

Commission évaluation initiale du
rapport entre les bénéfices et les
risques des produits de santé N° 9

Compte-rendu de la séance du 1^{er} juin 2017

PARTICIPANTS

Membres de la Commission :

Serge ANE
Isma AZIBI
Driss BERDAI
Michel BIOUS
Raphaël FAVORY
Jacques JOURDAN
Hélène POLLARD
Nathalie TELLIER
Albert TRINH-DUC

Membres de la Commission excusés :

Nicolas ALBIN
Marie-Alix ALIX
Marc BARDOU

Directeur général de l'ANSM ou son représentant :

Mahmoud ZUREIK, Directeur scientifique et de la stratégie européenne

Secrétariat de la Commission :

Marie-Lise MIGUERES
Magali RODDE
Corinne CHARDAVOINE

Participants de l'ANSM :

Catherine DEGUINES, Direction des médicaments en neurologie, psychiatrie, anesthésie, antalgie, ophtalmologie, stupéfiants, psychotropes et médicaments des addictions

Cécile DOP, Direction des vaccins, médicament anti-infectieux, médicaments en hépatogastroentérologie, dermatologie, de thérapie génique et des maladies rares

Nathalie DUMARCET, Direction des vaccins, médicament anti-infectieux, médicaments en hépatogastroentérologie, dermatologie, de thérapie génique et des maladies rares

Gwennaëlle EVEN, Direction des médicaments en cardiologie, rhumatologie, stomatologie, endocrinologie, gynécologie, urologie, pneumologie, ORL, allergologie

Vincent GAZIN, Direction des médicaments en oncologie, hématologie, transplantation, néphrologie, des produits de thérapie cellulaire, tissus et produits sanguins labiles

Bénédicte HAY, Direction des médicaments en cardiologie, rhumatologie, stomatologie, endocrinologie, gynécologie, urologie, pneumologie, ORL, allergologie

Amélie LEGRAND, Direction des médicaments en cardiologie, rhumatologie, stomatologie, endocrinologie, gynécologie, urologie, pneumologie, ORL, allergologie

Annie LORENCE, Direction de l'évaluation

Françoise MANCEL, Direction de l'évaluation

Alexandre MOREAU, Direction scientifique et de la stratégie européenne

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

Nathalie RICHARD, Directrice adjointe des médicaments en neurologie, psychiatrie, anesthésie, antalgie, ophtalmologie, stupéfiants, psychotropes et médicaments des addictions

Prestataires :

Mathieu POULESQUEN, rédacteur société Codexa

Nicolas BOHIN, Films de l'Arche

Audrey MOTTIER, Films de l'Arche

Ordre du jour réalisé

1. APPROBATION DU COMPTE-RENDU DE LA COMMISSION DU 27 AVRIL 2017	4
2. RETOUR D'INFORMATIONS DES DOSSIERS EXAMINES PAR LE CHMP LORS DES REUNIONS DE MARS, AVRIL ET MAI 2017 (POUR INFORMATION)	4
3. DOSSIERS THEMATIQUES	5
3.1.1 RTU Eplérénone (Pour avis).....	5
3.1.2 ATUc Atézolizumab (Pour information)	9
3.1.3 ATUc Ocrévus (Pour avis)	10
3.1.4 ATUc Ursofalk (Pour avis).....	13
3.1.5 ATUc Nusinersen (Pour information)	15

Le quorum est atteint avec 9 membres présents.

Le Président ouvre la séance à 13 heures 05.

1. Approbation du compte-rendu de la commission du 27 avril 2017

Le compte-rendu de la réunion de la commission initiale du 27 avril 2017 est approuvé par 6 voix pour et 3 abstentions.

*Pour : Serge ANE, Isma AZIBI, Driss BERDAI, Michel BLOUR, Jacques JOURDAN, Albert TRINH-DUC
Abstention : Raphaël FAVORY, Hélène POLLARD, Nathalie TELLIER*

2. Retour d'informations des dossiers examinés par le CHMP lors des réunions de mars, avril et mai 2017 (pour information)

Alexandre MOREAU présente certains dossiers discutés au CHMP des mois de mars, avril et mai.

CHMP du mois de mars

En synthèse, six produits ont été approuvés et aucune recommandation négative n'a été émise lors de ce comité. Alexandre MOREAU présente deux dossiers.

Refixia (nonacog beta pegol) a reçu un avis favorable dans l'indication du traitement de l'Hémophilie B chez les enfants et les adultes.

Dinutuximab beta Apeiron (dinutuximab beta) a reçu un avis favorable dans l'indication du neuroblastome

CHMP du mois d'avril

Le CHMP a délivré neuf avis positifs sur des nouveaux produits, et trois avis positifs sur des extensions d'indications.

Nouveaux produits ayant reçu un avis positif :

- Spinraza (nusinersen) dans la prise en charge de l'amyotrophie spinale ;
- Brineura (cerliponase alfa) dans la prise en charge de la céréoïde lipofuscinose neuronale ;
- Besponsa (notuzumab ozogamicin) dans la prise en charge des patients en rechute de leucémie aigüe lymphoblastique ;
- Kevzara (sarilumab) dans la prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde ;
- Skilarence (dimethyl fumarate) dans la prise en charge du psoriasis ;
- Cuprior (trientine tetrahydrochloride) dans la prise en charge de la maladie de Wilson ;
- Erelzi (etanercept), Rixathon (rituximab) et Riximyo (rituximab) sont des médicaments biosimilaires.

Produits ayant reçu un avis positif pour des extensions d'indications :

- Avastin (bevacizumab) dans le traitement des patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire, en première rechute, chez les patientes qui répondent au traitement à base de platines ;
- Celsentri (maraviroc), l'extension d'indication concerne les enfants âgés de 2 ans et plus (traitement de l'infection par le VIH)
- Opdivo (nivolumab) dans le traitement de deuxième ligne et plus des patients atteints de cancer de la vessie.

CHMP du mois de mai

Le CHMP a délivré onze avis positifs sur des nouveaux produits, six avis positifs sur des extensions d'indications et trois avis négatifs.

Nouveaux produits ayant reçu un avis positif :

- Spherox (matrice cartilage) dans la réparation des cartilages ;
- Oxervate (cenegermin) dans la prise en charge de la kératite ;
- Reagila (cariprazine) dans la prise en charge de la schizophrénie ;
- Kyntheum (brodalumab) dans la prise en charge du psoriasis ;
- Trimbrow (combinaison) dans la prise en charge de la BPCO ;
- Veltassa (patiromer) dans la prise en charge de l'hyperkaliémie ;
- Insuline Lispro Sanofi (Insuline lispro) médicament biosimilaire ;
- Blitzima (rituximab), médicament biosimilaire ;

- Tuxella (rituximab), médicament biosimilaire ;
- Ritemvia (rituximab) médicament biosimilaire ;
- Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva, médicament générique.

Produits ayant reçu un avis négatif :

- Adlumiz (anamoreline) dans la prise en charge de l'anorexie/cachexie NSCLC ;
- Xylonix (anti IL1) dans la prise en charge du cancer colorectal ;
- Masipro (masitinib) dans la prise en charge de la mastocytose.

En conclusion, Alexandre MOREAU précise que 42 nouveaux produits ont reçu un avis favorable du CHMP depuis le début de l'année 2017. Enfin, le prochain CHMP se réunira du 19 au 22 juin 2017.

Annnonce des conflits d'intérêts (Pour information)

Aucun conflit d'intérêts n'est identifié en ce qui concerne les dossiers présentés ce jour.

3. Dossiers thématiques

3.1.1 Recommandation temporaire d'utilisation (RTU) Inspra® (Eplérénone)

Un évaluateur de l'ANSM rappelle qu'Inspra® (éplérénone) est un médicament diurétique qui dispose d'une AMM depuis 2005. En Europe, il est indiqué dans le traitement des insuffisances cardiaques. Le Service médical rendu (SMR) a été jugé important par la HAS dans les deux indications d'insuffisance cardiaque. En revanche, l'Amélioration du service rendu (SMR) a été jugé absente, faute d'amélioration dans la stratégie thérapeutique de prise en charge comprenant la spironolactone.

L'évaluateur de l'ANSM rappelle que l'hyperaldostéronisme primaire (HAP) est une pathologie induite par une hypersécrétion d'aldostérone (indépendamment de la sécrétion de rénine), qui va agir au niveau des récepteurs des minéralocorticoïdes du tube contourné distal du rein, se manifestant par la réabsorption de Na⁺ et l'excrétion de K⁺ et H⁺ (voir diapositive) et induisant ainsi une hypertension artérielle (HTA) associée ou non à une hypokaliémie. L'augmentation de l'aldostérone crée également des dommages cardio-vasculaires indépendants de l'HTA, ce qui a des conséquences sur la morbi-mortalité cardio-vasculaire supérieures à celles de l'HTA classique. Le diagnostic de l'HAP repose sur la mesure biologique des taux d'aldostérone et de rénine en conditions standardisées (révélant un rapport aldostérone/rénine élevé). Le type d'HAP déterminant la prise en charge est ensuite défini par imagerie médicale. Il y a en effet plusieurs types d'HAP, notamment l'adénome unilatéral (dans environ 30% des cas) qui se traite par chirurgie et l'hyperaldostéronisme idiopathique bilatéral (dans environ 70% des cas) pris en charge par un traitement médicamenteux anti-aldostérone.

Le traitement médical de référence de l'HAP est la spironolactone. C'est un anti-aldostérone qui agit sur les récepteurs minéralocorticoïdes pour corriger l'HTA ainsi que l'hypokaliémie. Cependant, du fait du manque de sélectivité sur les récepteurs minéralocorticoïdes et l'affinité pour les récepteurs androgéniques, l'aldostérone présente des effets indésirables de types anti-androgéniques et oestrogéniques. Compte tenu du mécanisme d'action semblable, à savoir diurétique épargneur de potassium anti-aldostérone, l'éplérénone constitue donc une alternative logique. De plus, l'éplérénone est plus sélective sur les récepteurs minéralocorticoïdes, et présente donc un meilleur profil de tolérance (réduction des effets indésirables de type hormonaux dose-dépendants). Le produit est cependant moins puissant et présente une demi-vie plus courte, ce qui impose d'administrer de fortes doses avec deux prises par jour.

L'indication proposée dans le cadre de la RTU est donc le reflet de la prescription actuelle d'éplérénone hors AMM à des doses élevées (50 à 300 mg par jour en deux prises par jour) en cas d'intolérance importante à la spironolactone dans l'HAP, ce qui constitue une indication de deuxième intention.

L'évaluateur de l'ANSM rappelle ainsi que, selon les recommandations actuelles, la prise en charge de l'HAP est la suivante :

- En cas d'atteinte unilatérale : la prise en charge repose sur la chirurgie
- En cas d'atteinte bilatérale ou pour les patients refusant la chirurgie : le traitement de première intention est la spironolactone (+/- amiloride), puis l'éplérénone en 2^e intention. En cas d'efficacité insuffisante, le recours aux anti-hypertenseurs classiques est possible.

En effet, la Société française d'endocrinologie, la Société française d'HTA et la Société française de chirurgie endocrinienne ont rédigé un consensus (mis à jour en 2016) qui préconise le recours à l'éplérénone en cas d'intolérance à la spironolactone. Au niveau international, il existe des recommandations de la Société endocrinienne (mises à jour en 2016) présentant l'utilisation de l'éplérénone à la dose initiale de 25mg 2 fois par jour comme une alternative à la spironolactone.

Ces recommandations reposent principalement sur les données d'efficacité de 3 études randomisées :

- Etude Parthasarathy (2011) : étude menée en double insu chez 141 patients adultes hypertendus, comparant l'éplérénone à la spironolactone.

Elle montre une diminution de la pression artérielle diastolique (PAD) et une normalisation de la kaliémie dans les 2 groupes. Cependant, le traitement par spironolactone a montré de meilleurs résultats que l'éplérénone sur le critère d'efficacité primaire. Il est à noter que l'éplérénone était administrée une fois par jour au lieu de deux. Les cas de gynécomastie et de douleurs mammaires étaient également plus nombreux dans le groupe de patients traités par spironolactone.

- Etude Karashima (2016) : étude en ouvert réalisée chez 52 patients visant à comparer l'éplérénone et la spironolactone à des doses faibles, avec la possibilité d'ajout d'un anti-calcique si la réponse est insuffisante.
- Etude Karagiannis (2008) : étude en ouvert réalisée chez 34 patients visant à comparer l'éplérénone à la spironolactone, avec la possibilité d'ajout d'hydrochlorothiazide si la réponse est insuffisante.

Dans ces deux études, les résultats ont montré dans les deux groupes une baisse significative de la pression artérielle et une normalisation de la kaliémie. En ce qui concerne la tolérance, l'étude Karashima a montré deux cas de gynécomastie dans le groupe spironolactone faibles doses, et l'étude Karagiannis deux cas de gynécomastie avec la spironolactone à la dose de 400 mg/jour, qui ont disparu après remplacement par l'éplérénone à la dose de 150 mg/j.

Il existe d'autres études dans l'hypertension artérielle qui ont également montré une réduction de la pression artérielle avec le traitement à base d'éplérénone, ainsi qu'une bonne tolérance (à noter surtout : des hyperkaliémies, des céphalées et quelques cas de gynécomastie et d'impuissance).

Il est à noter qu'il existe une AMM de l'éplérénone aux USA et au Canada dans l'indication HTA, de nombreuses études ayant démontré l'efficacité de l'éplérénone dans cette indication. Cependant, la posologie maximale est limitée à 50mg 2 fois par jour, compte tenu du risque d'hyperkaliémie aux doses élevées dans cette population.

En ce qui concerne les études de l'AMM européenne dans l'insuffisance cardiaque (EPHESUS et EMPHASIS-HF), à des doses plus faibles (maximum 50 mg par jour), les principaux effets indésirables rapportés sont des hyperkaliémies. Les effets indésirables endocriniens (de type douleurs mammaires, désordres menstruels chez la femme ou gynécomastie, impuissance chez l'homme) n'étaient pour leur part pas augmentés par rapport au placebo.

Ainsi, pour conclure sur le profil de tolérance de l'éplérénone dans le cadre de la RTU, il est attendu moins d'effets indésirables endocriniens avec l'éplérénone qu'avec la spironolactone, ainsi qu'un plus faible risque d'hyperkaliémies dans l'HAP que dans l'insuffisance cardiaque ou l'HTA.

En ce qui concerne le protocole de la RTU, l'évaluateur de l'ANSM précise que la prescription initiale serait réservée aux cardiologues, néphrologues et endocrinologues, afin de s'assurer que le traitement sera prescrit uniquement dans des cas d'HAP bien diagnostiqués. L'indication retenue concerne le traitement de l'HAP en cas d'intolérance à la spironolactone. Les conditions d'utilisation sont équivalentes à celle de l'AMM actuelle. Elles impliquent notamment une surveillance régulière de la pression artérielle et de la kaliémie. La posologie proposée dans le protocole de suivi est la suivante :

- Pour la titration, la kaliémie et la pression artérielle doivent être prises avant la mise en place du traitement (kaliémie < 5 mmol/L) ;
- la posologie recommandée est comprise entre 50 à 300 mg par jour en deux prises ;
- le traitement doit débuter à la dose de 50 mg par jour avant d'augmenter par palier de 50 mg par jour après au moins un mois et en fonction de la PA et de la kaliémie ;
- les médecins doivent attendre au moins un mois entre le début du traitement et l'augmentation de la dose ou entre deux augmentations de dose ;
- la posologie peut être augmentée jusqu'à un maximum de 300 mg par jour en fonction de la réponse clinique individuelle et en tenant compte de la PA comme de la kaliémie.

Compte tenu des éléments présentés, l'évaluateur de l'ANSM demande si la Commission est favorable à la mise en place d'une RTU pour l'éplérénone dans l'indication : traitement de l'hyperaldostéronisme primaire (HAP) en cas d'intolérance à la spironolactone. Elle sollicite également l'avis de l'instance quant au protocole de suivi des patients.

Serge ANE constate un différentiel entre le dosage retenu dans les études de référence et le dosage prescrit dans la posologie. En supposant que les effets indésirables de l'éplérénone sont proportionnels à la dose administrée, il est possible que des effets indésirables plus importants puissent intervenir à fortes doses.

Gwennaëlle EVEN indique que la prise en charge du patient nécessite que le diagnostic ait été bien établi et inclut la mise en place de paliers de doses progressifs selon un schéma de titration, avec un contrôle mensuel de la pression artérielle et de la kaliémie, et une surveillance. Elle reconnaît qu'il y a peu de patients traités à des doses de 300 mg/jour dans les trois études relatives à l'HAP. Celles-ci n'ont néanmoins pas fait émerger de nouveaux signaux d'effets indésirables, ainsi que chez les patients qui sont actuellement traités dans les études.

Jean-Michel RACE souligne quant à lui que l'hyperkaliémie constitue le principal risque de la RTU proposée. Or, la population traitée présente un risque moins important, puisque les patients atteints d'HAP souffrent le plus souvent d'hypokaliémie.

Albert TRINH-DUC ajoute que l'indication de la RTU précise que le médicament doit être administré en cas d'intolérance à la spironolactone. Les patients concernés auront ainsi déjà déclaré une hyperkaliémie.

Hélène POLLARD considère pour sa part que l'efficacité de l'épléronone et de la spironolactone est sensiblement la même, moyennant une meilleure tolérance dans le cas de l'épléronone. Elle est sensible à cet argument, bien que les doses testées soient effectivement inférieures à celles de la posologie du produit. Il importe en outre d'encadrer très précisément l'administration du médicament, afin de prévenir tout risque d'hyperkaliémie. Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, Hélène POLLARD souhaite connaître les motivations ayant conduit la Société française d'HTA à formuler une demande de RTU.

Albert TRINH-DUC insiste sur le fait que les effets secondaires indésirables de la spironolactone (gynécomastie et impuissance) sont bien connus et fréquents. Il est dès lors compréhensible et souhaitable que les patients aient accès à un traitement globalement aussi efficace de la HAP, mais ayant moins d'effets indésirables.

Gwennaëlle EVEN ajoute que le laboratoire n'envisage pas de déposer une extension d'indication dans l'hypertension en Europe. Le traitement ne dispose donc que d'une indication en insuffisance cardiaque en France. Du coup, certains patients atteints d'HAP n'entrant pas dans le champ de l'ALD en insuffisance cardiaque prennent eux-mêmes en charge le coût du traitement, alors même qu'ils sont intolérants à la spironolactone.

Mahmoud ZUREIK tient ici à préciser que la demande de RTU ne concerne pas l'hypertension artérielle.

Jean-Michel RACE précise que la prescription initiale obligatoire réservée aux cardiologues, néphrologues et endocrinologues garantit la bonne utilisation de ce médicament dans le cadre d'une prise en charge très spécialisée.

Jacques JOURDAN indique avoir bien saisi le rationnel de la demande de RTU. Elle s'appuie notamment sur un élément pharmacocinétique, à savoir la demi-vie beaucoup plus courte de l'épléronone en comparaison de la spironolactone. Il s'interroge néanmoins sur la linéarité de la cinétique lorsque les posologies sont augmentées à 300 mg.

Gwennaëlle EVEN confirme que les posologies proposées dans la demande de RTU sont supérieures à celles du dossier d'AMM. Elle ne dispose pas de données pharmacocinétiques en la matière.

Albert TRINH-DUC revient à présent sur la notion de doses maximales, puisque l'AMM américaine identifie notamment « un effet plateau » de l'épléronone au-delà d'une dose de 100 mg. Dans ces conditions, il paraît surprenant de pousser la posologie jusqu'à 300 mg. Albert TRINH-DUC s'interroge d'ailleurs sur la pertinence de cette proposition.

L'évaluateur de l'ANSM rappelle qu'il y avait 70 patients dans chaque bras de l'étude Parthasarathy (2011). Parmi ceux traités avec l'épléronone, 19 ont reçu 100mg/jour, 18 200mg/j et 22 ont reçu 300 mg/jour. Les proportions sont identiques dans le bras des patients traités avec la spironolactone.

Driss BERDAI fait part de ses interrogations en lien avec l'historique d'utilisation hors-AMM de ce médicament dans la prise en charge de certains cas d'insuffisance cardiaque. Dans le cadre de la RTU visant une indication consécutive à une possible intolérance à la spironolactone, Driss BERDAI suggère de mettre en place un dispositif pour encadrer la prescription du produit et assurer un suivi, afin de prévenir le mésusage de l'épléronone au détriment de la spironolactone.

Gwennaëlle EVEN fait remarquer que la fiche de suivi proposée a été considérablement simplifiée. A titre d'exemple, elle ne comporte pas de rubriques précisant la durée du traitement sous spironolactone

préalablement à l'entrée dans la RTU. Même si c'était le cas, l'Agence disposerait *a posteriori* de cette information déclarative. Gwennaëlle EVEN estime malgré tout qu'il est toujours possible d'enrichir la fiche d'initiation, pour déterminer la durée de traitement des patients sous spironolactone et identifier la cause de l'intolérance.

Driss BERDAI exprime que même si ces informations sont déclaratives, elles restent importantes.

Albert TRINH-DUC a noté que la gynécomastie régresse lorsque la spironolactone est remplacée par l'éplérénone. Néanmoins, il n'est pas certain que ce constat se vérifie dès lors que les doses d'éplérénone seront augmentées. Par ailleurs, il doute qu'il faille nécessairement titrer la posologie de l'éplérénone dans le cas de patients déjà habitués à de fortes doses de spironolactone, d'autant qu'il est théoriquement nécessaire d'administrer de plus fortes doses d'éplérénone pour garantir l'efficacité du traitement en comparaison de la spironolactone.

Gwennaëlle EVEN s'appuie sur les résultats des études réalisées, qui ont démontré dans deux cas que la gynécomastie avait effectivement régressé dès lors que les patients concernés avaient reçu 150 mg/ jour d'éplérénone au lieu de 400 mg/jour de spironolactone. De plus, la posologie et le schéma de titration, tels qu'indiqués dans la demande de RTU, sont modulables. Il est toutefois difficile d'envisager de proposer un schéma clair et précis d'équivalence de doses dans la demande de RTU. La posologie pourrait simplement préciser une dose initiale minimale d'éplérénone de 50mg/jour ainsi qu'une dose maximale journalière de 300 mg/jour. Elle ajoute qu'il est compliqué d'établir des équivalences de doses.

Serge ANE demande à présent si l'augmentation de la kaliémie est proportionnelle à la dose d'éplérénone administrée. Il souhaite en outre savoir si des recommandations existent en matière de rythme d'évaluation de la kaliémie.

L'évaluateur de l'ANSM explique que ce point précis est déjà mentionné dans le RCP d'Inspra® (éplérénone). Pour information, la kaliémie est mesurée avant l'initiation du traitement, puis une semaine et un mois après. La kaliémie est également mesurée à chaque changement de dose, et à chaque fois que nécessaire.

Albert TRINH-DUC remarque que les internistes n'apparaissent pas dans la liste des prescripteurs potentiels.

Gwennaëlle EVEN répond que la liste des prescripteurs potentiels a été arrêtée en groupe de travail cardiovasculaire, qui n'a pas évoqué les internistes. Elle ne voit toutefois pas d'objections au fait de les ajouter.

Hélène POLLARD souhaite savoir le nombre de patients qui pourrait avoir accès à ce traitement dans le cadre de la RTU.

Gwennaëlle EVEN répond que l'estimation du nombre de patients se situe dans une fourchette allant de 100 à 300 patients.

Albert TRINH-DUC s'interroge sur les données de vente.

L'évaluateur de l'ANSM répond qu'en 2015 en France, 450 000 boîtes ont été vendues en officine.

Gwennaëlle EVEN propose de remplacer dans l'indication de la RTU la recommandation d'augmenter la dose d'éplérénone jusqu'à 300mg/jour, par la précision que la posologie peut être augmentée jusqu'à cette dose. Elle propose aussi de proposer aux praticiens de définir la dose d'éplérénone à partir de celle de spironolactone pour ne pas forcément débiter à une dose de 50mg/jour. Enfin, le protocole contient un tableau qui permet d'ajuster la dose en fonction de la kaliémie du patient.

Gwennaëlle Even, Jean-Michel Race et les évaluateurs de l'ANSM quittent la séance.

Hélène POLLARD s'interroge sur l'efficacité du traitement et les conséquences pour les patients du refus de cette RTU.

Albert TRINH-DUC indique que l'étude randomisée qui a le niveau de preuve le plus important montre que la spironolactone est plus efficace que l'éplérénone. Par ailleurs, il faut des doses plus importantes d'éplérénone pour avoir la même efficacité que la spironolactone. Enfin, il indique qu'en cas d'intolérance à la spironolactone, les alternatives disponibles sont moins adaptées et non recommandées par les sociétés savantes qui considèrent que l'éplérénone est une meilleure alternative.

Michel BLOUR précise que d'un point de vue pharmacologique, l'éplérénone n'est pas moins efficace que la spironolactone, il est simplement moins puissant.

Raphaël FAVORY précise que les alternatives au traitement offrent une moins bonne tolérance et observance que l'éplérénone.

Albert TRINH-DUC met au vote le libellé de la RTU retenu par la Commission.

La Commission, après en avoir délibéré, s'est exprimée par 7 voix pour et 2 abstentions sur la mise en place d'une RTU pour l'éplérénone dans l'indication du Traitement de l'hyperaldostéronisme primaire en cas d'intolérance à la spironolactone.

Pour : Serge ANE, Isma AZIBI, Driss BERDAI, Michel BLOUR, Raphaël FAVORY, Jacques JOURDAN, Albert TRINH-DUC

Abstention : Hélène POLLARD, Nathalie TELLIER

La Commission, après en avoir délibéré, s'est exprimée par 8 voix pour et 1 abstention sur le protocole de suivi des patients proposé avec les modifications suivantes :

- *Posologie : le traitement doit être débuté à une dose équivalente à celle de spironolactone administrée. Par ailleurs, il ne faut pas recommander d'atteindre la posologie de 300mg par jour.*
- *Conditions de prescription et de délivrance : ajout des internistes. La prescription initiale de l'éplérénone dans le cadre de la RTU est ainsi réservée aux cardiologues, néphrologues, endocrinologues et internistes.*

Pour : Serge ANE, Isma AZIBI, Driss BERDAI, Michel BLOUR, Raphaël FAVORY, Jacques JOURDAN, Nathalie TELLIER, Albert TRINH-DUC

Abstention : Hélène POLLARD

3.1.2 ATUc Atézolizumab (Pour information)

Vincent GAZIN rappelle que, suite aux avis rendus par la Commission, l'Agence a décidé de ne pas accorder l'ATU de cohorte d'atézolizumab dans le traitement de deuxième ligne du cancer urothélial mais a autorisé l'utilisation en troisième ligne, du fait de la présomption d'efficacité et du réel besoin thérapeutique des patients.

Depuis, le laboratoire Roche a rendu publics les résultats d'une étude de phase III menée sur atézolizumab, versus vinflunine ou taxanes, dans la prise en charge du cancer de la vessie dont les résultats sont négatifs sur le critère de survie. En l'absence de compléments d'explications et de détail sur les études de la part du laboratoire, l'ANSM a décidé d'arrêter les initiations d'ATU nominatives et a suspendu l'ATU de cohorte. Seuls les renouvellements de traitement pour des patients qui en tireraient un bénéfice individuel seront acceptés, en accord avec leurs médecins.

Il importe désormais de déterminer si atézolizumab s'avère être un médicament véritablement inefficace ou si l'étude conduite par le laboratoire était mal « désignée » et n'a pas permis de démontrer l'efficacité du produit. D'après les premiers résultats communiqués par le laboratoire, il semblerait que la deuxième solution soit à privilégier.

En l'état, Vincent GAZIN déplore un cruel manque de traitement en deuxième ligne du cancer de la vessie, notamment faute de prise en charge financière de plusieurs produits. Dans ce contexte, trois solutions se dessinent :

- autoriser l'utilisation de la vinflunine, qui dispose de l'AMM en deuxième ligne dans le traitement du cancer urothélial ;
- s'appuyer sur la présomption d'efficacité d'atézolizumab pour justifier la poursuite de l'ATU ;
- ouvrir une RTU pour pembrolizumab qui a le même principe d'action qu'atézolizumab. Il dispose d'une AMM dans d'autres indications et n'est donc pas éligible aux ATU.

Vincent GAZIN affirme que l'ANSM envisage cette troisième et dernière option, afin de permettre la prise en charge financière hors AMM du pembrolizumab. Il s'agit évidemment de traiter les patients avec le meilleur produit existant à ce jour, puisqu'il est le seul à disposer d'une étude de phase III comparative positive dans le traitement du cancer urothélial. Par ailleurs, l'EMA va discuter des données sur l'atézolizumab au mois de juin 2017, l'AMM dans l'indication du traitement du cancer urothélial est en effet actuellement en cours d'évaluation au niveau européen.

Driss BERDAI souhaite connaître la date de publication des résultats négatifs de l'étude de phase III sur atézolizumab.

Vincent GAZIN n'a pas connaissance du calendrier précis des publications du laboratoire.

Mahmoud ZUREIK souhaite connaître le nombre de patients pris en charge par atézolizumab dans cette indication dans le cadre des ATU nominatives et de cohorte.

Vincent GAZIN indique que l'Agence a autorisé 700 ATU nominatives en 5 mois, pour des traitements en 2^e et 3^e lignes. Quant à l'ATU de cohorte, elle ne devait débuter qu'à compter du 6 juin, il n'y a donc pas eu d'inclusion.

Un évaluateur de l'ANSM précise que la venflunine est pris en charge mais n'est pas inscrite sur la liste T2A, le produit est ainsi disponible dans certains établissements, ce qui crée une inégalité d'accès au traitement en fonction des hôpitaux.

Albert TRINH-DUC s'interroge sur la pertinence d'identifier une alternative de traitement dans un cas où la problématique est liée à l'accès inégal à un produit autorisé.

Vincent GAZIN indique que cette question va être discutée avec la Haute Autorité de Santé.

De plus, Driss BERDAI souligne que la décision de l'inscription d'un produit sur la liste en sus ne dépend pas de la HAS qui se prononce sur le SMR et l'ASMR.

La spécialité OPDIVO (nivolumab) a obtenu un avis positif du CHMP pour l'indication dans le cancer urothélial en deuxième ligne de traitement, ajoutant une alternative thérapeutique dans le traitement de cette pathologie. Dans ce contexte, l'usage de ce produit est à privilégier.

3.1.3 ATUc Ocrévus (Pour avis)

Catherine DEGUINES rappelle les critères d'attribution d'une ATU de cohorte :

- Absence de traitement approprié pour traiter la maladie grave ou rare
- Impossibilité de différer la mise en œuvre du traitement
- L'efficacité et la sécurité du médicament sont fortement présumées au vu des résultats des essais thérapeutiques auxquels il a été procédé en vue de la demande d'autorisation de mise sur le marché (AMM)
- Une demande d'AMM a été déposée ou le demandeur s'engage à la déposer dans un délai déterminé.

L'indication demandée par le laboratoire dans le cadre de la demande d'ATUc est le traitement des patients adultes atteint d'une sclérose en plaques primaire progressive (SEP PP).

La posologie revendiquée est une dose initiale de 600 mg en deux perfusions à deux semaines d'intervalle suivie d'une dose de 600 mg en une seule perfusion, une fois tous les six mois.

Pour mémoire, la SEP est une maladie neurologique handicapante caractérisée par une destruction multifocale de la myéline du système nerveux central (SNC).

On distingue deux formes de la maladie :

- la forme récurrente rémittente (SEP-RR) avec des poussées avec rémission plus ou moins complète en quelques semaines à quelques mois (85 % des cas). Dans 40 % à 70 % des cas, les patients développent ensuite une forme secondairement progressive avec des symptômes cliniques progressant de manière continue avec ou sans poussées surajoutées ;
- maladie avec aggravation progressive sans poussée (forme primaire progressive) dans 15 % des cas. Actuellement aucun médicament n'est indiqué dans le traitement de cette forme de la maladie.

Catherine DEGUINES indique qu'ocrélizumab est un anticorps monoclonal glycosylé, ciblant spécifiquement les lymphocytes B. Il agit par immuno-modulation sur les lymphocytes B exprimant le CD20.

Les données d'efficacité reposent sur une étude de phase III multicentrique, randomisée, en double aveugle, menée versus placebo. Cette étude visait à évaluer l'efficacité et la sécurité d'utilisation d'ocrélizumab chez les patients adultes atteints de SEP-PP. Les patients inclus étaient âgés de 18 à 50 ans avec un score EDSS (*Expanded Disability Status Scale*, qui permet de mesurer le niveau de handicap) compris entre 3 et 6,5.

Les critères d'exclusion sont la SEP-RR, la SEP secondairement progressive (SEP-SP), d'autres maladies neurologiques, des antécédents de cancers, une immunodéficience, des traitements antérieurs par agents agissant sur cellules B, un autre traitement de fond de la SEP, un traitement par interférons ou glatiramère dans les 12 semaines avant randomisation.

Le critère d'efficacité de l'étude est le délai de progression du handicap, avec une confirmation à 12 semaines, définie par une augmentation du score EDSS de un point par rapport à au score de référence si

il est inférieur 5,5, ou par une augmentation de 0,5 point du score EDSS si le score de référence est supérieur à 5,5.

Les critères secondaires sont les suivants :

- délai de progression du handicap confirmée sur au moins 24 semaines
- variation du temps de marche entre le début de l'étude et la semaine 120
- changement du volume total des lésions en T2
- changement du volume cérébral
- changement de la qualité de vie sur l'échelle SF-36.

L'étude incluait environ le même nombre d'hommes et de femmes. L'âge moyen des patients s'élevait à 45 ans, pour une durée moyenne de maladie d'environ 6 ans par rapport au début des symptômes, et de 3 ans par rapport au diagnostic. Le score EDSS moyen était de 4,7. Catherine DEGUINES précise que les données démographiques du groupe ocrélizumab et du groupe placebo étaient comparables.

S'agissant du critère d'efficacité, il apparaît qu'environ 34 % des patients de l'étude ont connu des événements dans le groupe placebo, contre environ 30 % dans le groupe ocrélizumab. Le *hazard ratio* s'élève ainsi à 0,76 (95% IC 0,59, 0,98). L'administration du médicament permettrait donc de diminuer de 24 % le risque d'événement à 120 semaines. Il s'agit là d'un résultat statistiquement significatif $p = 0.03$ mais qui n'atteint pas le seuil prédéfini (0.01)

Les résultats obtenus concernant la progression du handicap à 24 semaines, la variation du temps de marche, le changement du volume des lésions en T2, et le changement du volume cérébral sont statistiquement significatifs. Les résultats relatifs à la qualité de vie ne font pas apparaître de différence significative entre le groupe placebo et le groupe ocrélizumab.

Les effets indésirables les plus fréquemment observés sont les réactions à la perfusion, suivies des infections. Dans les études portant sur la forme récurrente rémittente, les effets les plus fréquents sont les infections, les effets sur le système nerveux, et les complications liées à la perfusion. De la même façon, les effets indésirables constatés dans l'étude de phase III portant sur la SEP PP sont en premier lieu les infections, puis les complications liées à la perfusion, les effets sur le système nerveux puis les cancers. (Les tables des effets indésirables les plus fréquents et supérieurs au comparateur et les événements / effets graves sont présentés).

Au vu de ces éléments, l'avis de la Commission est demandé sur l'attribution de l'ATU de cohorte pour Ocrevus® dans l'indication « traitement des patients adultes atteints d'une sclérose en plaques primaire progressive ». La FDA a récemment délivré une AMM à Ocrevus®, pour les deux formes de la maladie.

S'agissant des effets secondaires du médicament, Nathalie TELLIER souhaite savoir si des données précises sur le nombre de réactivations de l'hépatite B ou de survenues de cancer sont disponibles.

Catherine DEGUINES ne dispose pas des données relatives aux réactivations de l'hépatite B, mais pourra les fournir ultérieurement. Elle confirme que la survenue de cancers est plus fréquente comme indiqué dans les documents fournis.

Albert TRINH-DUC ajoute d'ailleurs que le bénéfice du produit demeure relativement ténu.

Hélène POLLARD s'enquiert des effets indésirables constatés sur le système nerveux central (SNC).

Catherine DEGUINES pourra également fournir ces éléments détaillés.

Jacques JOURDAN confirme que la lecture du dossier met en évidence des problèmes de tolérance. Toutefois, dans cette pathologie les moyens de traitement alternatifs restent très limités, et les autres anticorps monoclonaux utilisés dans le traitement de la SEP présentent des effets immunodépresseurs beaucoup plus sévères que ceux qui sont rapportés dans l'étude. A titre d'exemple, aucun cas de leucoencéphalopathie multifocale progressive n'a été détecté chez les patients traités, alors même que cet effet indésirable était associé aux autres anticorps monoclonaux. En revanche, il remarque que le RCP ne mentionne pas de surveillance spécifique sur les néoplasmes. Il lui paraîtrait pertinent d'effectuer cet ajout.

Michel BIOR considère lui aussi que le taux de survenue des cancers constitue l'aspect le plus problématique du dossier, avec 18 cas recensés dans le groupe des patients traités par ocrélizumab. Cette incidence est élevée, notamment lorsqu'elle est comparée à celle observée avec l'interféron.

En l'absence d'éléments disponibles sur la durée pendant laquelle les patients ont été traités à l'ocrélizumab, la relation de causalité entre le traitement et la survenue d'un cancer s'avère difficile à établir, d'autant plus

que le laboratoire ne fournit pas d'éléments sur ce point. Il estime qu'avant de rendre un avis, il est nécessaire de disposer des fiches CIOMS des 18 cas de cancers.

Raphaël FAVORY souscrit entièrement ces propos, le risque associé au médicament paraissant très élevé au regard d'un bénéfice modeste en termes de qualité de vie.

Albert TRINH-DUC remarque d'ailleurs que les critères initiaux des patients inclus dans l'étude présentent une forte variabilité, le score EDSS à l'entrée dans l'étude étant compris entre 2 et 7. Or, le dossier fourni ne permet pas de savoir si un sous-groupe de patients pourrait être identifié comme ayant enregistré un bénéfice plus important au traitement, en fonction du score EDSS. Cette information aurait pourtant permis de savoir s'il serait plus pertinent d'introduire le traitement précocement, ou au contraire d'attendre que le handicap soit relativement avancé. Le bénéfice associé au médicament apparaissant comme mineur, avec des données de sécurité relativement alarmantes, il paraît en effet important de proposer le traitement aux patients susceptibles d'en bénéficier le plus, d'autant que d'après l'étude, après 120 semaines, la qualité de vie des patients ne semble pas améliorée. Il souhaite donc savoir si cette donnée supplémentaire est connue.

Catherine DEGUINES confirme que les études ont été menées en fonction du score EDSS initial. 70 % des patients présentaient un EDSS inférieur à 5,5, et 30 % présentaient un EDSS compris entre 5,5 et 6,5. Aucune différence de bénéfice n'a été constatée en fonction du score EDSS initial.

Jacques JOURDAN relève que les patients inclus dans l'étude présentaient des durées de maladie extrêmement variables. Certains patients accusaient donc déjà un déficit relativement important au moment de l'administration du traitement. Cette hétérogénéité de la population concernée complique l'analyse du niveau de restauration de l'état neurologique.

Driss BERDAI partage les interrogations et les réserves émises précédemment. Il déplore notamment l'absence d'impact du produit sur la qualité de vie des patients traités.

L'ocrelizumab étant un anticorps anti-CD20, comme le MabThera® (rituximab), Driss BERDAI s'interroge en outre sur une éventuelle utilisation hors AMM du MabThera® dans le traitement de la SEP PP.

Catherine DEGUINES confirme que quelques données sont disponibles à ce sujet.

Isma AZIBI souhaiterait que le principe d'une surveillance sur le risque de survenue de néoplasme soit acté.

Catherine DEGUINES explique que la procédure de demande d'AMM européenne est en cours. Catherine DEGUINES souligne toutefois que ce traitement a démontré des résultats inédits, et génère une très forte attente parmi les neurologues et les patients. La FDA a d'ailleurs accordé l'AMM sur la base de ces données. Enfin, l'Agence a reçu une quinzaine de demandes d'ATU nominatives.

Albert TRINH-DUC demande aux représentantes des associations de patients si elles ont pu échanger avec les associations concernées par cette pathologie sur ce dossier.

Nathalie TELLIER n'a pu contacter ces associations et reconnaît qu'il aurait été effectivement important de disposer de leur retour.

Hélène POLLARD indique que, dans ce type de dossiers, qui présentent des effets secondaires importants pour un bénéfice incertain, le fait de solliciter les associations de patients concernés permettrait d'éclairer la Commission dans son choix.

Albert TRINH-DUC considère lui aussi que, dès lors que des associations de patients se trouvent effectivement en attente de l'autorisation d'un médicament, il conviendrait qu'elles se manifestent auprès de leurs représentants au sein de la Commission.

Michel BIOR constate que la Commission ne dispose pas d'évaluation constructive sur les effets indésirables de l'ocrelizumab. Il ne lui semble pas envisageable d'engager une discussion avec les associations tant que les risques induits par l'administration du produit n'ont pas été clairement identifiés.

Raphaël FAVORY constate que les résultats de l'étude ne font ressortir aucune amélioration de la qualité de vie des patients. Or, indépendamment du témoignage des associations de patients, l'échelle de qualité de vie, qui est observée dans le cadre de l'étude, aurait dû enregistrer une amélioration.

Catherine DEGUINES rappelle cependant que cette échelle constitue un outil générique, utilisé pour toutes les pathologies, et pas uniquement pour celle concernée par l'étude.

Elle précise par ailleurs que des associations de patients qui l'ont interpellée ne l'ont pas fait directement, mais par l'intermédiaire des neurologues.

Un évaluateur de l'ANSM rappelle que la SEP PP ne bénéficie actuellement d'aucun traitement autorisé. Seule la biotine dispose d'une ATU et se trouve en cours d'évaluation auprès de l'EMA.

Catherine DEGUINES entend les inquiétudes formulées au regard des données de sécurité ressortant de l'étude. Elle rappelle cependant que l'ensemble des traitements actuellement proposés en réponse à la SEP-RR sont des immunosuppresseurs susceptibles d'induire des infections très graves ou des cancers. S'agissant de l'efficacité, elle confirme qu'aucun traitement n'existe actuellement pour la SEP PP. Cet état de fait explique la forte attente suscitée par ce traitement.

Un évaluateur de l'ANSM précise d'ailleurs que le rituximab, qui semble utilisé hors AMM pour soigner certains patients, présente aussi des effets indésirables graves

Catherine Deguines, Nathalie Richard, et les évaluateurs de l'ANSM quittent la séance.

Isma AZIBI relève que le médicament semble correspondre à l'ensemble des critères justifiant la délivrance d'une ATU de cohorte.

Albert TRINH-DUC objecte que l'efficacité du traitement n'est pas clairement établie.

Jacques JOURDAN insiste à nouveau sur l'hétérogénéité des patients inclus dans l'étude, qui ne permet pas de stratifier l'indication du médicament. Même s'il n'existe pas de traitement à ce jour, il rappelle qu'il faudrait disposer de davantage d'informations sur le lien entre l'exposition au produit et le développement de cancers.

Michel BLOUR indique qu'on dispose d'une dizaine d'années de recul sur l'utilisation du rituximab, ce qui n'est pas le cas de ce produit.

Hélène POLLARD demande s'il serait envisageable de surseoir au vote sur ce dossier, dans l'attente de la collecte d'informations supplémentaires.

Albert TRINH-DUC juge en tout cas capital que la décision de la Commission soit explicitement justifiée par la nécessité d'obtenir des données de sécurité plus précises, ainsi que des retours de la part des associations de patients.

Il est décidé de procéder au vote.

La Commission après en avoir délibéré, s'est exprimée par 7 voix contre et 2 abstentions sur la mise à disposition d'Ocrevus® 300 mg, solution à diluer pour perfusion (ocrelizumab) dans le cadre d'une ATU de cohorte dans le traitement des patients adultes atteints d'une sclérose en plaques primaire progressive.

Contre : Serge ANE, Driss BERDAI, Michel BLOUR, Raphaël FAVORY, Jacques JOURDAN, Hélène POLLARD, Nathalie TELLIER

Abstention : Isma AZIBI, Albert TRINH-DUC

3.1.4 ATUc Ursofalk (acide ursodésoxycholique) (Pour avis)

Nathalie DUMARCET indique que la demande d'ATU de cohorte d'Ursofalk® (acide ursodésoxycholique) en suspension buvable concerne le traitement des maladies hépatobiliaires chez l'enfant.

L'acide ursodésoxycholique (AUDC) est déjà autorisé en France dans le traitement des atteintes hépatobiliaires de l'enfant. Il n'est cependant disponible que sous la forme de gélules ou de comprimés. Le traitement des enfants nécessite donc l'importation d'Ursofalk en suspension buvable depuis l'Allemagne, et la délivrance d'ATU nominatives. Pour la première fois, un laboratoire s'engage dans une démarche de demande d'AMM du produit sous forme de suspension buvable, et propose donc, dans un premier temps, la mise en place d'une ATU de cohorte.

L'indication demandée est ainsi le traitement des maladies hépatobiliaires associées à la mucoviscidose chez les enfants âgés d'un mois à 18 ans, qui ne peuvent pas avaler de comprimés ou de gélules.

La pathologie se caractérise par une hépatomégalie et/ou une splénomégalie, une augmentation des transaminases et/ou des γ -GT et des atteintes à l'échographie hépatique. Elle intervient dans les premières

années de la vie, aucun nouveau cas adulte n'étant répertorié. Environ 2,5 patients pour 100 patients sont recensés chaque année. Le diagnostic de mucoviscidose est généralement posé durant le premier mois de la vie. Enfin, le traitement de référence est l'AUDC.

Ursofalk en suspension buvable dispose déjà d'une AMM nationale dans 19 Etats européens, ce qui explique l'absence de procédure européenne centralisée, ainsi que dans 14 pays tiers.

En France, l'acide ursodésoxycholique (AUDC) existe sous forme de comprimés et de gélules, à différents dosages. Le médicament le plus connu actuellement est URSOLVAN®, dont l'indication prévoit l'administration aux enfants atteints de maladies hépatobiliaires associées à la mucoviscidose, mais uniquement à partir de six ans, lorsque les enfants sont en mesure d'ingérer une gélule ou un comprimé. La demande d'AMM pour Ursofalk en solution buvable devrait intervenir en 2018. Des ATU nominatives sont délivrées depuis 2008, 1304 patients ont été traités dans ce cadre en 2016.

Des études de bioéquivalence entre la forme suspension buvable et la forme solide ont été apportées au dossier. Nathalie DUMARCET précise qu'il n'existe pas d'étude clinique de qualité permettant d'étayer cet usage, mais que ce dernier fait l'objet de très nombreuses recommandations :

- une conférence de consensus française sur la mucoviscidose s'est tenue en 2002 ;
- elle a été suivie, en 2005, d'une conférence de consensus européenne ;
- en 2006, la HAS a publié un PNDS sur la mucoviscidose, recommandant l'usage de l'AUDC ;
- la revue Cochrane a, en 2010, reconnu l'usage de ce médicament, même si elle précisait qu'il ne s'appuyait pas sur de bonnes études cliniques ;
- en 2012, une procédure européenne a conduit à une recommandation de l'usage de l'AUDC dans les troubles hépatobiliaires associés à la mucoviscidose.

L'utilisation du médicament se base donc exclusivement sur un usage bien établi, et sur la nécessité de pouvoir traiter plus facilement les enfants.

Nathalie DUMARCET ajoute que le produit est bien toléré.

La délivrance d'une ATU de cohorte permettrait en outre de rédiger une notice en français, ce qui n'est pas le cas actuellement.

Le médicament serait indiqué pour le traitement des maladies hépatobiliaires associées à la mucoviscidose chez les enfants âgés d'un mois à 18 ans.

- posologie recommandée: 20 mg/kg/jour en deux ou trois prises ;
- possibilité d'augmenter à 30 mg/kg/jour si nécessaire.

Le produit serait prescrit uniquement en milieu hospitalier, et ferait l'objet de rapports de synthèse adressés à l'ANSM tous les six mois. Une surveillance des enzymes hépatiques serait assurée toutes les 4 semaines pendant les trois premiers mois, puis tous les trois mois.

La Commission est donc invitée à se prononcer sur cette demande d'ATU de cohorte.

Jacques JOURDAN remarque que le dossier ne contient aucun élément relatif aux conséquences nutritionnelles du traitement chez l'enfant. Il songe par exemple à l'absorption des vitamines ou des minéraux.

Un évaluateur de l'ANSM admet qu'aucune étude n'a été réellement conduite sur le produit, le dossier repose sur l'usage bien établi. Elle convient que cette absence d'étude nuit au dossier.

Nathalie DUMARCET confirme que le rationnel de traitement est fondé sur l'atteinte hépatique.

Hélène POLLARD juge que la notice d'utilisation du produit est excessivement complexe, et rédigée de façon peu claire. Elle appelle donc à simplifier cette notice.

Isma AZIBI remarque d'ailleurs que le produit n'est actuellement fourni qu'avec un gobelet doseur, la seringue mentionnée dans la notice pour l'administration du médicament aux enfants de moins de 10kg n'étant pas fournie. Le produit présente donc un risque grave d'erreur d'administration pour les enfants les plus jeunes.

Michel BIOUR remarque d'ailleurs que le médicament sera destiné à des enfants qui sont par ailleurs soumis à plusieurs autres traitements antibiotiques, administrés à l'aide de pipettes différentes. Or, l'utilisation des pipettes chez l'enfant a déjà causé des problèmes par le passé.

L'évaluateur de l'ANSM explique que, si la demande d'ATU de cohorte porte sur le produit tel qu'il est utilisé actuellement, le laboratoire envisage de développer, pour la demande d'AMM, un dispositif d'administration plus abouti.

Albert TRINH-DUC demande si l'Agence a reçu, dans le cadre des ATU nominatives déjà délivrées, des retours relatifs à la complexité d'administration du produit.

Un évaluateur de l'ANSM répond par la négative.

S'agissant de l'indication du produit, elle précise que la spécialité considérée sera destinée à l'ensemble des enfants âgés entre un mois et six ans, ainsi qu'aux personnes âgées de plus de six ans qui ne seraient pas capables d'avaler des comprimés, qu'il s'agisse d'enfants ou d'adultes. La mention d'une limite d'âge de 18 ans ne semble donc présenter aucun intérêt.

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

Albert TRINH-DUC met au vote l'indication telle qu'amendée en séance.

La Commission après en avoir délibéré, s'est exprimée à l'unanimité pour la mise à disposition d'URSOFALK 250 mg/5 ml, suspension buvable (acide ursodésoxycholique) dans le cadre d'une ATU de cohorte dans le traitement des maladies hépato-biliaires associées à la mucoviscidose chez les enfants âgés de 1 mois à 6 ans ou chez les patients qui ne peuvent avaler des comprimés ou des gélules.

Pour : Serge ANE, Isma AZIBI, Driss BERDAI, Michel BIOUR, Raphaël FAVORY, Jacques JOURDAN, Hélène POLLARD, Nathalie TELLIER, Albert TRINH-DUC

3.1.5 ATUc Nusinersen (Pour information)

Nathalie RICHARD rejoint la séance.

Nathalie RICHARD rappelle qu'une ATU de cohorte a été accordée au nusinersen dans le traitement des amyotrophies spinales (SMA).

Ces maladies neuromusculaires se caractérisent par une faiblesse musculaire progressive due à la dégénérescence et à la perte des motoneurons antérieurs de la moelle épinière. Elles proviennent d'une mutation sur le chromosome 5q, qui entraîne une perte de la fonction du gène SMN1, et donc un déficit des protéines SMN, qui sont indispensables au bon fonctionnement des muscles.

On distingue plusieurs types de SMA, dont deux types infantiles, un type juvénile et un type adulte. Ces différentes variantes de la maladie présentent des différences considérables de pronostic, d'âge et de survie.

La SMA de type 1, qui constitue la forme la plus grave de la maladie, représente environ 35 % des cas. Elle présente une prévalence de 1/80 000 et débute dans les six premiers mois de la vie. Elle se caractérise par une faiblesse musculaire sévère, touchant d'abord la racine des membres avant de s'étendre aux extrémités. Cette pathologie touche des enfants en très bas âge, qui présentent des troubles de la succion et de la déglutition. Le pronostic associé à cette forme de la maladie est extrêmement réservé, les décès survenant généralement vers l'âge de deux ans, par insuffisance respiratoire dans la plupart des cas. Nathalie RICHARD cite cependant, à titre d'exception, un patient atteint de SMA de type 1 et âgé de seize ans. D'autres manifestations peuvent, dans certains cas, régresser ou se stabiliser.

La SMA de type 2 représente 40 % des cas. Elle présente une prévalence de 1/70 000 et débute entre 6 et 18 mois. Les enfants touchés parviennent difficilement à s'asseoir seuls, et la maladie empêche l'acquisition de la marche. Elle provoque également des scolioses et des fractures spontanées. L'expérience de vie associée à la pathologie s'avère en revanche beaucoup plus variable que pour la SMA de type 1. Un bon traitement de l'insuffisance respiratoire permet ainsi à la plupart des patients d'atteindre l'âge adulte, sans être toutefois capables de marcher seuls.

La SMA de type 3 constitue 8 % des cas. Elle présente un degré de gravité inférieur aux deux premiers types, et se déclare après l'acquisition de la marche. Les enfants éprouvent des difficultés à marcher ou courir, la faiblesse musculaire touchant les muscles des jambes et des hanches. La pathologie progresse lentement, et les enfants affichent habituellement une espérance de vie normale. Ils souffrent néanmoins fréquemment de scolioses et de problèmes respiratoires.

Enfin, la SMA de type 4 se manifeste après 30 ans. Elle entraîne une faiblesse musculaire moins invalidante que les autres formes de la maladie.

La pathologie ne fait pas l'objet d'un traitement à proprement parler, mais plutôt de prises en charge diverses, comme des kinésithérapies.

Le nusinersen permet d'augmenter la quantité de protéines SMN fonctionnelles. Ce médicament est autorisé aux États-Unis depuis 2016 dans le traitement de la SMA, chez l'enfant et l'adulte.

Le produit fait également l'objet d'une demande d'AMM centralisée à l'échelle européenne. Cette demande fait l'objet d'une procédure de traitement très accélérée, dont les trois tours se sont tenus entre janvier et avril 2017. Le médicament a reçu une opinion positive dans l'indication « traitement de l'amyotrophie spinale avec délétion 5 q », la notification de l'AMM est en attente.

L'ANSM a délivré, depuis le mois de septembre 2016, près de 90 ATU nominatives, destinées aux patients atteints de SMA de type 1 ou 2. Dans ce cadre, le médicament doit faire l'objet d'une prescription hospitalière, réservée aux spécialistes en neurologie ou aux pédiatres expérimentés dans le diagnostic et la prise en charge des patients atteints de SMA. L'Agence a également rédigé, en parallèle, un protocole d'utilisation thérapeutique (PUT), qui a également été relu et validé par trois associations de patients. Ce document pourra être actualisé dans le cadre de l'ATU de cohorte.

Un évaluateur de l'ANSM précise que l'ANSM réceptionne les fiches afin de pouvoir délivrer les ATU nominatives. Le laboratoire centralise l'ensemble de ces fiches pour réaliser un rapport de synthèse à six mois. Les effets indésirables sont pris en charge par un Centre régional de pharmacovigilance (CRPV). La conjonction de ces éléments permet à l'Agence d'évaluer le produit dans cette utilisation.

Albert TRINH-DUC en déduit que le PUT, même s'il a déjà été validé, pourrait faire l'objet d'une modification en fonction des résultats observés sur les premiers patients inclus dans les ATU nominatives. Il estimerait en effet intéressant que le PUT puisse être actualisé rétroactivement, surtout si l'effet du traitement sur les patients s'avère aussi spectaculaires dans le cadre des ATU nominatives que dans celui des essais cliniques.

L'évaluateur de l'ANSM indique que l'Agence devrait recevoir le premier rapport de synthèse en juillet. Un premier bilan du contenu de ces rapports de synthèse pourrait être présenté aux membres de la Commission.

Nathalie RICHARD confirme en tous les cas que les études menées sur le traitement font état de résultats spectaculaires. Elles ont d'ailleurs été arrêtées et l'ensemble des patients des études a pu avoir accès au traitement.

L'évaluateur de l'ANSM ajoute d'ailleurs que ces résultats expliquent l'accélération du calendrier d'évaluation de l'AMM, et donc de délivrance de l'ATU de cohorte.

Nathalie RICHARD précise que l'ATU de cohorte du nusinersen a été accordée le 12 mai 2017.

Albert TRINH-DUC s'enquiert du prix du nusinersen.

L'évaluateur de l'ANSM répond que ce prix n'est pour l'heure pas connu. Elle rappelle par ailleurs que l'Agence n'étant pas compétente sur les questions de prix. Elle signale simplement que le médicament est actuellement délivré gratuitement dans le cadre des ATU nominatives. Le laboratoire a décidé de maintenir cette gratuité dans le cadre de l'ATU de cohorte.

A titre d'information, elle indique qu'aux États-Unis, le produit est commercialisé à hauteur de 750 000 dollars pour la première année de traitement, et de 350 000 dollars pour les années suivantes.

L'évaluateur de l'ANSM signale enfin que, dans le cadre des protocoles d'ATU, l'avis du Centre de référence et de compétences est exigé avant de pouvoir inclure le patient, ce qui permet d'établir une cartographie précise des patients traités.

La prochaine réunion se tiendra le 6 juillet 2017.

En l'absence de questions diverses, le Président clôt la séance à 16 heures 10.

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

Albert TRINH-DUC