et les autres matrices existantes n'ont pas été approuvées. L'implantation s'effectue par une chirurgie ouverte. L'implant est fixé par de la colle de fibrine, sur toute la surface du défaut. L'indication retenue est la réparation de défaut au niveau du cartilage du genou (grade III ou IV) sur une surface de 3 à 20 cm² chez les patients adultes. Cette procédure a été étudiée dans un essai pivotal regroupant 144 patients. A la semaine 104, elle s'est avérée supérieure à une technique de micro-fracture par arthroscopie, avec une amélioration fonctionnelle du genou de 63/72 vs. 49/72 patients. Cette membrane avait du reste déjà obtenu une AMM de la FDA.

Nuedexta, la deuxième molécule, est une association de dextrométorphane et de quinidine. Deux dosages sont proposés :

- 15 mg de dextrométorphane / 9 mg de quinidine ;
- 23 mg de dextrométorphane / 9 mg de quinidine.

Nuedexta est indiqué pour le traitement symptomatique du syndrome pseudobulbaire (SPB) chez l'adulte, indication retenue en novembre 2010 par la FDA. Son efficacité n'a été étudiée que chez des patients présentant un syndrome pseudobulbaire associé soit à une sclérose latérale amyotrophique (SLA) soit à une sclérose en plaques (SP). La posologie est d'une gélule par jour, puis deux gélules par jour, en doublant les doses si nécessaire.

Le dextrométorphane est très rapidement métabolisé par le cytochrome 2D6 en un métabolite qui ne passe pas la barrière hémato-encéphalique (BHE), le retard du métabolisme du dextrométorphane permet d'augmenter la possibilité de passage de la BHE et permet ainsi d'avoir une efficacité plus importante sur la localisation de l'effet escompté, c'est-à-dire le système nerveux central (SNC). Le mécanisme exact des effets thérapeutiques que le dextrométhorphanne exerce chez les patients atteints de syndrome pseudobulbaire n'est pas connu.

Le SPB est une conséquence de maladies neurologiques touchant le cerveau ou de blessures cérébrales, et se définit par des épisodes d'expressions émotionnelles involontaires et incontrôlables de rire et/ou de pleurs, qui sont incongrus ou disproportionnés par rapport à l'état émotionnel ou à l'humeur du patient.

Dans une étude contrôlée contre placebo de 12 semaines, 326 sujets atteints de SPB avec une SLA ou une SP sous-jacente ont été randomisés. La fréquence des épisodes de SPB a diminué de façon significative tout au long de la durée de l'étude avec une baisse de 45 % à 50 % par rapport au placebo.

La troisième molécule est l'**Erivedge** (vismodegib), qui a obtenu l'AMM à la dose de 150 mg 1 fois par jour pour le traitement des patients adultes atteints de

- carcinome baso-cellulaire métastatique symptomatique (0,1 % des carcinomes baso-cellulaires) ;
- carcinome baso-cellulaire localement avancé pour lequel la chirurgie ou la radiothérapie ne sont pas appropriées.

Ce médicament a obtenu l'autorisation de la FDA en janvier 2012:

Le vismodegib se lie à la protéine SMO et l'inhibe, bloquant ainsi la transduction du signal Hedgehog. Dans les carcinomes baso-cellulaires, des mutations sont retrouvées dans environ 90 % des cas sur la voie Hedgehog, expliquant le développement de cette approche.

Erivedge a été testé dans un essai pivot ERIVANCE portant sur 33 patients atteints de carcinome baso-cellulaire métastatique et 63 patients atteints de carcinome baso-cellulaire localement avancé. L'âge médian des patients était de 62 ans. 61 % étaient des hommes. Le pourcentage de répondeurs était de 33 % de répondeurs pour les carcinomes baso-cellulaires métastatiques et de 48 % dans les carcinomes baso-cellulaires localement avancés. Les effets indésirables les plus fréquents, survenus chez au moins 30 % des patients ont été les suivants : spasmes musculaires, alopecies, dysgueusie, perte de poids, fatigue, nausées, et risque majeur d'embryo-foetopathie. Une AMM conditionnelle associée à un plan de gestion des risques (PGR) a été accordée.

Michel BIOUR s'interroge sur un risque de mutation ou de résistance.

Joseph EMMERICH précise que le recul est insuffisant, mais souligne que les résultats obtenus peuvent permettre une chirurgie moins délabrante.

Xtandi (enzalutamide), est un puissant inhibiteur de la voie de signalisation du récepteur à l'androgène, bloquant plusieurs étapes dans cette voie. Le Xtandi est indiqué pour le traitement des hommes atteints d'un cancer de la prostate métastatique résistant à la castration et qui a progressé sous ou après traitement par docetaxel. La posologie est de 4 gélules par jour en une prise (4x40 mg) par voie orale. Le Xtandi a été approuvé par la FDA en août 2012.

L'étude pivot a porté sur 1 199 patients traités et randomisés 2/1 : 800 patients ont reçu l'enzalutamide et 399 le placebo, à la dose de 160 mg par jour. Le traitement a été poursuivi tant que la tolérance était acceptable, jusqu'à progression confirmée ou documentée permettant un autre traitement anti-cancéreux, ou jusqu'au décès du patient ou retrait de l'étude. L'âge moyen des patients était de 69 ans, 25% avait plus de 75 ans. Un tiers souffraient de douleurs sévères. L'événement primaire était la survie totale. L'évaluation a été effectuée à 2 ans du début du protocole (total de 520 décès). La survie est améliorée (39 % de décès en intention de traiter vs. 53 % sous placebo) et la médiane de survie est de 18 mois, vs. 13 mois sous placebo. Le bénéfice apparaît ainsi substantiel.

Les effets secondaires, importants tant dans le groupe actif que dans le groupe placebo, ont conduit à un arrêt de l'essai dans 16 % des cas du groupe actif vs. 18,3 % dans le groupe placebo. Les diminutions de posologie étaient, dans les deux cas, peu fréquentes. Des effets indésirables sérieux ont été observés chez 33,5 % des patients du groupe actif vs. 38,6 % du groupe placebo. Les effets secondaires suivants étaient plus fréquents dans le groupe traité à l'enzalutamide par rapport au groupe placebo : diarrhée, fatigue, œdème périphérique, arthralgies, douleurs musculaires, faiblesse

musculaire, céphalées, vertiges, dysgueusie ... A 5 semaines, une baisse modeste des polynucléaires a été observée dans le groupe actif (baisse maximum de 700/ μ l). Un risque de convulsions a par ailleurs été identifié dans les essais précliniques et observé chez 13 patients. Ces éléments ont été intégrés dans le PGR post-AMM. Joseph EMMERICH ajoute que l'abiraterone et l'enzalutamide n'ont pas été comparées.

Répondant à une question d'Albert TRINH-DUC sur l'amélioration de la douleur sous enzalutamide, Joseph EMMERICH indique ne pas avoir d'éléments sur la diminution des douleurs préexistantes.

Nicolas ALBIN indique qu'une ATU a été octroyée pour ce produit fin 2012 « après chimiothérapie après docetaxel et pour laquelle il n'existe pas d'alternative thérapeutique disponible appropriée », ce qui permettait de l'administrer à des patients qui avaient reçu de l'abiraterone et du cabazitaxel. Compte tenu de l'indication de l'AMM, Nicolas Albin craint que l'enzalutamide ne puisse désormais plus être proposée aux patients sans « alternative thérapeutique disponible appropriée ».

Joseph EMMERICH indique que les patients, pour être traités par enzalutamide, devront simplement avoir reçu du docetaxel auparavant. Il ajoute que l'efficacité comparée entre abiraterone, cabazitaxel et enzalutamide n'a pas été étudiée.

Nicolas ALBIN note que l'abiraterone a obtenu l'AMM pour un traitement pré-docetaxel.

Willy ROZENBAUM s'étonne que le produit n'ait pas été testé contre les alternatives.

Joseph EMMERICH rappelle qu'elles n'étaient pas disponibles au moment des essais.

La cinquième molécule est le **Spedra (avanafil)**, nouvel inhibiteur de phosphodiesterase-5 (PDE5) utilisé pour le traitement de la dysfonction érectile. Trois dosages sont disponibles : des comprimés de 50, 100 et 200 mg, à prendre 30 minutes à 6 heures avant une activité sexuelle. La dose recommandée est de 100 mg toutes les 12 heures. Un traitement prolongé de 12 semaines peut être suivi. Les trois essais de phase 3 réalisés ont porté sur 1 334 sujets. Il n'y a pas de comparaison directe avec un autre PDE5 inhibiteur. Parmi les trois études menées, l'une porte sur des patients avec dysfonction érectile et diabète, et l'une sur des patients avec dysfonction érectile après prostatectomie. Les résultats sont moins bons parmi ces deux populations. Le profil de sécurité est similaire aux autres inhibiteurs de PDE5. Un plan de gestion des risques (PGR) a été défini. La molécule a été approuvée par la FDA en avril 2012.

Christian FLAISSIER demande si le traitement continu de 12 semaines est à la posologie recommandée ou à la posologie la plus faible, comme pour le Cialis.

Joseph EMMERICH précise que la dose recommandée est de 100 mg une fois par jour, voire 100 mg deux fois par jour, espacée d'un minimum de 12 heures.

Répondant à une question de Willy ROZENBAUM, Joseph EMMERICH indique qu'il n'y a pas de différence majeure s'agissant des interactions médicamenteuses et des effets secondaires.

La dernière molécule est le **Xeljanz (tofacitinib)**, indiquée pour la polyarthrite rhumatoïde. La molécule a été approuvée par la FDA en novembre 2012. Il s'agit d'un inhibiteur des voies JAK pas spécifiques. La posologie recommandée est de 5 mg ou 10 mg deux fois par jour. L'impact est important sur le système immunitaire (cellules T) et le système hématologique.

Lors du premier dossier, il y a eu 21 objections majeures, portant principalement sur la qualité, l'efficacité et la sécurité d'emploi. Les problèmes de qualité ont été levés. En revanche, l'efficacité et le rapport bénéfice/risque ont été considérés comme insuffisants par le CHMP à l'unanimité. Xeljanz a, d'abord, été indiqué en deuxième ligne, c'est-à-dire chez des patients sous méthotrexate avant anti-TNF, mais les études n'étaient pas convaincantes. Une indication de troisième ligne a alors été proposée pour laquelle le laboratoire ne disposait d'aucune étude. La sécurité d'emploi pose des problèmes majeurs : augmentation des infections graves pulmonaires et opportunistes, lymphopénie, perforations digestives, atteintes hépatiques, augmentation du bilan lipidique, risque de cancer. De plus, les essais d'efficacité ont été effectués avec les deux doses, la dose de 2x5 mg préférée du fait des problèmes de sécurité diminuant le bénéfice observé. En outre, il n'y a pas de comparaison directe Xeljanz vs anti-TNF. Le vote du CHMP a ainsi été, à l'unanimité, négatif. La firme a toutefois fait appel de cette décision.

Willy ROZENBAUM demande s'il est possible de revenir sur une décision de l'EMA non-assortie de restrictions.

Joseph EMMERICH répond que cette question est difficile. Il prend l'exemple des pilules de 3^{ème} ou 4^{ème} génération, pour lesquelles il n'a pas été à ce stade possible de mettre en œuvre des CPD nationales.

Willy ROZENBAUM déplore cette rigidité, les conditions d'exercice pouvant être spécifiques à chaque pays.

4 Dossiers thématiques

4.1 Demandes d'autorisation de recherches biomédicales

4.1.1 Autorisation d'un procédé/produit en préparation de thérapie cellulaire (Pour avis)

David MORELLE précise qu'un point relatif au nombre de tératomes développés par les souris restait en suspens suite à la commission du 26 mars.

Essai clinique de thérapie cellulaire – promoteur AP-HP

L'évaluateur de l'ANSM indique que les souris n'ont pas développé de tératomes.

Willy ROZENBAUM rappelle que quelques réserves portaient sur les critères d'inclusion et d'exclusion.

L'évaluateur de l'ANSM précise que ces critères ont été clarifiés. L'avis du CPP n'était pas indispensable. En revanche, le protocole actualisé doit lui être adressé ainsi qu'à l'ANSM, en incluant les modifications apportées.

Willy ROZENBAUM regrette qu'il ait été impossible d'inviter un expert extérieur pour éclairer la commission sur cette demande d'autorisation d'un procédé/produit en préparation de thérapie cellulaire.

David MORELLE rappelle que des experts externes peuvent évidemment être sollicités et invite chacun à en faire la demande à l'ANSM en amont de la séance. Il précise cependant que les experts sollicités ne peuvent pas assister aux délibérations de la commission.

Nicolas ALBIN demande s'il est possible d'interroger individuellement un « sachant ».

Willy ROZENBAUM estime plus pertinent de permettre à l'ensemble de la commission de bénéficier de l'expertise.

David MORELLE précise, que les membres de la commission n'ont pas signalé de conflit d'intérêts pour ce dossier.

Albert TRINH-DUC s'interroge sur le fonctionnement de la plateforme internet et demande si les membres peuvent échanger préalablement aux réunions.

David MORELLE rappelle qu'il ne saurait y avoir de pré-commission sur internet. Il invite chacun à exprimer auprès du président de la commission ou de l'ANSM en amont des séances un éventuel besoin d'expertise ou de complément de dossier.

Albert TRINH-DUC note que les évaluateurs internes peuvent également être sollicités, leur travail étant toujours d'excellente qualité.

Nicolas ALBIN précise que le soutien de la direction produits, en l'occurrence la direction de l'onco-hémato, peut être sollicité.

L'évaluateur de l'ANSM explique que ce type de dossier n'est pas géré par la direction de l'onco-hémato, mais par la direction des thérapies innovantes, des produits issus du corps humain et des vaccins. Les autres directions peuvent toutefois apporter leur appui.

Les préparations cellulaires ne sont pas des médicaments, et donc pas des médicaments de thérapie innovante (MTI). Le procédé de préparation ne fait pas appel à des manipulations substantielles (annexe 1 du règlement MTI). Il n'est pas industriel. Il s'agit d'un procédé à façon. Les cellules sont destinées à être utilisées pour la même fonction essentielle chez le donneur et le receveur. Les cellules souches hématopoïétiques (CSH) sont par exemple utilisées pour restaurer l'hématopoïèse.

Les manipulations considérées comme non substantielles sont des manipulations simples : broyage, irradiation, congélation... La culture cellulaire et le transfert de gènes sont en revanche toujours considérés comme des manipulations substantielles.

Les préparations cellulaires sont régies par les dispositions « tissus-cellules » en Europe (directive de 2004) et en France par la loi de bioéthique de 2004 et loi Warsmann de 2012.

En France, doivent être réunies :

- autorisation de l'établissement ;
- autorisation du produit (qualité, sécurité, efficacité) ;
- autorisation des essais cliniques ;
- vigilance (biovigilance pour les préparations utilisées en routine). Dans le cadre des essais cliniques, la vigilance est identique à celle applicable en matière de MTI.

L'évaluateur de l'ANSM rappelle que la directive n'est pas toujours déclinée de manière identique dans l'ensemble des Etats membres. En France, l'utilisation en routine est notamment conditionnée à une validation de l'indication thérapeutique.

Un arrêté d'application précise les renseignements nécessaires pour obtenir une autorisation de préparation de thérapie cellulaire :

- qualité : conditions, contrôles relatifs au prélèvement ;
- procédé de préparation ;
- qualité du produit fini.

Les préparations de thérapie cellulaire sont autorisées pour une indication donnée et pour une population de patients identifiée. Les critères d'évaluation suivants sont retenus :

- résultats d'essais cliniques menés conformément aux règles de bonnes pratiques ;
- données de sécurité obtenues à partir du suivi des patients traités ;
- données bibliographiques ;
- rapport des études non cliniques, cette partie étant essentiellement renseignée pour les nouvelles demandes.

Le dossier porte sur une demande d'autorisation de cellules mononucléées allogéniques déplétées en cellules CD25+ afin d'éliminer les lymphocytes T régulateurs. La voie d'administration est intraveineuse. La posologie recommandée est de 2×10^6 à 1×10^8 cellules CD3+/kg déplétées en cellules CD25+.

Ces cellules s'adressent à des patients en rechute (moléculaire, cytogénétique ou cytologique) d'une hémopathie maligne de tout type après allogreffe de CSH. La nature du conditionnement que les patients auraient pu recevoir n'est pas évaluée dans le cadre de cette demande (conditionnement standard pour la prise en charge de la pathologie initiale). Les patients sont traités par injection de DLI (lymphocytes du donneur) dans l'objectif d'induire un effet GVL (effet contre les cellules tumorales à l'origine de la rechute) qui s'est révélé insuffisant. La déplétion en lymphocyte T régulateur d'une nouvelle DLI augmenterait ou induirait l'effet GVL attendu. Le risque identifié est d'induire une GVH sévère, d'où le choix de receveurs n'ayant pas eu de GVH (effet non souhaité dirigé contre les cellules saines du receveur) post-allogreffe et post-injection de DLI standard.

Ce traitement s'adresse ainsi aux patients en rechute d'une hémopathie maligne de tout type après allogreffe de CSH n'ayant pas développé de stigmates francs de GVH après la ou les DLI précédentes. L'administration doit être combinée à un traitement lymphopéniant de type cyclophosphamide/fludarabine destiné à augmenter son efficacité. L'injection d'une DLI déplétée en lymphocyte T régulateur peut être précédée par l'injection d'une DLI non-déplétée combinée au même traitement lymphopéniant.

Les données cliniques fournies à l'appui de la demande sont basées sur un essai clinique réalisé sur 17 patients. 4 patients sont représentatifs de l'indication revendiquée et du schéma d'administration

proposé par la demande. Ces 4 patients étaient atteints d'une maladie de Hodgkin et ont développé une GVH dans les 26 jours après traitement lymphopéniant+ DLI déplétées en Lymphocytes T rég : 2 patients sont en rémission complète à 21 mois et 25 mois, et 2 patients sont décédés à 10 mois et 18 mois du traitement.

La commission est consultée sur l'opportunité d'autoriser l'utilisation du produit en routine, au regard des données cliniques fournies, ou de poursuivre les essais cliniques afin de mieux identifier les populations et de valider le schéma d'administration.

Albert TRINH-DUC demande si cet essai a été présenté à l'Agence.

L'évaluateur de l'ANSM précise que l'essai clinique a fait l'objet d'une autorisation de l'Agence.

Nicolas ALBIN note que cette demande concerne des patients réfractaires aux traitements classiques, allogreffés et ayant ensuite rechuté. Dans le cadre de la chimiothérapie, les conditionnements peuvent être myéloablatifs ou non-myéloablatifs pour permettre à la réponse immunitaire d'effectuer l'action thérapeutique. Ces patients ont eu une réponse insuffisante après avoir reçu les lymphocytes du donneur. L'objectif est ainsi de dépléter les lymphocytes T régulateurs chez le donneur ou le receveur afin de favoriser cette réaction.

L'évaluateur de l'ANSM explique sur ce point que la notion de traitement lymphopéniant chez le receveur a été introduite dans un second temps, mais souligne que l'indication thérapeutique comprend ce traitement lymphopéniant.

Nicolas ALBIN indique qu'il n'est pas certain que les résultats soient liés à la déplétion des T régulateurs du donneur ou au traitement non-myéloablatif réalisé chez le receveur et ajoute que diminuer les T régulateurs permet d'obtenir davantage de GVH et de GVL. Nicolas ALBIN rappelle qu'il ne s'agit pas d'un traitement de routine mais d'une énième ligne qui peut être intéressante chez certains patients, et estime que cette opportunité thérapeutique doit être conservée. Il demande par ailleurs si seul l'EFS sera compétent.

L'évaluateur de l'ANSM explique que deux cadres réglementaires sont envisageables : l'essai clinique et le traitement de routine. Une utilisation en routine peut apparaître quelque peu prématurée, d'autant plus que les autorisations désormais accordées sont sans date limite. Un essai clinique permettrait à plusieurs centres d'utiliser cette méthode si ils peuvent montrer qu'il s savent préparer ce type de produit.

Willy ROZENBAUM considère que même s'il s'agit d'un traitement compassionnel, une évaluation plus standardisée est nécessaire. Il faut continuer à traiter mais dans un cadre réglementé, comme un essai clinique.

Michel BIOUR appelle à lutter contre la perte de chance et à maintenir un accès à ces produits. Un regard extérieur ainsi qu'un suivi des patients lui apparaissent cependant indispensables.

Willy ROZENBAUM rappelle que les essais cliniques ne sont pas nécessairement randomisés. Une certaine souplesse reste possible.

Christian FLAISSIER estime que le patient doit être informé qu'il s'agit du traitement de la dernière chance et que le retour d'informations est insuffisant pour lui assurer des chances de survie mesurables. Christian FLAISSIER s'interroge sur le recrutement de l'indication et suggère de le limiter à quelques équipes afin de disposer d'un retour d'expérience pertinent.

L'évaluateur de l'ANSM rappelle que l'étude portait sur 5 sites.

Christophe DUGUET demande si le cadre réglementaire permet d'accorder des autorisations conditionnelles.

L'évaluateur de l'ANSM répond par la négative. Il n'y a pas de notion d'ATU comme pour le médicament.

Nicolas ALBIN note, s'agissant de la maladie de Hodgkin, qu'une nouvelle molécule (brentuximab) donne de bons résultats.

Willy ROZENBAUM rappelle que se pose, pour un essai clinique, la question des critères d'inclusion, et non des indications.

L'évaluateur de l'ANSM indique que le protocole précise que les patients devaient avoir bénéficié des traitements validés avant d'être soumis à ce traitement.

Nicolas ALBIN demande si seul l'EFS peut se charger de la préparation.

L'évaluateur de l'ANSM répond par la négative, mais ajoute que les établissements doivent toutefois démontrer leur maîtrise de la technique.

Albert TRINH-DUC note qu'il n'y a pas, dans ce dossier, d'expert extérieur et considère les résultats présentés trop légers. Les « sachants » dans ce dossier sont ceux qui ont déposé la demande d'autorisation.

L'évaluateur de l'ANSM répond qu'il est demandé aux membres de la commission s'ils ont la même interprétation des résultats que les évaluateurs de l'Agence.

Michel BLOUR ajoute qu'il n'est pas possible de procéder à une évaluation du rapport bénéfice/risque pour une étude menée sur 4 patients. De plus, le dossier est dépourvu d'éléments de suivi à long terme, les patients seront probablement mieux surveillés dans le cadre d'un essai clinique.

Christian FLAISSIER note que 2 des 4 patients sont décédés. Il demande si le protocole précise que tous les autres traitements disponibles doivent avoir été proposés auparavant.

Willy ROZENBAUM indique que ceci rejoint la problématique des critères d'inclusion, qu'il n'appartient pas à l'Agence de définir. Compte tenu du faible nombre de patients et de l'hétérogénéité des indications et procédures utilisées, des éléments plus consistants doivent, à son sens, être transmis.

Nicolas ALBIN partage ce point de vue.

Albert TRINH-DUC s'étonne de la demande d'autorisation de l'EFS de l'utilisation du produit en routine, alors que le dossier n'est pas prêt.

Nicolas ALBIN ajoute qu'une poursuite des essais est considérée, par les demandeurs eux-mêmes, comme nécessaire.

En réponse à une question de Christophe DUGUET sur le paragraphe relatif à la sécurité, l'évaluateur de l'ANSM explique que des études sont malgré tout nécessaires pour évaluer la toxicologie potentielle des cellules pour les patients, bien qu'elles ne s'apparentent pas aux études de toxicité conventionnelle demandées pour les médicaments.

Martine TEBACHER ALT demande si le traitement lymphopéniant est le traitement de référence.

Nicolas ALBIN le lui confirme.

Martine TEBACHER ALT souligne qu'une précision sur la définition de « stigmates francs de GVH » doit être fournie.

L'évaluateur de l'ANSM le reconnaît et ajoute que ce point est d'autant plus important que l'essai est multicentrique.

Willy ROZENBAUM se déclare favorable à cette définition, bien qu'il craigne des difficultés d'application.

La Commission d'évaluation initiale du rapport entre les bénéfices et les risques des produits de santé, après en avoir délibéré, recommande à l'unanimité, la poursuite des essais cliniques portant sur les cellules mononucléées allogéniques déplétées en cellules CD25+ menés par

l'Établissement Français du sang / ETS Ile de France. La Commission a considéré que les données cliniques actuelles ne permettent pas une utilisation du produit en routine.

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

L'évaluateur de l'ANSM présente les principales dispositions relatives aux conditions de prescription et de délivrance (CPD) des médicaments applicables.

Il distingue les catégories de classement des médicaments suivantes :

- prescription médicale facultative (OTC) ;
- prescription médicale obligatoire (liste I/non renouvelable, liste II/renouvelable) ;
- prescription médicale spéciale (stupéfiants, psychotropes) ;
- prescription médicale restreinte (RH, PH, PIH,...) ;
- dispensation en officines ou rétrocession.

Les CPD sont fixées par l'ANSM lors de l'octroi de l'AMM, de l'ATU, de l'autorisation d'importation ou de la RTU, et peuvent être modifiées à tout moment (élargissement ou restriction).

Les médicaments à prescription médicale obligatoire correspondent à une inscription de la substance active sur la liste I ou II des substances vénéneuses, par arrêté au J.O.R.F. c'est-à-dire à des substances susceptibles de présenter des risques directs ou indirects pour la santé ou dont l'activité ou les effets indésirables nécessitent une surveillance médicale.

L'évaluateur de l'ANSM distingue 5 catégories principales de médicaments soumis à prescription restreinte :

- réserve hospitalière (RH) ;
- prescription hospitalière (PH) ;
- prescription initiale hospitalière (PIH) ;
- prescription réservée à certains spécialistes (PRS) ;
- surveillance particulière pendant le traitement (SP).

Des restrictions additionnelles peuvent être retenues : usage professionnel (le médicament ne peut être délivré qu'au professionnel de santé), usage en situation d'urgence (permet de déroger à la réserve hospitalière et d'approvisionner les sociétés de rapatriement sanitaire ou les personnes qui interviennent en situation d'urgence sur le terrain en France ou à l'étranger).

Les médicaments réservés à l'usage hospitalier répondent à deux critères :

- contraintes techniques d'utilisation nécessitant une hospitalisation ;
- sécurité d'utilisation.

Les conséquences de ce classement sont les suivantes :

- prescription réservée aux médecins hospitaliers ;
- dispensation réservée aux pharmacies hospitalières ;
- administration au cours d'une hospitalisation.

Les médicaments soumis à prescription hospitalière répondent aux critères suivants :

- nécessité d'effectuer, dans des établissements disposant de moyens adaptés, le diagnostic des maladies pour le traitement desquelles le médicament est habituellement utilisé ;
- ou caractéristiques pharmacologiques du médicament, degré d'innovation ou autre motif de santé publique.

Les conséquences du classement sont les suivantes :

- prescription réservée aux médecins hospitaliers ;
- dispensation au public par les officines (et/ou par les pharmacies à usage intérieur –PUI- si le médicament est inscrit sur la liste de rétrocession).

Les médicaments soumis à prescription initiale hospitalière répondent au critère suivant :

- nécessité d'effectuer, dans des établissements disposant de moyens adaptés, le diagnostic des maladies pour le traitement desquelles le médicament est habituellement utilisé.

Les conséquences du classement sont les suivantes :

- prescription réservée aux médecins hospitaliers ;
- renouvellement possible en ville, le cas échéant dans la limite du délai indiqué ;
- dispensation au public par les officines (et/ou par les PUI si le médicament est inscrit sur la liste de rétrocession).

Les médicaments soumis à prescription réservée aux spécialistes obéissent aux critères de classement suivants :

- spécificité de la pathologie ;
- et caractéristiques pharmacologiques du médicament, degré d'innovation ou autre motif de santé publique.

Les conséquences du classement sont les suivantes :

- prescription ou prescription initiale réservée à certains spécialistes ;
- en cas de restriction de la prescription initiale : renouvellement par tout médecin, le cas échéant dans la limite du délai indiqué ;
- dispensation au public par les officines (et/ou par les PUI si le médicament est inscrit sur la liste de rétrocession).

Les médicaments nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement sont des médicaments caractérisés par la gravité de leurs effets indésirables.

Les conséquences du classement sont les suivantes :

- prescription subordonnée à la réalisation d'examens périodiques auxquels le patient doit se soumettre (nature et périodicité des examens mentionnées dans l'AMM) ;
- dispensation au public par les officines (et/ou par les PUI si le médicament est inscrit sur la liste de rétrocession).

La rétrocession correspond à la dispensation des médicaments par les PUI aux patients ambulatoires, par dérogation au circuit officinal. La liste des médicaments concernés est établie par décision ministérielle, après avis de l'ANSM.

Les critères d'inscription sont les suivants :

- contraintes de distribution, de dispensation ou d'administration (ex : antirétroviraux, médicaments orphelins) ;
- sécurité de l'approvisionnement et traçabilité (ex : facteurs de coagulation, produits dérivés du sang, immunoglobulines) ;
- nécessité d'effectuer un suivi de la prescription et de la délivrance (ex : ATU de cohorte, certains antibiotiques).

Les CPD sont fixées par l'ANSM lors de l'octroi de l'AMM et peuvent être réévaluées à tout moment. S'agissant des AMM centralisées, une notification est effectuée en complément de l'AMM et les CPD sont mentionnées sur l'étiquetage extérieur.

L'information sur les CPD est disponible sur le RCP, l'étiquetage, dans le répertoire des médicaments de l'ANSM. Les CPD sont opposables aux prescripteurs et dispensateurs. Les professionnels qui y dérogent s'exposent notamment à des sanctions pénales.

Répondant à une question de Michel BOUR sur les médicaments disposant d'une AMM européenne, l'évaluateur de l'ANSM explique que les CPD définies doivent être conformes aux dispositions européennes. Pour certains médicaments, l'AMM centralisée précise que le traitement doit être pris en charge par le spécialiste de l'affection ou par une structure de soin. Des restrictions sont exceptionnellement appliquées en cas de spécificité locale.

En réponse à une question de Nicolas ALBIN, l'évaluateur de l'ANSM explique que tout médicament, pour être acheté par les hôpitaux, doit obtenir l'agrément aux collectivités, qui relève de la HAS.

Nicolas ALBIN s'interroge sur le cas de Xtandi (enzalutamide), médicament qui vient d'avoir l'AMM pour le cancer de la prostate. Les oncologues pourront le prescrire et il y a une demande des urologues qui souhaitent également le prescrire.

L'évaluateur de l'ANSM confirme qu'une réflexion a été engagée avec l'INCa pour définir les praticiens habilités à prescrire ce médicament ainsi que l'abiraterone.

Nicolas ALBIN demande si l'INCa sera décisionnaire.

L'évaluateur de l'ANSM indique que l'avis de l'INCa sera essentiel dans la mesure où il réserve actuellement la pratique de la chimiothérapie aux oncologues et aux autres spécialistes ayant une compétence en cancérologie (validée par DESC ou validation d'acquis d'expérience). Les urologues ont toutefois rappelé qu'ils prenaient souvent en charge les cancers de la prostate.

Nicolas ALBIN ajoute qu'un décret du Conseil de l'Ordre permet aussi d'avoir une validation en cancérologie dans sa spécialité.

Christophe DUGUET demande si l'inscription sur la liste de rétrocession dépend du Ministère.

L'évaluateur de l'ANSM précise que la décision dépend du Ministère, après avis de l'ANSM. Le Ministère n'est toutefois pas contraint de s'y conformer.

Willy ROZENBAUM s'interroge sur le contrôle de l'application de la réglementation présentée.

L'évaluateur de l'ANSM indique qu'il n'y a, à l'heure actuelle, pas de contrôle exercé de façon systématique ; des contrôles thématiques peuvent en revanche être ponctuellement envisagés par la Sécurité sociale.

Nicolas ALBIN note que certains pharmaciens peuvent refuser d'honorer certaines ordonnances.

Willy ROZENBAUM indique que ce n'est pas toujours le cas et ajoute que de nombreux antirétroviraux sont prescrits par les médecins de ville. La loi est, sans doute, à cet égard inadaptée. Il s'interroge sur les modalités de mise en place de systèmes de délégation de compétences. Est-ce prévu par la loi HPST ?

L'évaluateur de l'ANSM précise qu'il existe des protocoles de coopération : des praticiens peuvent s'entendre entre eux pour élaborer un protocole et se déléguer des tâches. En général, ces protocoles se font entre médecins et infirmiers, spécialistes et généralistes. Ces protocoles sont établis et validés au niveau local (ARS) puis soumis à la HAS.

Willy ROZENBAUM juge peu légitime qu'un attaché hospitalier ne puisse prescrire une fois dans son cabinet de ville.

L'évaluateur de l'ANSM invite chacun à faire remonter les problématiques rencontrées.

Stéphane TELLEZ estime que seul un refus de remboursement est susceptible de modifier les pratiques.

Willy ROZENBAUM considère que la réglementation doit pouvoir être adaptée si nécessaire d'autant plus que les ARS plaident pour une implication des généralistes. Par exemple, pour la prise en charge des hépatites, les ressources en hépatologues risquent bientôt de ne plus permettre de respecter le cadre actuel, d'autant plus que les traitements vont être simplifiés.

L'évaluateur de l'ANSM rappelle que les CPD sont définies par l'ANSM en lien avec les professionnels directement concernés, notamment au travers des commissions et des groupes de travail, dont le GT CPD composé de médecins généralistes et spécialistes ainsi que de pharmaciens et bientôt d'une infirmière et d'une sage-femme. Il invite chacun à transmettre à l'Agence les problématiques rencontrées en matière de CPD qui ne seraient pas ou plus adaptées à l'organisation des soins.

Répondant à une question de Willy ROZENBAUM, l'évaluateur de l'ANSM indique que le dispositif de contrôle est en revanche effectif s'agissant des médicaments stupéfiants.

4.2.1 Selincro (nalmefène) : conditions de prescription et de délivrance (Pour avis)

Willy ROZENBAUM regrette que seul le RCP ait été transmis.

L'évaluateur de l'ANSM rappelle que le site de l'EMA permet de disposer de l'*assessment report* du CHMP.

David MORELLE précise que ce lien pourra être fourni.

Claire GUY regrette que le PGR ne soit pas fourni de manière systématique. Elle a néanmoins trouvé ce document sur le site de l'EMA.

L'évaluateur de l'ANSM explique qu'un résumé a été communiqué, la commission étant seulement consultée sur les CPD.

Michel BLOUR insiste malgré tout sur l'importance de ce document.

L'évaluateur de l'ANSM indique que Selincro a obtenu son AMM le 25 février 2013 *via* une procédure centralisée. Sa substance active est le nalmeфène, modulateur du système opioïde avec un profil d'activité différente sur les récepteurs μ , δ et κ . Des études *in vitro* ont démontré que le nalmeфène est un ligand sélectif des récepteurs opioïdes avec une activité antagoniste sur les récepteurs μ et δ et une activité agoniste partielle sur le récepteur κ .

Selincro est indiqué dans la réduction de la consommation d'alcool chez les patients adultes ayant une dépendance à l'alcool avec une consommation d'alcool à risque élevé, ne présentant pas de symptômes physiques de sevrage et ne nécessitant pas un sevrage immédiat. Selincro est prescrit en association avec un suivi psychosocial continu axé sur l'observance thérapeutique et la réduction de la consommation d'alcool.

Le traitement est initié chez les patients pour lesquels une consommation d'alcool à risque élevé persiste 2 semaines après l'évaluation initiale. Le patient devra prendre Selincro dès que le besoin de boire se fait ressentir et de préférence 1 à 2 heures avant le moment anticipé d'une consommation d'alcool. Si le patient a consommé à boire avant la prise de Selincro, il devra prendre son comprimé dès que possible. La surveillance au cours du traitement comprend une évaluation du statut clinique du patient (niveau de dépendance et niveau de consommation d'alcool). Elle peut être réalisée par un médecin généraliste, et ne nécessite pas d'examen biologique. Le niveau de consommation d'alcool à risque élevé se situe à 60 g par jour chez l'homme et à 40 g chez la femme.

Les effets indésirables les plus fréquents sont des nausées, des sensations vertigineuses, des insomnies et des céphalées. Ces effets sont d'intensité légère ou modérée, de courte durée et surviennent surtout à l'initiation du traitement. Des états confusionnels et hallucinations (rares) et des phénomènes de dissociation ont également été rapportés dans les études cliniques. Ces effets, d'intensité légère ou modérée, ont disparu au cours de la poursuite du traitement. Ces effets de courte durée (quelques heures à quelques jours) peuvent mimer une psychose alcoolique, un syndrome de sevrage alcoolique ou un trouble psychiatrique co-morbide.

Le PGR européen a identifié des risques importants : états confusionnels (hallucination, dissociation) et administration concomitante d'opioïdes. Les risques potentiels sont une utilisation hors AMM (mésusage possible notamment chez le patient alcoolo-dépendant à consommation moyenne ou faible). Il y a par ailleurs des données manquantes au PGR (femmes enceintes...).

Les autres thérapeutiques disponibles chez le patient alcoolo-dépendant (mais dans des indications différentes) sont l'acamprosate, la naltrexone et le disulfiram. Aotal (acamprosate) est indiqué pour le maintien de l'abstinence chez le patient alcoolo-dépendant. Il doit être associé à une prise en charge psychologique. Aotal est inscrit sur la liste II. Revia (naltrexone) est indiqué pour le traitement de soutien dans le maintien de l'abstinence chez les patients alcoolo-dépendants. Le traitement par la naltrexone ne peut être institué qu'après la phase de sevrage alcoolique, et doit être associé à une prise en charge psychologique. Revia est inscrit sur la liste I. Esperal (disulfiram) est un adjuvant dans la prévention des rechutes au cours de l'alcoolo-dépendance inscrit sur la liste I. Selincro ne concerne que les patients non-abstinents et n'est pas destiné aux patients dont l'objectif est une abstinence immédiate.

Au sein du RCP européen, le médicament est soumis à prescription médicale et le PGR inclut une étude d'utilisation post-AMM. La commission est consultée sur une inscription sur la liste I et la mise en place d'un PGR au niveau national.

Albert TRINH-DUC note que ce dossier témoigne des marges de manœuvre dont dispose la France s'agissant des médicaments ayant obtenu une AMM centralisée, mais s'interroge sur la pertinence d'un PGR national.

Michel BLOUR estime plus pertinent de déployer jusqu'à son terme le PGR européen que d'élaborer un PGR national.

L'évaluateur de l'ANSM explique que le PGR européen inclut uniquement l'étude d'utilisation post-AMM alors que différentes mesures (diminution du mésusage...) peuvent être mises en place au niveau français.

Michel BLOUR s'interroge sur la part de PGR aboutis au niveau européen.

Claire GUY demande le délai de conduite de ces études et qui prépare le PGR français.

L'évaluateur de l'ANSM répond que l'Agence participe à son élaboration, en lien avec la firme, la commission pouvant émettre des propositions.

David MORELLE rappelle que les PGR figurent dans la liste des missions de la commission d'évaluation initiale. La commission de suivi est quant à elle compétente s'agissant de leur suivi et des éventuelles modifications.

Willy ROZENBAUM estime que la commission pourrait apporter son expertise externe.

Albert TRINH-DUC considère important de mener des PGR au niveau national, certains PGR européens n'aboutissant pas.

Michel BLOUR craint que le PGR national ne soit pas conduit si le PGR européen n'est lui-même pas mené.

L'évaluateur de l'ANSM rappelle qu'un nouveau comité, le PRAC, examine régulièrement les PGR au niveau européen.

Michel BLOUR estime que la mise en place d'un PGR national doit être précisément justifiée.

Répondant à une question de Nicolas ALBIN, Juliette DUBRUL précise que l'inscription sur la liste I permet la prescription par tout médecin.

Willy ROZENBAUM considère que l'accompagnement psychosocial ne peut être assuré par un médecin généraliste.

Albert TRINH-DUC insiste sur l'importance de cet accompagnement, la moitié des patients diminuant leur consommation d'alcool après 2 semaines dans le cadre de la première étape.

Nicolas ALBIN craint toutefois qu'une exclusion des médecins généralistes ne permette pas de prendre en charge les patients sur l'ensemble du territoire.

Christophe DUGUET note que le RCP prévoit que Selincro doit être prescrit en association avec un suivi psychosocial, et souligne que la difficulté est d'en définir le contenu. Il s'étonne par ailleurs que la référence à ce suivi ne soit pas incluse dans la notice du médicament.

Michel BLOUR rappelle que les antidépresseurs sont en grande majorité prescrits par les médecins généralistes.

Willy ROZENBAUM précise que la méthadone, par exemple, est prescrite dans des centres proposant une prise en charge psychosociale. Son renouvellement peut toutefois être effectué par le médecin généraliste.

Albert TRINH-DUC craint qu'un dispositif de ce type ne soit complexe à justifier, alors qu'aucun cadre n'a été défini pour d'autres médicaments prévoyant un suivi de la même nature.

Jean-Benoît CHENIQUE estime qu'aucun circuit ne pourra réellement être défini, sauf à prévoir des centres tels que les centres mémoire. Il note que Selincro peut cependant s'avérer intéressant dans certains cas, avec une possibilité d'éducation non seulement du patient, mais aussi du médecin.

Christian FLAISSIER rappelle que l'alcool est une mauvaise réponse à un problème de société. En l'absence de réseaux compétents disposant de moyens suffisants, les seuls médicaments ne permettront pas de résoudre les problématiques de dépendance sur le long terme. Sevrer un alcoolique nécessite en premier lieu de résoudre les problèmes sociaux auxquels il est confronté. Dans ce contexte, il ne juge pas pertinent de limiter la prescription aux médecins spécialistes et ajoute qu'il n'y a pas de moyen d'imposer une prise en charge psychosociale.

Willy ROZENBAUM estime qu'il convient d'interroger la mise en place des dispositions prévues dans le RCP et souligne que l'essai s'est effectué dans le cadre d'une prise en charge psychosociale, ce qui se traduit dans ce document.

Martine TEBACHER ALT note que cette molécule est assimilable à la naltrexone, opiacée léger (agoniste partiel) et a une indication identique. Elle s'étonne que la classe ATC ne soit pas encore définie et déplore que le nalmefène ne soit pas classé comme agoniste partiel.

L'évaluateur de l'ANSM rappelle que la naltrexone est indiquée pour le maintien de l'abstinence.

Michel BIOUR s'interroge sur les interactions de Selincro avec la buprénorphine.

L'évaluateur de l'ANSM explique qu'il est contre-indiqué dans ce cas.

Michel BIOUR note que ce point n'est pas indiqué dans le RCP. Il s'étonne par ailleurs qu'aucune donnée ne soit diffusée sur la prise de nalmefène chez la femme enceinte alors qu'il est évoqué « *moins de 300 grossesses* ». Michel BIOUR propose d'indiquer comment trouver les coordonnées des CRPV (page 26, Annexe III). Il suggère enfin de remplacer « *libido* » par « *appétence sexuelle* » et de modifier quelque peu le paragraphe relatif à la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.

Willy ROZENBAUM s'interroge sur les risques de mésusage en cas de prescription par un médecin généraliste.

Christian FLAISSIER note que le médecin généraliste peut difficilement s'assurer d'un suivi psychosocial.

L'évaluateur de l'ANSM ajoute que les quantités d'alcool sont toujours déclaratives.

Jean-Benoît CHENIQUE s'interroge sur le potentiel addictif de cette molécule.

L'évaluateur de l'ANSM répond qu'il n'y en a pas.

Willy ROZENBAUM suggère de solliciter la commission des stupéfiants en cas de doute.

Christian FLAISSIER s'interroge sur l'intérêt de Selincro par rapport à Esperal.

Michel BIOUR rappelle que les réactions sont importantes avec le disulfiram.

Albert TRINH-DUC précise que l'appétence à l'alcool sera *a priori* diminuée avec Selincro.

Christophe DUGUET insiste sur l'importance de la prise en charge psychosociale.

Jean-Benoît CHENIQUE rappelle que l'ensemble des médicaments n'ont pas la même efficacité dans la « *vie réelle* » que dans les études.

Christophe DUGUET indique que les CPD doivent rappeler la nécessité d'un suivi thérapeutique.

Claire GUY estime que ce suivi post-AMM sera essentiel et ajoute qu'une meilleure visibilité sur la conduite des études post-AMM est de ce fait indispensable.

L'évaluateur de l'ANSM rappelle que le médicament ne sera pas disponible avant quelques mois.

Albert TRINH-DUC note qu'une étude européenne publiée en 2013 dans la Revue *Biological Psychiatry* relativise l'intérêt de ce médicament en montrant que l'accompagnement psychosocial est, plus que jamais, essentiel.

Willy ROZENBAUM reconnaît que le produit est davantage un « prétexte », mais rappelle que l'ANSM n'est pas compétente sur la stratégie de prise en charge thérapeutique, au-delà des aspects relatifs au médicament.

Nicolas ALBIN note que l'accompagnement impacte la valorisation du médicament.

Willy ROZENBAUM demande si les firmes peuvent être impliquées dans l'accompagnement des patients.

Christophe DUGUET rappelle, sur ce point, qu'elles ne peuvent financer ce programme depuis la loi HPST.

Willy ROZENBAUM suggère de renvoyer ce dossier à la commission des stupéfiants si la commission d'évaluation initiale du rapport bénéfice/risque des produits de santé ne s'estime pas compétente sur ce dossier.

Nicolas ALBIN considère possible de statuer sur l'inscription de Selincro sur la liste I.

Michel BLOUR rappelle que la buprénorphine est inscrite sur cette liste.

Christophe DUGUET ne peut se prononcer sur cette inscription si l'obligation de suivi n'est pas précisée.

L'évaluateur de l'ANSM indique que la problématique du suivi peut être intégrée au PGR national, et rappelle que la commission est consultée sur les CPD, à savoir l'identification du médecin prescripteur.

Stéphane TELLEZ suggère de demander au médecin de s'engager sur le suivi psychosocial.

L'évaluateur de l'ANSM craint que ceci ne soit difficile.

Willy ROZENBAUM note que les risques associés à Selincro sont sans doute modérés, tandis que son bénéfice dépend de multiples éléments.

Jean-Benoit CHENIQUE suggère que l'Assurance maladie s'assure du suivi psychosocial.

Nicolas ALBIN juge difficile de bloquer la décision par crainte d'un accompagnement psychosocial insuffisant.

Albert TRINH-DUC propose d'apporter des précisions sur la notion d'entretien psychosocial, mais appelle à faire confiance aux médecins généralistes et se déclare favorable à une inscription sur la liste I.

Christophe DUGUET juge regrettable qu'aucun expert de la lutte contre la dépendance alcoolique ne puisse être sollicité sur ce dossier.

Albert TRINH-DUC rappelle que le RCP ne peut être modifié.

Nicolas ALBIN ajoute que la commission doit se positionner sur les conditions de prescription, et non réinventer la prise en charge du patient alcoolique ou comparer le rapport bénéfice/risque des différents modes de prise en charge de l'alcoolisme.

Christophe DUGUET le reconnaît, ajoutant que la commission doit définir une réponse aux CPD respectant le RCP.

David MORELLE rappelle qu'il n'est pas possible de prévoir d'aller-retour entre commissions. La commission des stupéfiants et psychotropes peut en revanche définitivement « prendre la main ».

Willy ROZENBAUM propose de mettre aux voix la transmission de ce dossier à la commission des stupéfiants et psychotropes.

Il est procédé à un vote à main levée.

Les membres de la commission, après en avoir délibéré, ne sont pas favorables à la transmission de ce dossier à la commission des stupéfiants et psychotropes (par 10 voix contre et 1 voix pour).

Albert TRINH-DUC demande si cette inscription peut être accompagnée d'une sensibilisation sur l'entretien psychosocial *via* une lettre aux prescripteurs

L'évaluateur de l'ANSM indique que ce point pourra être prévu en lien avec la firme si cela est jugé nécessaire.

Albert TRINH-DUC demande s'il est possible de contrôler le message du laboratoire dans le cadre de la commercialisation du produit.

L'évaluateur de l'ANSM souligne que les documents envoyés par les laboratoires aux professionnels de santé sont visés par l'Agence.

Willy ROZENBAUM propose de procéder au vote sur la mise en place d'un PGR au niveau national.

Michel BLOUR estime qu'un plan de minimisation des risques est nécessaire.

Willy ROZENBAUM suggère de préciser que la commission souhaite examiner, voire contribuer au PGR national.

Michel BLOUR ajoute qu'une communication du PGR européen serait utile.

Albert TRINH-DUC s'interroge sur les obligations du laboratoire, notamment en termes de délais.

Nicolas ALBIN précise, sur ce point, que des notes peuvent être dégradées en l'absence de communication du PGR.

Jean-Baptiste BRUNET rappelle que le PRAC peut examiner les résultats des études post-AMM et ajoute que la législation prévoit désormais, en cas de non-conduite de ces études, la possibilité de suspendre ou d'interdire l'AMM.

La Commission d'évaluation initiale du rapport entre les bénéfices et les risques des produits de santé, après en avoir délibéré, rend les avis suivants :

- ***avis favorable (9 voix pour, 2 abstentions) à la prescription médicale obligatoire, non renouvelable (liste I) de la spécialité Selincro (nalmefène) ;***
- ***avis favorable à l'unanimité pour l'élaboration et la soumission à la Commission d'évaluation initiale du rapport entre les bénéfices et les risques des produits de santé d'un plan de gestion des risques national, en complément du plan de gestion des risques européens.***

4.2.2 Stribild (elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir disoproxil) : nouvelle substance active (Pour information)

Ce point est reporté.

Pascale MAISONNEUVE explique qu'il était prévu une présentation d'un nouveau traitement du VIH Stribild qui associe 4 molécules. Or, la FDA vient de refuser les AMM de deux des quatre composants du Stribild en mettant en avant le contrôle de tests de qualité.

Le CHMP a donné un avis favorable au Stribild en mars 2013. En l'absence de notification de la Commission européenne, ce médicament n'a pas encore l'AMM européenne. Le CHMP examine la décision de la FDA et de quelle manière cela pourrait modifier l'AMM de Stribild.

En l'absence d'autres questions, Willy ROZENBAUM remercie l'ensemble des participants.

La séance est levée à 16 heures 55.