

Secrétariat des Commissions

Commission évaluation initiale du  
rapport entre les bénéfices et les  
risques des produits de santé N°22

---

Compte-rendu de la séance du 21 janvier 2016

---

## **PARTICIPANTS**

### **Membres de la Commission :**

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

### **Excusés :**

Christophe DUGUET  
Pierre-Yves HATRON

### **Directeur général de l'ANSM ou son représentant :**

Dominique MARTIN  
Cécile DELVAL, directrice de l'évaluation

### **Intervenants externes :**

### **Secrétariat de la Commission :**

Marie-Lise MIGUERES  
Magali RODDE  
Corinne CHARDAVOINE

**Participants de l'ANSM :**

Anne-Marie CALLENS, Direction des médicaments en neurologie, psychiatrie, antalgie, rhumatologie, pneumologie, ORL, ophtalmologie, stupéfiants

Pierre DEMOLIS, Directeur adjoint Direction scientifique et de la stratégie européenne

Cécile DOP, Direction des médicaments anti-infectieux, en hépato-gastroentérologie, en dermatologie, et des maladies métaboliques rares

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

Joëlle EL- KHOURY, Direction évaluation

Augusto FERNANDEZ, Direction des médicaments en neurologie, psychiatrie, antalgie, rhumatologie, pneumologie, ORL, ophtalmologie, stupéfiants

Françoise MANCEL, Direction de l'évaluation

Nathalie RICHARD, Directrice adjointe des médicaments en neurologie, psychiatrie, antalgie, rhumatologie, pneumologie, ORL, ophtalmologie, stupéfiants

Philippe ZAMIA, Direction de l'évaluation

**Prestataires :**

Holi WARIN, rédacteur société Ubiquis

Lisa BLIN, Films de l'Arche

Catherine ZOUMMEROFF, Films de l'Arche

## Ordre du jour réalisé

1.	APPROBATION DU COMPTE RENDU DE LA COMMISSION DU 26 NOVEMBRE 2015 .....	4
2.	ANNONCE DES CONFLITS D'INTERETS (INFORMATION) .....	4
3.	DOSSIERS THEMATIQUES : DEMANDES D'AUTORISATION TEMPORAIRE D'UTILISATION DE COHORTE (ATUC).....	6
3.1.	GALAFOLD migalastat (Avis).....	6
4.	RETOUR D'INFORMATION DES DOSSIERS EXAMINES PAR LE CHMP LORS DE LA REUNION DE DECEMBRE 2015 (INFORMATION) .....	4
5.	DOSSIERS THEMATIQUES : DEMANDES D'AUTORISATION TEMPORAIRE D'UTILISATION DE COHORTE (ATUC).....	ERREUR ! SIGNET NON DEFINI.
5.1.	BRIVIACT brivaracétam (pour information).....	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
5.1.	CERENDAY (biotine) (pour avis) .....	10
6.	POINT SUR LES ATUC ET RTU DISCUTEES EN COMMISSION DEPUIS MARS 2013 .....	14

*Le président ouvre la séance à 13 heures 10.*

En préambule, Willy ROZENBAUM présente ses meilleurs vœux aux membres de la Commission et rappelle que cette réunion clôt l'actuelle mandature. Il remercie les membres de la Commission pour l'ensemble de leurs contributions.

*Dominique MARTIN rejoint la séance.*

Dominique MARTIN tient à saluer les membres de la Commission dont la mandature s'achève. Elle est un point essentiel de la gouvernance générale de l'Etablissement, qui a évolué vers plus d'ouverture vis-à-vis des communautés scientifique, professionnelle et de la société. C'est un lieu de débats importants qui assure la transparence, levier essentiel pour l'administration de l'Agence.

*Dominique Martin engage un temps d'échange avec les membres de la Commission.*

## **1. Approbation du compte rendu de la commission du 26 novembre 2015**

*La Commission, après en avoir délibéré, approuve par 10 voix pour et 2 abstentions le compte-rendu de la séance de la Commission du 26 novembre 2015.*

*Pour : Nicolas ALBIN, Gwenaëlle ALLAIN-VEYRAC, Michel BLOUR, Jean-Benoît CHENIQUE, Christian FLAISSIER, Claire GUY, Hélène POLLARD, Willy ROZENBAUM, Martine TEBACHER-ALT, Stéphane TELLEZ*

*Abstentions : Isabelle DEBRIX, Albert TRINH-DUC*

## **2. Annonce des conflits d'intérêts (Information)**

Marie-Lise MIGUERES souligne qu'aucun conflit d'intérêts n'a été identifié concernant les dossiers inscrits à l'ordre du jour.

## **3. Retour d'information des dossiers examinés par le CHMP lors de la réunion de décembre 2015 (Information)**

Pierre DEMOLIS indique que le CHMP de décembre a évoqué en particulier Tagrisso®, Portrazza® et Neofordex®, qui ont tous donné lieu à une opinion positive.

- Tagrisso® (osimertinib)

L'indication demandée concerne le traitement du cancer du poumon surexprimant la mutation T790.

Peu de patients expriment d'emblée la mutation T790, en général cette mutation est un mécanisme de réponse qui apparaît par la tumeur sous la pression de l'anti-EGFR.

Deux essais non contrôlés ont permis d'observer une efficacité encourageante, avec 66 % de réponses (durée médiane : près de dix mois). Les réponses sont certes partielles mais ce type de résultats se constate rarement avec un traitement en chimiothérapie.

Compte tenu de ces résultats, le CHMP a décidé de ne pas exclure de l'indication les patients qui expriment d'emblée la mutation T790, même s'ils n'étaient pas inclus dans l'essai.

Une approbation conditionnelle a ainsi été donnée, sachant que des résultats sont attendus d'ici une année, grâce à un essai comparatif dont le niveau d'inclusion est élevé.

Le produit est éligible à l'évaluation accélérée, l'opinion a été prise par consensus du CHMP.

Pierre DEMOLIS présente les nouvelles procédures qui sont actuellement en discussion au niveau de l'EMA pour favoriser l'accès aux médicaments innovants. Lorsque le laboratoire demande une procédure d'évaluation accélérée, le CHMP se prononce sur l'enjeu de santé publique, le besoin médical, la faisabilité d'une évaluation accélérée. Cette procédure permet de gagner entre 1 mois et demi et 2 mois. Alors que le refus de l'évaluation accélérée n'est pas motivé par le fait que le produit est jugé mauvais, cette procédure n'est pas très attractive pour les laboratoires. Il a ainsi été décidé de communiquer sur cette procédure mais aussi sur la réforme de la procédure d'autorisation conditionnelle. Celle-ci a été mise en place par l'EMA pour mettre rapidement à disposition des produits dont le rapport bénéfice/risque est présumé favorable. Par ailleurs, des approbations conditionnelles pourraient être accordées pour des variations. En troisième lieu, des discussions sont en cours avec la Commission européenne pour les convaincre qu'un

produit ayant une approbation conditionnelle ne couvre pas un besoin médical avec certitude. Cela permettrait d'avoir plusieurs produits en approbation conditionnelle pour des indications rares, notamment pour avoir le choix entre produits ayant des effets indésirables différents ou pour pouvoir faire face aux problèmes d'approvisionnement.

Par ailleurs, l'*adaptive pathway*, expérimental, permettrait d'accompagner les firmes candidates se présentant à l'EMA à un stade précoce de développement. Elles seraient accompagnées vers une première indication par des avis scientifiques répétitifs et en leur offrant de rencontrer les organismes payeurs. Cela permettrait de gagner du temps pendant le développement mais aussi après l'approbation pour aborder rapidement les critères de remboursement et de prix. Eventuellement, les laboratoires prêts à élargir l'indication seraient également accompagnés.

Enfin, le processus PRIME consiste à proposer à des firmes au stade très précoce, dès la fin de la phase 1, de convaincre l'EMA de leur attribuer très rapidement un pays rapporteur qui contribuera aux avis scientifiques et restera le rapporteur du CHMP. Les avis scientifiques, le rapporteur et les payeurs seront conviés à chaque étape majeure du développement pour guider celui-ci le plus efficacement possible. Ce processus s'adresse surtout aux petites firmes qui n'ont pas l'expérience du développement.

Ces outils peuvent être actionnés simultanément.

- Portrazza®

Portrazza est un produit destiné à traiter le cancer du poumon épidermoïde EGFR+ en combinaison avec le platine et la gemcitabine.

Pour la première fois, une démonstration convaincante est apportée concernant la plus-value d'un EGFR inhibiteur. Le niveau de conviction apporté par l'essai est relativement modéré. L'opinion a toutefois été favorable, à une courte majorité, car l'effet est significatif sur la survie globale, critère d'efficacité qui est presque un critère de bénéfice/risque favorable.

- Neofordex® (dexaméthasone)

La forme à 40 mg de la dexaméthasone dans le myélome multiple est de moins en moins utilisée, au profit du 20 mg. Le laboratoire a ainsi proposé un comprimé de 40 mg sécable mais la qualité pharmaceutique du produit s'est avérée problématique, mettant en cause la stabilité de la deuxième moitié du comprimé coupé. Plusieurs solutions ont été étudiées. Le CHMP a finalement voté pour une option non défendue par le rapporteur. Le CHMP a proposé que Neofordex® 40 mg soit mis sur le marché avec un RCP expliquant qu'il peut être utilisé à 40 mg et à 20 mg mais dans ce dernier cas, en se débarrassant de la deuxième moitié du comprimé. Pierre DEMOLIS souligne le caractère très étonnant de cette solution. Une promesse du laboratoire de développer une forme à 20 mg dans les délais les plus rapides a été obtenue.

Albert TRINH-DUC fait remarquer que la forme sécable n'est généralement autorisée que lorsque la stabilité du deuxième morceau a été vérifiée. Il demande pour quelle raison la forme sécable a été autorisée.

Pierre DEMOLIS convient que la décision est surprenante. L'une des solutions était d'autoriser exclusivement le produit pour traiter à 40 mg. Cette option n'a pas été retenue.

Stéphane TELLEZ demande pour quelle raison la firme n'a pas développé des comprimés de 20 mg.

Pierre DEMOLIS explique que le laboratoire a déclaré avoir besoin d'un an et demi pour développer une forme stable à 20 mg.

Nicolas ALBIN demande si le test pour l'osimertinib a été validé sur biopsie tumorale ou sur biopsie liquide.

Pierre DEMOLIS précise qu'il ne revient pas au CHMP de valider les tests. Le RCP explique néanmoins quels tests peuvent être utilisés. Sous réserve de vérification, il pense que les biopsies liquides sont acceptées.

Nicolas ALBIN souligne que la réponse à ce sujet est capitale. Les données ont été faites sur la biopsie de tumeur. Il en déduit qu'un postulat est établi selon lequel la corrélation entre ce qui est trouvé *via* la biopsie liquide et la biopsie tumorale est suffisante pour permettre les deux techniques.

Pierre DEMOLIS confirme que ce pas a été franchi en termes d'avis scientifique. Il procédera à une vérification dans le RCP.

Après le départ de Pierre Demolis, Cécile DELVAL confirme que le RCP mentionne un recours possible aux biopsies liquides. Rien n'est dit concernant le test pour Portrazza®.

Un évaluateur de l'ANSM ajoute que la Commission avait déjà étudié le Tagrisso® en juillet 2015. Une ATUc qui a inclus 244 patients est en cours.

#### **4. Dossiers thématiques : demandes d'autorisation temporaire d'utilisation de cohorte (ATUc)**

##### **4.1. BRIVIACT (brivaracétam) (information)**

Un évaluateur de l'ANSM présente une demande d'ATUc pour un nouvel antiépileptique qui propose la prise en charge de patients atteints d'épilepsie partielle résistante. Le produit a obtenu un avis positif du CHMP en novembre 2015 dans le cadre d'une procédure européenne centralisée. La Commission européenne a formulé un avis favorable d'AMM le 14 janvier 2016.

L'indication revendiquée est le traitement en association des crises partielles avec ou sans généralisation secondaire chez les patients de 16 ans et plus, souffrant d'épilepsie partielle non contrôlée par d'autres antiépileptiques.

Le dossier compte trois études randomisées. Le nombre de répondants pour les trois doses (patients présentant une diminution égale ou supérieure à 50 % de la fréquence des crises) est statistiquement supérieur à celui du groupe placebo. Une diminution de la fréquence de crises hebdomadaires est également constatée dans le groupe traité.

L'efficacité est ainsi démontrée pour le traitement des épilepsies partielles ou réfractaires en association.

En termes de sécurité d'emploi, les événements indésirables (EI) les plus fréquemment observés sont des céphalées, fatigue, somnolence, sensations vertigineuses d'intensité légère à modérée. La somnolence et la fatigue sont les effets indésirables les plus fréquents et augmentent avec l'accroissement de la dose. Des EI graves, convulsions, état de mal épileptique et risques suicidaires sont également observés.

Le profil de tolérance est ainsi acceptable et comparable à celui d'autres antiépileptiques déjà sur le marché et ayant un mécanisme d'action similaire.

Le rapport bénéfice/risque est favorable, néanmoins de nombreux traitements existent dans la même indication. L'efficacité est en outre modeste par rapport aux autres antiépileptiques bénéficiant d'une AMM (en comparaison indirecte). De surcroît, aucune demande d'ATUc n'a été reçue. L'ATUc ne semble donc pas être justifiée.

##### **4.2. GALAFOLD® (migalastat)**

Nathalie DUMARCET indique que la maladie de Fabry est une maladie rare de surcharge lysosomale. Elle est liée à une mutation du gène GLA sur le chromosome X, entraînant une accumulation de Gb3 (globotriaosylceramide ou GL3). 800 mutations ont été identifiées. La maladie de Fabry tient à un déficit de l'activité de l'enzyme  $\alpha$ -galactosidase A. Le Gb3 s'accumule dans les lysosomes de plusieurs organes : le rein, le cœur, le système nerveux... La mortalité est précoce chez les hommes s'ils ne sont pas traités. L'incidence mondiale s'élève à environ 1/117 000 à 1/40 000.

Deux traitements sont actuellement disponibles sur le marché français. Ils ont obtenu une AMM en 2001. Replagal® et Fabrazyme® sont administrés par injection intraveineuse (IV). Les perfusions sont en effet relativement contraignantes pour les patients. Elles durent entre 40 minutes et 2 à 4 heures, et ce, toutes les deux semaines. Le produit proposé a pour intérêt d'être administré par voie orale.

Le mécanisme d'action du migalastat implique une molécule chaperon qui se fixe sur les formes mutantes de l' $\alpha$ -galactosidase A. Elle restaure l'activité de l'enzyme en augmentant sa stabilité. Seules certaines formes mutantes sont sensibles. On estime que 30 à 50 % des patients en sont porteurs.

Le dossier est en cours d'évaluation au niveau européen et aux Etats-Unis. Une demande d'ATU nominative a été adressée à l'Agence par un centre de référence.

Il est proposé d'accorder une ATU de cohorte (ATUc) à la posologie de une gélule un jour sur deux. Le mode de présentation est adapté à cette fréquence. La prescription sera réservée à l'hôpital avec validation par un centre de références. Un rapport de synthèse devra être soumis à l'ANSM tous les trois mois. Une surveillance rénale et cardiaque est particulièrement demandée. Tous les EI devront être déclarés au laboratoire.

L'ATUc concernerait les patients présentant un diagnostic de maladie de Fabry et porteurs d'une mutation GLA sensible au migalastat, lorsqu'il existe avec les enzymothérapies de substitution actuellement disponibles, une contre-indication, une intolérance, un manque d'efficacité, une impossibilité majeure à recevoir des injections intraveineuses bimensuelles, ou une inobservance avec échappement thérapeutique.

Martine TEBACHER ALT demande s'il n'y a pas une erreur de traduction à la deuxième ligne de la rubrique 4.4 (mise en garde spéciale et des précautions d'emploi), sachant que l'absence de baisse de la protéinurie est plutôt positive. A la rubrique 4.6 (grossesse), elle souligne qu'écrire : « *le recours à un moyen de contraception doit être discuté* » est trop vague. Il conviendrait de préciser cette recommandation pour aider le prescripteur et le patient.

Nathalie DUMARCET note d'étudier ce point.

Gwenaëlle ALLAIN-VEYRAC relève qu'il s'agit d'un traitement à vie pour lequel le recul le plus long est de neuf ans.

Hélène POLLARD souligne que seul un rapporteur du CHMP sur deux est favorable. Celui qui est défavorable estime que les populations n'ont pas été correctement sélectionnées.

Michel BIOUR évoque le passage d'une procédure accélérée à une procédure standard et pointe un problème d'efficacité. Par ailleurs, il s'interroge sur les mutations que ce produit peut traiter.

Nathalie DUMARCET précise que les mutations sensibles sont listées dans le RCP. Lors du diagnostic, la mutation est recherchée et transmise au laboratoire qui étudie l'efficacité du produit *in vitro*.

Albert TRINH-DUC s'enquiert de la différence entre procédure accélérée et mise à disposition précoce.

Un évaluateur de l'ANSM explique que la première relève de l'AMM tandis que la seconde est un système de mise à disposition compassionnel dans un Etat-Membre ou dans un autre pays. Le produit n'a pas été mis à disposition avant son AMM en dehors des essais cliniques.

Albert TRINH-DUC en déduit que l'ATU permettrait une mise à disposition précoce en France.

Nathalie DUMARCET ajoute que cela signifie également qu'il n'y a pas d'ATU nominative en France à ce jour. Une demande d'ATU nominative a été refusée car il s'agissait d'une demande de confort.

Hélène POLLARD fait observer que la qualité de vie des patients peut être grandement améliorée en remplaçant des administrations par voie intraveineuse tous les 15 jours par une gélule un jour sur deux.

Willy ROZENBAUM fait état d'un préjugé favorable pour les injections dans certaines circonstances. Le contexte importe.

Nathalie DUMARCET précise que l'indication du traitement en ATUc est limitée afin de privilégier le médicament qui a l'AMM dans le traitement de la pathologie. Elle rappelle que l'ATUc s'appuie sur une présomption d'efficacité, un rapport bénéfice/risque acceptable.

Albert TRINH-DUC note que le libellé de l'AMM sera différent. A ce jour, le produit est positionné en deuxième intention en cas d'échec ou en cas d'intolérance aux traitements qui ont l'AMM. Il suppose que l'essai comparatif avec le traitement en enzymothérapie est un essai de non-infériorité et en déduit que le produit est non-inférieur à l'enzymothérapie. Toutefois, avec ces essais, on ne peut pas dire que si l'enzymothérapie ne fonctionne pas, le migalastat serait efficace. Enfin, il ajoute qu'un article publié par un centre de référence précise que le dosage du GL3 n'est pas un indicateur fiable. Il s'interroge sur les raisons du choix de ce critère alors que le critère d'insuffisance rénale paraît cliniquement plus pertinent.

Nathalie DUMARCET confirme que le choix de ce critère principal n'est pas le plus pertinent. Elle indique néanmoins que l'Agence a considéré que le rapport bénéfice/risque pouvait être considéré comme favorable sur la base des résultats sur les atteintes cardiaques et rénales, critères secondaires de la seconde étude.

Par ailleurs, même en l'absence de manifestations symptomatologiques à 18 ans chez les hommes qui sont les plus concernés, il est recommandé d'entamer un traitement. Les patients inclus sont donc des hommes de plus de 18 ans symptomatiques ou pas et des femmes de plus de 18 ans symptomatiques.

Albert TRINH-DUC s'interroge ainsi sur le choix de populations pour lesquelles on ne sait pas si le traitement sera efficace si l'enzymothérapie n'a pas fonctionné. La comparaison vis-à-vis du placebo est également problématique. Il considère que les données transmises ne permettent pas de juger si le rapport bénéfice/risque du produit est favorable.

Cécile DELVAL rappelle qu'il ne s'agit pas de statuer sur l'AMM du produit. Au-delà du rapport bénéfice/risque, il faut tenir compte de l'environnement. Elle ajoute que la commission doit se prononcer sur la présomption d'efficacité en l'état actuel des connaissances disponibles, de la pathologie et du besoin médical non couvert.

Albert TRINH-DUC considère que les données cliniques fournies ne permettent pas de rendre un avis un tant soit peu fondé.

Cécile DELVAL réaffirme qu'il ne lui revient pas de déterminer le niveau d'évidence nécessaire. Cela étant, le contexte doit être pris en compte.

Albert TRINH-DUC précise le contexte. Il s'agit de patients dont l'espérance de vie est minorée de 10 ans, un délai de 15 ans entre les premiers symptômes et le diagnostic. Il s'interroge sur l'urgence réelle de la mise à disposition du médicament. Il estime que les questions sont trop nombreuses.

Par ailleurs, Pierre DEMOLIS assure comprendre l'objection d'Albert Trinh-Duc. Il n'y a pas de raison qu'un traitement de deuxième ligne, par voie orale avec la même pharmacodynamie qu'un premier traitement intraveineux, donne de meilleurs résultats. Malgré tout, le libellé explique que le migalstat est proposé en cas d'impossibilité majeure à recevoir d'injection intraveineuse ou pour ceux qui ne veulent plus de traitement par IV. Des traitements oraux relativement efficaces sont pertinents dans ce cadre. Peut-être le libellé peut-il être amendé en écrivant : «(...) lorsqu'il existe, (...) et un manque d'efficacité lié à un manque de tolérance ou une impossibilité à recevoir des injections. »

Cécile DELVAL se demande si en l'absence de preuve pour juger d'un rapport bénéfice/risque favorable, il ne serait pas possible de faire bénéficier de l'ATUc à la deuxième partie de la population de patients, c'est-à-dire ceux qui ne peuvent recevoir l'injection IV.

Albert TRINH-DUC demande si l'on fait perdre des chances à certains patients si l'on attend quelques mois supplémentaires pour avoir un complément d'information et l'octroi de l'AMM au niveau européen, et éventuellement positionner le médicament en première intention en alternative avec l'enzymothérapie.

Françoise MANCEL confirme que la perte de chance est problématique. Il n'y a probablement pas d'urgence vitale. En dehors de l'éventuelle ATUc cependant, dans l'hypothèse d'un avis favorable du CHMP, le produit ne sera mis à disposition dans le meilleur des cas que début 2017. Pour les patients dont l'injection doit être ralentie, les perfusions durent sept à dix heures tous les quinze jours. Françoise MANCEL n'est pas certaine qu'il soit légitime d'arrêter le traitement durant une année pour ces derniers.

Albert TRINH-DUC rappelle qu'il s'agit d'une maladie rare. Une ATU nominative (ATUn) ne peut-elle être maintenue eu égard au manque de données et de preuves ? Les patients qui ne supportent pas les IV ne sont pas si nombreux. Il n'est en outre pas évident que la prise de comprimé soit préférée à un traitement par IV tous les quinze jours.

Willy ROZENBAUM invite madame Pollard, qui représente les patients, à se prononcer.

Tout en formulant des réserves vis-à-vis du produit, Hélène POLLARD répète qu'il faut tenir compte de l'amélioration du confort du patient par rapport à des injections tous les quinze jours.

Michel BLOUR précise que la forme IV est *a priori* efficace puisqu'elle a une AMM. Le passage à la voie orale peut constituer une perte de chance pour le patient puisque l'efficacité de cette dernière est mal connue.

Hélène POLLARD pense que l'ATUn pourrait être conservée. A ce titre, elle estime ennuyeux que l'on refuse une ATUn parce que la demande est motivée par le confort.

Cécile DELVAL fait observer qu'il est compliqué de justifier un avis défavorable à une ATUc en étant favorable à une ATUn.

Albert TRINH-DUC fait remarquer que, connaissant l'existence de comprimés, des patients argueront d'une intolérance pour refuser de poursuivre les IV, pourtant efficaces. Dans ce contexte, l'expert défendra-t-il les injections parce qu'il n'est pas certain de l'efficacité des comprimés ?

Un évaluateur de l'ANSM indique ne pas voir la différence entre ATUn et ATUc. Dans le cadre d'une ATUn, une évaluation de chaque cas et une définition du besoin seront faites. Ces dernières peuvent aussi être réalisées dans le cadre d'une ATUc si les critères sont précisés dans l'indication et le protocole de demande d'accès au produit.

Albert TRINH-DUC objecte que l'ATUc officialise un rapport bénéfice/risque plutôt favorable.

L'évaluateur de l'ANSM fait valoir qu'en l'occurrence, le rapport bénéfice/risque est présumé favorable pour des patients qui n'ont pas d'alternative.

Isabelle DEBRIX signale que la voie orale n'est pas toujours un gage de qualité du fait des problèmes d'observance. En effet, toutes pathologies confondues, il a été montré que la moitié environ des patients n'est pas observante.

Nicolas ALBIN ne trouve pas étonnant que les données manquent dans un processus d'ATU. Il rappelle l'absence d'alternative. Par ailleurs, il souligne qu'il est rare d'avoir deux études dont l'une compare un produit à placebo et l'autre à un médicament actif. Le choix d'attribuer un placebo à l'un ou l'autre patient lui paraît éthiquement discutable.

Nathalie DUMARCET précise que dans l'étude comparative, l'enzymothérapie entamée a été poursuivie. Dans l'autre étude, les patients n'étaient pas symptomatiques. Il a été jugé que le délai de six mois avant de commencer le traitement actif ne représentait pas une perte de chance chez ces patients asymptomatiques.

Albert TRINH-DUC objecte qu'un traitement précoce après le diagnostic accroît les chances d'éviter la dégradation. Il ne faut pas attendre l'installation des symptômes pour traiter.

Nathalie DUMARCET confirme cela. Six mois de retard dans l'étude *versus* placebo étaient néanmoins considérés comme non préjudiciables. Par ailleurs, dans le cadre d'une présomption d'efficacité et si le recours à la voie orale est demandé par confort, le traitement d'AMM est plus raisonnable. En revanche, il est dommage de priver d'un nouveau produit les patients en échec, en contre-indication, intolérants et ayant des réactions d'hypersensibilité à l'enzymothérapie substitutive par IV. Un mécanisme d'action, *via* une molécule chaperon, est proposé. Il ne s'agit plus d'une enzyme de substitution. Des données montrent que la molécule a un intérêt clinique.

Elle souligne que la question est de déterminer si les patients qui ne peuvent plus avoir d'enzymothérapie substitutive peuvent avoir accès à un traitement dont le mécanisme d'action est différent.

Michel BLOUR rappelle que l'expression et l'évolution de la maladie diffèrent sensiblement d'un patient à l'autre. Aussi l'ATUc pourrait-elle peut-être concerner des patients évolutifs.

Willy ROZENBAUM se demande s'il est possible de reporter la décision après l'avis du CHMP.

Nathalie DUMARCET signale que si l'AMM était délivrée, aucune ATUc ne pourrait être décidée.

Willy ROZENBAUM souligne la complexité du dossier, l'évaluation n'est pas faite sur le critère principal. Cela étant, les risques sont faibles. Il demande si tous s'accordent concernant le sujet de la tolérance.

Michel BLOUR signale que le nombre de patients exposés et la durée d'exposition constituent autant d'autres limites. Il demande ensuite si ce produit peut être réservé aux formes sévères ou d'évolution rapide.

Un évaluateur de l'ANSM indique que ce sont les centres de référence qui seraient les plus aptes à évaluer chaque cas et à valider les éléments pour l'ATU.

Albert TRINH-DUC signale que la tolérance est déclarative et ne relève pas d'une affirmation d'expert.

Pierre DEMOLIS fait remarquer qu'il sera très difficile de savoir si la maladie sera très évolutive chez des patients qui ont déjà bénéficié un temps d'un traitement intraveineux qu'on peut espérer efficace.

Cécile DELVAL ajoute que le critère de sévérité peut être difficile à définir.

Nathalie DUMARCET pense que ce critère pourrait être fondé sur l'atteinte rénale et cardiaque.

Selon Albert TRINH-DUC, la discussion entre l'Agence et le centre de référence dans le cadre d'une ATUn ne restreint pas l'accès au produit et ne transmet pas le message selon lequel il faut que les patients aient rapidement ce médicament à disposition.

Nicolas ALBIN rappelle qu'il faut traiter tôt et qu'il n'y a pas d'alternative. Il craint d'induire une perte de chance pour les patients non traités. En outre, l'intervention prévue du centre de référence est sécurisante.

Albert TRINH-DUC s'étonne que les centres de référence n'aient pas souhaité davantage d'ATUn.

Nicolas ALBIN rappelle que l'Agence a toujours privilégié l'ATUc. Il répète que cette population n'a pas d'alternative et qu'elle doit être traitée.

Willy ROZENBAUM demande si les essais cliniques ont été réalisés en France.

L'évaluateur de l'ANSM répond par l'affirmative. Il était prévu d'inclure au maximum 8 patients en France dans deux centres. Une étude d'extension est ensuite prévue, dans laquelle les patients restent inclus jusqu'à la commercialisation.

Jean-Benoît CHENIQUE souligne que la maladie peut évoluer lentement, que des contre-indications aux IV existent et qu'il n'est pas éthique de laisser des patients sous placebo ni de laisser sans traitement ceux qui ne peuvent recevoir d'injections. Par ailleurs, il ne comprend pas que le libellé prescrive le produit en cas de manque d'efficacité puisqu'il n'y a pas de preuves d'efficacité dans une étude de non-infériorité. Selon lui, il ne faut pas laisser ces patients sans traitement.

Evocant l'effet cardiaque, Willy ROZENBAUM s'interroge sur la pertinence clinique de l'amélioration constatée. Toutefois, il ne souhaite pas approfondir ce dernier sujet. En tout état de cause, il ne perçoit pas de danger. Il invite la Commission à se prononcer concernant l'indication proposée, à moins que la Commission ne souhaite supprimer la notion de manque d'efficacité.

Jean-Benoît CHENIQUE se dit choqué du maintien de ce critère de manque d'efficacité dans le libellé.

*La Commission, après en avoir délibéré, s'est abstenue, par 5 abstentions, 4 voix pour et 3 voix contre, à la mise en place d'une ATU de cohorte pour Galafold® 123mg, gélule (migalastat) pour une utilisation chez les patients présentant un diagnostic de maladie de Fabry et porteurs de mutations GLA sensibles au migalastat, lorsqu'il existe, une contre-indication, une intolérance, un manque d'efficacité, une impossibilité majeure de recevoir des injections IV bimensuelles, ou une inobservance avec échappement thérapeutique des enzymothérapies de substitution actuellement disponibles.*

*Pour : Nicolas ALBIN, Gwenaëlle ALLAIN-VEYRAC, Christian FLAISSIER, Martine TEBACHER-ALT  
Contre : Jean-Benoît CHENIQUE, Isabelle DEBRIX, Claire GUY  
Abstentions : Michel BIOUR, Hélène POLLARD, Willy ROZENBAUM, Albert TRINH-DUC, Stéphane TELLEZ*

#### **4.3. CERENDAY (biotine) (avis)**

Un évaluateur de l'ANSM présente la demande d'ATUc pour la biotine, vitamine H. L'indication revendiquée est le traitement, chez les adultes, des formes progressives primaires ou secondaires de sclérose en plaques à la dose de 100 mg trois fois par jour.

La sclérose en plaques (SEP) est une maladie neurologique handicapante caractérisée par une destruction multifocale de la gaine de myéline du système nerveux central. Dans 85 % des cas, la maladie débute par une forme récurrente rémittente qui évolue par poussées. Dans 40 à 70 % des cas, le patient développe une forme secondairement progressive de la maladie, avec des symptômes cliniques progressant de manière continue avec ou non des poussées. Dans 5 % des cas, les patients présentent une aggravation progressive, sans poussées. Aucun médicament n'est indiqué dans les formes progressives.

Le mécanisme d'action invoqué par le laboratoire est l'activation de l'acetyl-CoA carboxylase (ACC) qui intervient dans la synthèse des lipides, de la myéline et qui augmente la production d'ATP via le cycle de Krebs. L'hypoxie neuronale serait ainsi évitée.

Deux études ont été soumises. Une étude pharmacocinétique chez huit volontaires sains, randomisée en quatre périodes, cross-over et qui a évalué la dose proportionnalité de la biotine, administrée à 100, 200 et

300 mg à jeun. L'étude montre que la biotine est bien absorbée, avec un pic plasmatique moyen d'environ 494,9 ng/mL en 1,25 à 1,50 heure. Par ailleurs, un faible effet de la nourriture sur la biodisponibilité de la biotine à la dose de 100 mg est constaté.

L'étude de phase 3 est une étude randomisée en double aveugle contrôlée *versus* placebo chez 154 patients atteints de SEP progressive (primaire et secondaire) avec paraparésie spastique et progression sur les deux dernières années. L'EDSS, outil de cotation clinique du handicap de 0 à 7, était située entre 4,5 et 7. L'EDSS examine les fonctions pyramidale, cérébelleuse, sensitive et du tronc cérébral. Le traitement a été administré à une dose de 300 mg/j en trois prises pendant douze mois. Durant la phase d'extension, tous les patients ont pris la biotine à 300 mg/jour en trois prises.

Le critère principal est le pourcentage de répondants (amélioration de l'EDSS à neuf mois et se maintenant à 12 mois) ou l'amélioration du TW25 (qui mesure la vitesse de marche sur 25 pieds, soit environ 7 mètres) d'au moins 25 % au neuvième et douzième mois. La comparaison est fondée sur les scores EDSS et TW25 obtenus lors des visites de sélection et de randomisation.

Les critères secondaires concernent le pourcentage de patients avec augmentation ou stabilité du score EDSS au 12<sup>ème</sup> mois ou au 24<sup>ème</sup> mois pour la période d'extension en ouvert. La dextérité au niveau supérieur est également explorée, ainsi que la qualité de vie et la fatigue.

Les groupes étaient assez homogènes, comprenant 51,5 % de femmes, de 50 ans d'âge moyen. Le nombre de cas de SEP secondairement progressives était plus élevé dans le groupe placebo que dans le groupe traité par biotine. La durée de la maladie se situait entre 14,8 et 17 ans. L'EDSS était assez élevé, d'environ 6. Des traitements concomitants existaient, par immuno-modulateurs ou immunosuppresseurs ou fampridine.

Un effet statistiquement significatif sur le critère principal a été constaté, avec 12,6 % de patients répondants dans le groupe biotine contre 0 pour le groupe placebo. Seuls quelques critères secondaires ont montré une différence en faveur du groupe biotine par rapport au placebo.

Les données de sécurité non cliniques montrent que la biotine pourrait être impliquée dans la régulation des gènes, dans la prolifération cellulaire et l'expression des oncogènes. Or le laboratoire n'a pas fourni de données de cancérogenèse. Un avis scientifique européen de 2013 avait pourtant demandé des données complémentaires ou d'en justifier l'absence. Le potentiel caractère cancérigène du produit ne peut donc être exclu à ce stade. Une question sera posée à la firme à ce sujet avant la décision finale.

S'agissant des données de sécurité, aucun EI n'a été constaté dans l'étude pharmacocinétique mais trois EI graves possiblement liés au traitement dans l'étude de phase 3 : poussée de SEP, éruption cutanée et hypoglycémie. Les trois EI ont conduit à l'arrêt du trai

L'évaluateur de l'ANSM répond que ce taux correspondait aux deux. Il reflète un habillage statistique permettant d'avoir un effectif relativement limité.

Albert TRINH-DUC affirme que ce procédé est dangereux : l'effectif est peu élevé, les groupes sont hétérogènes... L'analyse de sensibilité montre simplement que la qualité de vie est améliorée.

Concernant la mitoxantrone, Un évaluateur de l'ANSM indique qu'un arbitrage européen est en cours. Ce produit est indiqué uniquement dans les formes agressives de SEP en raison des risques cardiaques et hématologiques. La mitoxantrone ne serait indiquée qu'en dernière ligne pour les formes évoluant rapidement.

Nicolas ALBIN s'informe de la toxicité.

Michel BLOUR fait observer qu'il s'agit de vitamine H.

Willy ROZENBAUM signale que des vitamines peuvent avoir des EI chez le patient ou dans la descendance.

Un évaluateur de l'ANSM souligne l'importance de la cohorte de patients. Plus de 600 patients sont traités par la biotine dans le cadre de l'ATUn.

Willy ROZENBAUM demande si la biotine est déjà commercialisée.

L'évaluateur de l'ANSM répond que c'est le cas à 5 mg. En l'occurrence, il s'agit de 300 mg/jour.

Stéphane TELLEZ s'étonne de l'absence de réponses depuis deux ans concernant le caractère potentiellement cancérigène du traitement.

Nathalie RICHARD précise que la firme devra justifier l'absence d'étude à cet égard lors du dépôt d'une AMM.

Stéphane TELLEZ réitère sa surprise face à l'absence de réaction de la firme. Il déplore cette perte de temps.

Hélène POLLARD demande la date à laquelle les ATUn ont débuté.

Nathalie RICHARD pense qu'elles ont commencé quatre mois auparavant. Les premières demandes de renouvellement ont été reçues.

Michel BLOUR s'enquiert du statut du médicament : normal ou orphelin.

L'évaluateur de l'ANSM indique qu'initialement, tous les patients étaient traités dans le cadre d'une préparation hospitalière.

Albert TRINH-DUC relève que les patients sont nombreux. Il s'interroge sur le choix des patients. Peut-être les formes concernées étaient-elles trop graves pour ce traitement vitaminique.

Michel BLOUR fait savoir que 51 patients du groupe placebo sont sous immuno-modulateurs ou fampridine ; ils sont 84 dans le groupe biotine. 135 des 154 patients inclus sont sous immuno-modulateurs.

L'évaluateur de l'ANSM indique que les immuno-modulateurs sont indiqués pour traiter les poussées.

Un évaluateur de l'ANSM ajoute que le groupe placebo contenait une cinquantaine de sujets.

Michel BLOUR ajoute qu'ils recevaient tous un immuno-modulateur.

Willy ROZENBAUM ne comprend pas : une absence de traitement est soulignée ; or, les patients reçoivent un immuno-modulateur.

Un évaluateur de l'ANSM explique que les immuno-modulateurs ne traitent pas la maladie progressive mais sont indiqués dans les formes avec poussées.

Albert TRINH-DUC rappelle que les formes progressives ne comprennent pas de poussées.

L'évaluateur de l'ANSM maintient que des poussées peuvent se surajouter à des formes rémittentes.

Albert TRINH-DUC explique cela par le fait que ces formes basculent progressivement de la forme rémittente à progressive.

Un évaluateur de l'ANSM indique que les formes progressives primaires supposent une aggravation continue sans poussées *stricto sensu* (apparition de nouveaux signes ou aggravation d'un signe existant). Dans les formes secondairement progressives, les poussées peuvent apparaître plus rapprochées, avec une récupération de moins en moins complète à mesure de la progression de la maladie.

Albert TRINH-DUC rappelle que la question concernait le taux de patients sous immuno-modulateurs. Les formes progressives primitives ne sont pas traitées.

L'évaluateur de l'ANSM confirme qu'en principe, il n'y a pas de traitement pour la forme progressive primitive. Pour autant, cela ne signifie pas qu'elles ne sont pas traitées hors AMM.

Michel BLOUR signale que 40 % des patients du groupe biotine et plus de 50 % de ceux du groupe placebo étaient traités par fampridine, médicament qui augmente le périmètre de marche.

Un évaluateur de l'ANSM ne pense pas qu'un ajustement ait été opéré au regard du traitement par fampridine.

Willy ROZENBAUM rappelle l'indication : améliorer la capacité de marche des patients adultes atteints de sclérose en plaques et présentant un handicap à la marche EDSS de 4 à 7.

Albert TRINH-DUC ajoute que les cas du groupe placebo sont plus graves que du groupe biotine.

Nicolas ALBIN demande si le recours aux médicaments est plus élevé dans un groupe que dans un autre.

Michel BLOUR confirme qu'il est plus élevé dans le groupe placebo au sein duquel tous sont traités.

Nicolas ALBIN souligne que les incertitudes sont très nombreuses.

Michel BLOUR indique que le nombre de demandes d'ATUc (600) doit être considéré.

Un évaluateur de l'ANSM précise que 600 patients sont traités dans le cadre des ATU mais les demandes sont plus nombreuses, concernant d'autres indications notamment pour la névrite optique.

Michel BLOUR s'enquiert des publications.

Un évaluateur de l'ANSM explique que les résultats de l'essai clinique ont été présentés dans des congrès en France et lors du dernier congrès de l'American Academy of Neurology.. Les demandes sont d'ailleurs principalement justifiées par l'efficacité démontrée dans l'essai clinique présenté dans un congrès.

Nicolas ALBIN s'informe de la position de l'Agence concernant cette demande.

Nathalie RICHARD précise que les ATU autorisées sont très nombreuses. En attendant l'AMM, l'ATUc est envisageable. Cela étant, les questions posées en séance sont effectivement importantes.

Un évaluateur de l'ANSM rappelle que la maladie est très grave et que rien ne peut être donné au patient.

Stéphane TELLEZ demande les retours concernant les 600 personnes traitées. Il aimerait savoir si les demandes de renouvellement sont motivées par l'efficacité du traitement.

L'évaluateur de l'ANSM explique que la durée du traitement est trop courte pour avoir de tels retours de données d'efficacité.

Willy ROZENBAUM fait savoir que l'environnement psychologique des patients SEP est très particulier.

Albert TRINH-DUC ajoute que les patients sont généralement jeunes.

Willy ROZENBAUM déclare qu'eu égard au contexte émotionnel, la forte demande vis-à-vis de ce médicament est compréhensible. L'on peut également comprendre que la gestion de l'espoir soit fondée sur un médicament dont l'efficacité est modeste.

Albert TRINH-DUC rappelle que cette situation est fréquente. Des laboratoires réalisent des essais méthodologiquement critiquables, avec des calculs d'effectifs non opérants, des groupes hétérogènes et une efficacité non démontrée. L'on plaide néanmoins pour un accord du fait d'un contexte compassionnel. Albert TRINH-DUC affirme qu'accepter des études de ce type encouragera l'ensemble des laboratoires à continuer d'agir ainsi. Il estime qu'il faut obliger l'industrie à élever la qualité de leurs essais. Il souligne qu'il ne s'agit pas d'une pathologie rare. Il demande si l'essai a été soumis à l'Agence.

*Christian FLAISSIER quitte la séance à 16 heures 18.*

Un évaluateur de l'ANSM confirme qu'il a été soumis à l'Agence.

Willy ROZENBAUM précise sa précédente intervention. Son objectif était d'expliquer le nombre de demandes, et non de plaider pour l'autorisation. Effectivement, l'environnement émotionnel ne justifie pas un vote positif. Il s'interroge ensuite sur les conditions d'une éventuelle attribution d'ATUn. Le cas échéant, l'ATUc permettrait d'améliorer le suivi, d'avoir des données et de limiter les indications dans le cadre de l'ATUn. Enfin, les essais thérapeutiques pour cette pathologie sont complexes eu égard à son caractère polymorphe. Il est difficile d'homogénéiser le recrutement. En outre, le temps d'évolution est très variable d'un patient à l'autre.

Nathalie RICHARD précise que le produit présente tout de même une efficacité possible. Le risque est faible et il n'existe pas d'alternative. L'ATUc permettrait un meilleur suivi que dans le cadre d'ATUn.

Stéphane TELLEZ fait remarquer qu'il est difficile de critiquer la méthodologie du laboratoire si l'Agence a déjà donné son accord.

Nathalie RICHARD souligne que l'Agence évalue chaque ATUn.

*La Commission, après en avoir délibéré, s'est abstenue, par 8 abstentions, 1 voix pour et 2 voix contre, sur la mise en place d'une ATU de cohorte pour Cerenday® 100 mg, gélule (biotine) dans le traitement chez l'adulte des formes progressives primaire ou secondaire de sclérose en plaques.*

*Pour : Claire GUY*

*Contre : Nicolas ALBIN, Jean-Benoît CHENIQUE*

*Abstentions : Gwenaëlle ALLAIN-VEYRAC, Michel BIOUR, Isabelle DEBRIX, Hélène POLLARD, Willy ROZENBAUM, Martine TEBACHER-ALT, Albert TRINH-DUC, Stéphane TELLEZ.*

## **5. Point sur les ATUC et RTU discutées en commission depuis mars 2013**

*Des tableaux sont transmis en séance.*

Un évaluateur de l'ANSM indique que depuis la première séance de la commission en mars 2013, 52 médicaments nouveaux ont fait l'objet de demande d'ATUc pour 72 spécialités, ce qui témoigne du succès de la politique de l'Agence de privilégier celles-ci plutôt que les ATUn. 44 demandes d'avis ont été présentées à la Commission et 8 informations.

46 nouveaux médicaments ont été mis à disposition dans le cadre d'une ATUc, au 2/3 pour les quatre grandes classes : hématologie, cancérologie, neurologie et anti-infectieux. 16 ATUc sont en cours, dont une sera notifiée très prochainement. 33 produits ont eu des AMM. Aucune ATUc ne s'est vue refuser l'AMM.

Depuis mars 2013, 15 854 patients ont été traités dans le cadre de ces ATUc, principalement en infectiologie, cancérologie, gastro-entérologie (1200 à 1500 patients pour la rifaximine). 57 patients ont été traités pour des maladies métaboliques extrêmement rares.

Le processus des RTU est plus récent et continue d'évoluer.

17 RTU ont été présentées à la Commission, avec 15 avis favorables et 10 spécialités octroyées. 5 RTU sont en cours de finalisation. Un vote d'abstention a été constaté pour une vaccination chez les patients immunodéprimés, qui s'est soldé par une décision de ne pas faire de RTU, du fait de l'évolution permanente des recommandations du Haut Conseil de la Santé Publique (HCSP) d'une part, et l'absence de besoin spécifique d'encadrement des patients pour cette prescription hors AMM d'autre part. Un sursis à statuer a également été prononcé pour Berinert dans l'angioedème bradykinique secondaire aux IEC.

L'objectif est de privilégier les situations de hors AMM nécessitant une sécurisation de la prescription. Toutefois, tous les signalements hors AMM ne feront pas l'objet d'une RTU. Environ 160 situations hors AMM signalées à l'ANSM restent à analyser.

Isabelle DEBRIX s'enquiert du sort des protocoles temporaires thérapeutiques (PTT).

Cécile DELVAL ajoute qu'ils seront évalués pour les transposer ou non en RTU.

Isabelle DEBRIX s'informe du rôle de la Commission à cet égard.

Cécile DELVAL explique qu'une réflexion est en cours concernant les PTT. En l'absence d'inclusion, il n'est sans doute pas nécessaire que l'Agence se mobilise pour une RTU. Le cas échéant, le nombre d'inclusions est évalué au regard du potentiel d'inclusion. Le caractère prioritaire de la RTU est ensuite examiné pour chaque cas.

Nicolas ALBIN affirme que ce sujet est critique. L'AMM délivrée pour les immunothérapies il y a quelques semaines implique la fin des ATU qui ne permet plus d'extensions d'indication.

Nicolas ALBIN répond que l'époque où l'on utilisait des médicaments sans visibilité sur le remboursement est révolue.

Albert TRINH-DUC rappelle que Praxbind®, censé être extrêmement urgent, a bénéficié à deux patients.

Un évaluateur de l'ANSM confirme que ce nombre était de deux au 31 décembre 2015. Il convient d'en analyser l'évolution en janvier et en février 2016.

*Le Président clôt la séance à 16 heures 45.*

*La prochaine réunion se tiendra le 10 mars 2016.*

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

Willy ROZENBAUM