

Secrétariat des Commissions

**Commission évaluation initiale du
rapport entre les bénéfiques et les
risques des produits de santé N°13**

Compte-rendu de la commission du 13 novembre 2014

PARTICIPANTS

Membres de la Commission :

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

Excusés :

Isabelle DEBRIX
Martine TEBACHER ALT

Directeur général de l'ANSM ou son représentant :

Dominique MARTIN, Directeur général
Cécile DELVAL, directrice de l'évaluation

Secrétariat de la Commission :

David MORELLE
Magali RODDE
Corinne CHARDAVOINE

Participants de l'ANSM :

Nadia BAHMAD, Direction de l'évaluation
Khodor CHATILA, Direction des médicaments en neurologie, psychiatrie, antalgie, rhumatologie, pneumologie, ORL, ophtalmologie, stupéfiants
Catherine DEGUINES, Direction des médicaments en neurologie, psychiatrie, antalgie, rhumatologie, pneumologie, ORL, ophtalmologie, stupéfiants
Pierre DEMOLIS, Directeur adjoint de l'évaluation
Cécile DOP, Direction des médicaments anti-infectieux, en hépato-gastro-entérologie, en dermatologie et des maladies métaboliques rares

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

Mélodie LEPLAY, Direction des médicaments en neurologie, psychiatrie, antalgie, rhumatologie, pneumologie, ORL, ophtalmologie, stupéfiants
Annie LORENCE, Direction de l'évaluation
Françoise MANCEL, Direction de l'évaluation
Florence MONTANIER, Direction des affaires juridiques et réglementaires

Prestataires :

Maud DRAPIER, rédacteur société Ubiquis
Lisa BLIN, Films de l'Arche
Julien ROCTON, Films de l'Arche

Ordre du jour réalisé

1	INTRODUCTION DE DOMINIQUE MARTIN, DIRECTEUR GENERAL DE L'ANSM.....	4
2	APPROBATION DU COMPTE-RENDU DE LA COMMISSION DU 16 OCTOBRE 2014	7
3	POINT SUR LES ATU DE COHORTE DISCUTEES EN COMMISSION DEPUIS MARS 2013	7
4	DEMANDES D'AUTORISATION TEMPORAIRE D'UTILISATION DE COHORTE (ATU).....	12
	Cerdelga® (eliglustat)	12
5	RETOUR D'INFORMATIONS DES DOSSIERS EXAMINES PAR LE CHMP LORS DE LA REUNION D'OCTOBRE	
2014	15
6	RECOMMANDATIONS TEMPORAIRES D'UTILISATION DE MEDICAMENTS (RTU).....	17
	Circadin® (mélatonine).....	17

Le quorum est atteint avec 10 membres présents.

Le Président ouvre la séance à 13 heures 10.

1 Introduction de Dominique Martin, directeur général de l'ANSM

Willy ROZENBAUM accueille Dominique MARTIN, directeur général de l'ANSM.

Dominique MARTIN indique que son intervention vise à se présenter et à échanger avec les membres de la Commission. En tant que nouveau directeur général, il assure que l'organisation qui s'appuie sur les Commissions et d'autres instances de travail sera évidemment maintenue car ces éléments constitutifs de la gouvernance de l'Agence sont fondamentaux. L'ANSM y est très attachée, tant en termes de gouvernance stricte qu'en termes de transparence qui s'attache au fonctionnement des Commissions.

La loi de 2011 a rationalisé l'organisation de l'Agence en donnant notamment une place institutionnelle aux Commissions. La Commission d'évaluation initiale du rapport bénéfice/risque des produits de santé est essentielle et traite de sujets importants. Les ATU et des RTU sont en effet des sujets essentiels pour l'accès à l'innovation et sont souvent des sujets d'actualité. A titre d'exemple, il cite les dossiers à venir sur Avastin® dont la procédure est en cours et la question de l'utilisation de Truvada® en préexposition. Les enjeux existent en termes de rapport bénéfice/risque et s'inscrivent également dans un débat politique et sociétal plus large. Le temps de débat public sur ces questions est indispensable et entre totalement dans les orientations stratégiques de l'Agence, dont la transparence des processus de décision est un des axes stratégiques majeurs.

La population française reste encore très méfiante vis-à-vis des produits de santé et en est pourtant une grosse consommatrice. Il est nécessaire de faire évoluer ces caractéristiques françaises. L'arrivée de nouvelles thérapeutiques et de nouveaux modèles économiques auront des répercussions sur la question globale de la consommation des médicaments.

Michel BLOUR souhaite aborder la question du statut des experts. Une grande partie d'entre eux sont hospitalo-universitaires et ce statut d'expert n'est pas reconnu en tant que tel au même titre que celui d'enseignant ou de chercheur. Le précédent directeur général avait promis d'y réfléchir. Il reformule donc sa demande et souhaite que ce statut soit reconnu, car ce manque de clarté est une perte de chance en termes de carrière et de retraite.

Dominique MARTIN assure que l'Agence est parfaitement consciente de ce sujet. La loi de 2011 a opéré une internalisation de l'expertise, avec un recours subsidiaire et encadré à l'expertise externe. En réinternalisant l'expertise, l'Agence a fait le pari lourd d'assurer la montée en compétences de ses agents et de réexaminer en permanence le lien avec les experts externes. L'Agence a prévu d'identifier un certain nombre de projets lui permettant d'évoluer dans les années à venir, dont l'organisation de l'expertise interne versus l'expertise externe est un des sujets. L'Agence peut agir seule sur certains sujets (comme par exemple faciliter les démarches administratives des experts et prévenir les conflits d'intérêt), ne peut pas agir sur d'autres ou peut le faire mais pas de manière isolée (comme par exemple la reconnaissance et la rémunération, qui sont très encadrées). Elle mène une réflexion sur la possibilité d'accorder d'autres avantages, par exemple en termes d'évolution de carrière. La négociation est complexe et doit inclure les universités, les tutelles... Ce sujet a bien été identifié comme étant majeur, car l'Agence a clairement besoin d'expertise externe et de présence de scientifiques dans ses instances. L'ANSM doit trouver les voies d'une attractivité minimum. Le risque à moyen terme est élevé, car l'Agence ne peut pas prétendre à éclairer utilement sa décision par des avis scientifiques pertinents si elle ne se donne pas tous les moyens de les recueillir.

Christophe DUGUET rejoint la séance à 13 heures 23.

Willy ROZENBAUM confirme qu'il existe un réel problème de recrutement des experts externes, du fait des contraintes liées aux conflits et aux liens d'intérêt. Il suppose que le critère principal du choix des présents membres de la Commission a été l'absence de lien d'intérêt. L'Agence vient de lancer un appel à candidatures afin de recruter de nouveaux experts externes. Il a peu de succès lorsqu'il la relaye. La valorisation du statut d'expert ne passe pas nécessairement par la rémunération, cela peut-être par exemple la reconnaissance au même titre que les « titres et travaux ». De plus, si l'ANSM permettait aux experts de se faire financer des participations à des congrès, elle recevrait probablement davantage de candidatures. Aujourd'hui, c'est en effet l'industrie pharmaceutique qui permet aux scientifiques d'assister aux congrès.

Dominique MARTIN partage la nécessité de trouver des solutions alternatives et nouvelles mais insiste sur le fait que l'ANSM doit pour cela négocier avec d'autres institutions faisant appel à des experts. La proposition évoquée par Willy ROZENBAUM est l'une des possibilités examinées par l'ANSM. Cette valorisation se fera de manière progressive.

Christian FLAISSIER rejoint la séance à 13 heures 27.

Pierre-Yves HATRON suggère également d'examiner la question sous forme de valorisation de l'expertise par des points MERRI (ou MIGAC) dans les établissements hospitaliers, qui n'est pas prise en compte aujourd'hui.

Hélène POLLARD souhaite revenir sur la place des associations dans le travail de l'ANSM. Le précédent directeur général a tenu à ce que les associations de patients participent aux Commissions de l'ANSM, ce qui est très apprécié par ces dernières. Le collectif inter-associatif auquel elle appartient, le TRT5, a sollicité un rendez-vous avec l'ANSM afin de rappeler qu'en tant qu'experts associatifs dans différentes pathologies, les représentants des patients sont experts dans leur domaine. Ils estiment qu'ils seraient plus efficaces s'ils étaient sollicités dans des groupes de travail spécifiques plutôt que dans des Commissions généralistes. L'ANSM va ouvrir un appel à candidatures afin de recruter des experts intervenant dans des groupes de travail. Son collectif souhaiterait que plusieurs représentants associatifs puissent y participer.

Dominique MARTIN assure que la présence des représentants associatifs au sein des Commissions ne doit pas être minimisée. Cette Commission a une visibilité et une importance cruciales dans le fonctionnement de l'Agence. Il entend que les associations sont spécialisées mais rappelle que c'est là la mécanique de l'intérêt général. Chacun peut, en apportant sa compétence ou en la dépassant, amener des éléments intéressants à la prise de décision. Les associations sont rarement généralistes et se construisent sur une problématique particulière. Il note la demande formulée par Hélène POLLARD.

Cécile DELVAL ajoute que la place des associations de patients est importante pour avoir une vision généraliste du monde des associations de patients et non la vision d'experts dans le domaine.

Dominique MARTIN estime que cette évolution doit être conduite dans le temps, également au sein même du monde associatif. Le concept d'expertise du patient est nouveau et peut faire bouger les lignes. L'expertise du patient n'est pas substituable ou superposable à celle des scientifiques mais peut être utilisée en tant que telle dans les groupes de travail. Les associations sont des représentantes de la société civile.

Hélène POLLARD espère que son collectif aura prochainement l'occasion de le rencontrer.

Pierre-Yves HATRON revient sur les conflits d'intérêt. La transparence est nécessaire mais ne doit pas aller dans l'excès. Il sera ce jour exclu du débat relatif à un médicament et une pathologie qu'il connaît car le laboratoire finance deux nuits d'hébergement et un dîner organisés à l'occasion d'un séminaire annuel consacré à la formation des internes. Cela est-il réellement un conflit d'intérêt ? Il considère que le vrai conflit d'intérêt intervient lorsqu'un expert est consultant d'un laboratoire. Il estime qu'il est nécessaire d'apporter beaucoup de nuances à cette notion.

Nicolas ALBIN estime que l'élaboration d'une DPI commune à toutes les institutions est indispensable à l'amélioration du recrutement des experts. L'analyse des liens d'intérêt est très technique. Ce sont les liens d'intérêt majeurs qui excluent l'expert, comme par exemple le fait d'être investigateur-coordonateur d'un essai multicentrique. Une analyse fine des liens d'intérêt permettrait à de nombreux experts de pouvoir devenir membre d'une Commission, en étant exclus sur certains sujets. Par ailleurs, il estime qu'il est problématique que ce soit les industriels qui financent les déplacements et les participations aux congrès scientifiques. Il faut trouver d'autres solutions pour la formation médicale continue.

Willy ROZENBAUM le reconnaît mais s'interroge sur les moyens concrets de résoudre cette question.

Nicolas ALBIN explique qu'il est possible de financer ses déplacements et ses participations aux congrès. Sa participation à l'ASCO en 2015 lui coûtera 1 800 euros.

Willy ROZENBAUM convient qu'il fait de même, mais rappelle que cela n'est pas accessible à tous d'un point de vue financier.

Dominique MARTIN invite les membres de la Commission à ne pas confondre conflit et lien d'intérêt. Le sujet est celui de la prévention du risque de conflits d'intérêts. En France, il est difficile de raisonner en ignorant le passé récent. Dans une situation différente, la politique relative aux liens d'intérêt ne serait pas la même. L'ANSM doit rester stricte et transparente sur cette question.

Michel BIOUR, expert en pharmacovigilance, fait part du problème posé par le système informatique qui ne permet pas de faire des requêtes fiables. Il considère qu'il s'agit d'une priorité à traiter.

Dominique MARTIN annonce que dans le cadre de la réforme des vigilances, une réflexion globale sur les portails et les systèmes d'analyse des bases de données est lancée, dans laquelle s'inscrit cette problématique. Il partage l'avis de Michel BIOUR sur les insuffisances du système d'information de l'Agence.

Au cours des années passées, l'ANSM a manqué des étapes dans l'évolution de son système d'information et a essuyé des échecs, il présente aujourd'hui plusieurs années de retard. Ceci est valable sur l'ensemble des secteurs d'activités et dans le fonctionnement quotidien de l'Agence. Dans le cadre de la réorganisation de l'Agence, un schéma directeur des systèmes d'information a été mis en place, qui inclut ces évolutions et répond aux règles de l'art. Les systèmes d'information sont lourds à faire évoluer et nécessitent une forte période d'investissement de la part des métiers pour s'assurer de la bonne prise en compte des spécifications.

Willy ROZENBAUM estime que le rôle de la Commission manque de clarté pour ses membres. S'il est clair qu'elle travaille surtout sur l'accès précoce des médicaments à travers les nouveaux dispositifs d'ATU et de RTU, le mécanisme faisant que ces demandes lui parviennent ou non manque de transparence. Certaines demandes peuvent ne pas arriver jusqu'à la Commission. Initialement, la Commission devait statuer sur des modes de dispensation des médicaments, ce qui n'est plus le cas aujourd'hui. Même s'il ne s'agit pas d'un enjeu majeur de santé publique, il est d'importance.

Dominique MARTIN assure que des procédures existent tant pour les ATU que pour les RTU, mais connaissent parfois des interférences. Le passage des dossiers en Commission n'est pas obligatoire, celle-ci est saisie lorsque cela présente un intérêt. Les ATU et les RTU sont des dossiers dont le processus de décision nécessite un passage devant la Commission. Citant l'exemple d'Avastin®, la Commission en a déjà débattu mais en dehors du cadre d'une procédure normée. Début 2015, la Commission sera de nouveau saisie de ce dossier de RTU dans le cadre d'un processus classique. En effet, l'évolution législative a eu lieu et les conséquences réglementaires ont été tirées après consultation de l'Europe.

Willy ROZENBAUM précise que les critères conduisant à présenter ou non certains dossiers à la Commission ne sont pas toujours clairs. Par exemple, une association a formulé une demande de RTU pour Truvada® depuis plus d'un an, et cette demande n'a jamais été présentée à la Commission. Les USA ont accordé une AMM à ce produit depuis un an.

Dominique MARTIN explique qu'une fois que l'instruction complète du dossier est réalisée sur le plan scientifique, celui-ci est soumis pour avis à la Commission. Dans l'exemple cité par Willy ROZENBAUM, il suppose que l'Agence n'a pas trouvé pertinent d'intégrer le sujet dans le processus compte tenu des débats qui existaient encore au sein de la communauté scientifique et des essais cliniques en cours. L'ANSM a depuis considéré que le Truvada® devait intégrer un processus normal au vu des récentes avancées. Le groupe de travail pluridisciplinaire ne pourra pas être réuni avant janvier 2015 car l'ANSM est confrontée à de réels problèmes de liens d'intérêt, d'autant plus que le contexte est celui d'un monopole industriel et par ailleurs, les avis ne sont pas unanimes sur ce sujet, des débats préalables sont nécessaires au sein des structures consultées.

Willy ROZENBAUM ne nie pas la nécessité du débat. A titre personnel, il n'était pas favorable à l'attribution d'une RTU pour ce produit. La question est de savoir pour quelles raisons ceci n'a pas été discuté au sein de la Commission.

Dominique MARTIN estime que la Commission doit se prononcer à un moment donné de la procédure, avant la décision par l'ANSM. Ce qui est soumis à la Commission doit néanmoins avoir fait l'objet d'une instruction en amont et d'une évaluation scientifique.

Cécile DELVAL assure que toutes les ATU passent devant la Commission. La difficulté est de trouver le bon moment pour lui présenter le dossier, qui doit être suffisamment mature en termes de connaissances. Il est possible qu'un jour la Commission ait à se prononcer sur des essais cliniques à fort enjeu. Concernant les conditions de prescription et de délivrance (CPD), l'ANSM est systématiquement confrontée à un problème de calendrier dans la mesure où les CPD font partie de l'AMM. Un groupe de travail externe dédié aux CPD se réunit régulièrement par ailleurs, et le chaînage entre ce groupe et la Commission n'est pas toujours aisé. Enfin, concernant les modalités de programmation des RTU, avant de lancer l'évaluation de l'instruction, l'ANSM doit en premier lieu examiner la recevabilité de la demande. Dans le dossier Truvada®, il n'existe pas de prescription hors AMM bien établie, ce qui ne facilite pas la décision d'instruire une RTU pour ce produit. L'ANSM a attendu que sortent d'avantage de données pour lancer l'instruction.

Nicolas ALBIN confirme qu'il partageait cette inquiétude lors de la mise en place de la Commission quant aux dossiers présentés. Après un an de travail, il affirme que tous les dossiers relatifs à l'oncologie ont été examinés, avec des données parfois très précoces. La Commission dispose bien d'une vue exhaustive de toutes les nouveautés thérapeutiques dans ce domaine. Il regrette que la Commission ne soit pas sollicitée sur les essais thérapeutiques majeurs et innovants, alors que cela fait partie de ses missions.

Willy ROZENBAUM remercie les participants de ce moment d'échange.

Dominique MARTIN quitte la séance à 14 heures 00.

2 Approbation du compte-rendu de la Commission du 16 octobre 2014

Willy ROZENBAUM indique qu'un complément d'information a été ajouté à la demande de certains membres de la Commission sur les pneumopathies survenant avec l'administration de nivolumab. Il demande si cette information modifie la position de la Commission.

Claire GUY précise être à l'origine de la demande et avoir également demandé de modifier le compte-rendu de manière à avoir non pas un nombre de décès global mais un rapport entre le nombre de patients traités et le nombre de décès. Ainsi, on dénombre 6 décès par effet secondaire pulmonaire dus au produit sur 629 patients traités, soit 1 % des patients, ce qui n'est pas négligeable. Elle ne sait pas si ce complément d'information nécessite un nouvel avis de la Commission.

Willy ROZENBAUM ne note aucune autre remarque ou commentaire relatif à la version soumise à la Commission.

David MORELLE indique qu'il fera suivre les commentaires adressés ce jour par Martine TEBACHER-ALT.

Le compte rendu de la séance de la séance de la Commission d'évaluation initiale du rapport bénéfice/risque des produits de santé du 16 octobre 2014 incluant les remarques de Martine TEBACHER-ALT est approuvé à la majorité des votants, Christophe DUGUET et Hélène POLLARD s'abstenant du fait de leur absence lors de cette séance.

Pour : Nicolas ALBIN, Gwenaëlle ALLAIN-VEYRAC, Michel BLOUR, Jean-Benoît CHENIQUE, Christian FLAISSIER, Claire GUY, Pierre-Yves HATRON, Stéphane TELLEZ, Albert TRINH-DUC, Willy ROZENBAUM.

Abstentions : Christophe DUGUET, Hélène POLLARD.

3 Point sur les ATU de cohorte discutées en Commission depuis mars 2013

Un évaluateur de l'ANSM annonce qu'entre mars 2013 et septembre 2014, 30 dossiers ont été présentés, dont deux tiers concernent à parts égales 4 grands domaines thérapeutiques : hématologie, oncologie, neurologie et infectiologie. Cette répartition est superposable à celle des ATUc depuis 15 ans. Sur ces 30 dossiers, la Commission a émis 26 avis favorables et a refusé 4 dossiers qui ont fait l'objet d'un refus d'ATUc notifié aux laboratoires. Sur les 26 avis favorables, 2 ATUc sont encore en cours d'évaluation. Sur les 24 produits restants, 21 demandes d'AMM ont été formulées dont certaines ont déjà abouti. 8 ATUc ont en effet été arrêtées du fait de l'obtention d'une AMM et ont présenté une durée moyenne de 5,8 mois. Enfin, dans le cadre des 24 ATUc, 7 102 patients ont été traités.

Hématologie

✓ *Ibrutinib 140 mg, gélules*

Ce produit, inhibiteur de la tyrosine kinase utilisé dans la LLC et le lymphome du manteau, a obtenu son ATUc en mars 2014, qui s'arrêtera le 21 novembre suite à l'obtention de son AMM centralisée le 21 octobre 2014. 495 patients ont été traités dans le cadre de l'ATUc.

✓ *Idelalisib 100 et 150 mg, comprimé pelliculé*

Ce produit, utilisé dans la LLC et dans certains lymphomes non hodgkinien, a obtenu une ATUc en juin 2014 qui s'est arrêtée le 20 octobre suite à l'obtention de son AMM centralisée le 18 septembre 2014. 109 patients ont été traités dans le cadre de l'ATUc.

Albert TRINH-DUC demande si le nombre de patients traités dans les ATUc correspond au nombre de patients potentiellement concernés.

L'évaluateur de l'ANSM confirme qu'ils sont corroborés. Généralement, le nombre de patients attendu est calculé sur une année d'activité : le fait que la durée moyenne des ATUc soit de 5,8 mois biaise le calcul. Toutefois, les chiffres correspondent aux prévisions dans le cas des ATU qui ont duré un an. Il faut noter cependant que cette estimation est difficile car de nombreuses ATUc ont préalablement fait l'objet d'ATU nominatives et les chiffres se chevauchent.

✓ *Erwinase® (Crisantaspase) 10000 UI/flacon, poudre pour solution injectable*

Ce produit est commercialisé depuis de nombreuses années dans plusieurs pays européens et fait l'objet d'ATU depuis plus de 15 ans. Il a obtenu une ATUc fin juin 2014 et une demande d'AMM en cours d'évaluation. 98 patients ont été traités en 3 mois.

✓ *Mylotarg® (gemtuzumab ozogamicin) 5 mg, poudre pour solution pour perfusion*
L'ATUc n'a été notifiée qu'en septembre pour des problèmes d'évaluation pharmaceutique et n'a pas encore débutée.

✓ *Kyprolis® (carfilzomib) 60 mg, poudre pour solution injectable*
Le dossier est encore en cours d'instruction. La demande d'ATUc, dans la prise en charge du myélome, a été examinée en juillet et le laboratoire a fait un communiqué de presse en août présentant les résultats d'une étude en cours, selon lesquels le critère principal n'était pas atteint et la survie globale ne correspondait pas aux attentes. Le laboratoire a donc décidé de surseoir à son dépôt d'AMM centralisée. L'AMM accordée aux Etats-Unis est en cours de réévaluation. La mise en place de l'ATUc a été stoppée et le dossier sera à nouveau soumis à la Commission.

Nicolas ALBIN rappelle que la Commission avait majoritairement voté favorablement pour cette ATUc. *A posteriori*, il apparaît que ce vote n'était pas pertinent, dans la mesure où les études révèlent que le bénéfice est non seulement discutable mais que les effets secondaires sont importants. L'ANSM savait-elle que cette étude allait être publiée et le cas échéant pourquoi la demande d'ATUc a-t-elle été présentée à ce moment-là à la Commission ?

L'évaluateur de l'ANSM explique qu'il est très difficile de savoir à quel moment il convient de présenter un dossier à la Commission. Lorsque la demande d'ATUc est déposée par un laboratoire, l'ANSM se doit d'y répondre dans l'état où le dossier lui a été soumis. Lorsque l'ATUc a été présentée à la Commission, les publications étaient nombreuses et les demandes d'ATUc élevées avec une forte pression de la part des patients porteurs d'un myélome en échec thérapeutique. A ce contexte s'ajoutait l'existence d'une AMM aux USA. Elle rappelle que l'ATUc repose sur une présomption d'efficacité, contrairement à l'AMM qui repose sur des données solides permettant de statuer sur un rapport bénéfice/risque favorable. En juillet, au vu des données disponibles, la réponse était logiquement favorable. Si l'ATUc avait déjà débuté, le dossier aurait été resoumis en proposant par exemple d'abroger l'ATUc ou de stopper les initiations de traitement. Aujourd'hui si le laboratoire renonce à déposer une demande d'AMM en Europe, l'ATUc deviendra caduque.

✓ *Graspa® (L-Asparaginase encapsulée dans les érythrocytes) 100UI/kg, solution injectable*
La demande d'ATUc concernait la prise en charge de la leucémie aiguë lymphoblastique. Suite à l'avis défavorable de la Commission pour insuffisance de données, l'ATUc a été refusée en juin 2014.

Cancérologie

✓ *Pembrolizumab 50 mg, poudre pour solution pour perfusion*
Il s'agit d'une immunothérapie utilisée dans le mélanome métastatique. Une ATUc, a commencé en août 2014 et une AMM centralisée est en cours d'évaluation. 22 patients ont pu avoir accès au traitement en 2 semaines, population pas encore significative.

✓ *Olaparib 50 mg, gélule*
Il s'agit d'un produit utilisé dans le traitement du cancer de l'ovaire. L'ATUc a commencé en juillet et l'AMM centralisée est en cours d'évaluation. 6 patientes ont pu bénéficier du traitement en 1 mois.

Nicolas ALBIN rappelle que le vote avait tenu compte de l'avis français au CHMP en considérant qu'Olaparib apportait un bénéfice chez les patientes BRCA mutées (présentant une prédisposition familiale au cancer du sein) et dans une moindre mesure chez les patients BRCA non mutés. La Commission avait donc émis un avis favorable pour une ATU quel que soit le statut BRCA des patientes. Il semble finalement que l'ATU ait été accordée uniquement aux patientes BRCA mutées (germline et/ou intratumoral). Il demande si cette décision émane de l'industriel.

L'évaluateur de l'ANSM confirme que de longues discussions ont eu lieu avec le laboratoire sur l'indication élargie aux cancers BRCA non mutés. Selon le souhait de l'industriel, l'indication a été limitée aux cancers BRCA mutés et l'ANSM a demandé que le laboratoire dépose un essai clinique pour les patientes BRCA non mutées. Un communiqué de presse a été publié à cet effet sur le site de l'Agence. A ce jour, le laboratoire n'a pas demandé d'essai clinique.

✓ *Ceritinib 150 mg, gélule*
Il s'agit d'une thérapie ciblée dans le cancer du poumon non à petites cellules. L'ATUc a démarré fin septembre et une AMM centralisée est en cours d'évaluation. Aucun bilan chiffré n'est disponible.

✓ *Masican et Masiviera (masitinib) 100 et 200 mg, comprimé pelliculé*
Le premier concernait la prise en charge du GIST et le second le cancer du pancréas. Pour ces dossiers, l'Agence a suivi les avis défavorables de la Commission et a refusé les demandes d'ATUc du laboratoire.

Neurologie

- ✓ *Sirdalud® (tizanidine) 4 mg, comprimé sécable*

Ce produit fait l'objet d'ATUn depuis 20 ans. L'ATUc a été accordée en septembre 2013 et a débuté en mai 2014. 123 patients ont été inclus en 5 mois, conformément aux attentes.

- ✓ *Likozam® (clobazam) 1 mg/ml, suspension buvable*

Il s'agit de la forme pédiatrique d'un médicament antiépileptique connu. L'ATUc a été obtenue fin avril et une AMM est en cours d'évaluation. 20 patients ont été inclus en 5 mois.

- ✓ *Wakix® (pitolisant) 20 mg, comprimé quadrisécable*

Il s'agit d'un produit utilisé dans la narcolepsie avec ou sans cataplexie. Une ATUc a été accordée en juin mais n'a débuté que fin septembre du fait de problème de fabrication et de mise en place de l'ATUc. Son AMM centralisée est en cours d'évaluation.

- ✓ *Translarna®(ataluren), granulé pour solution buvable*

Une ATUc, pour le traitement de la dystrophie de Duchenne, a commencé en juillet et son AMM centralisée a été notifiée fin juillet. L'arrêt de l'ATUc est prévu en décembre. L'AMM centralisée exige avant la commercialisation effective dans tous les pays européens la mise en place d'un registre, qui prend un certain temps au laboratoire. Au cours des trois premiers mois, 9 patients ont été inclus dans l'ATUc.

- ✓ *Alcover Solid (gammahydroxybutyrate de sodium)*

L'ATUc, demandée pour le sevrage alcoolique et la prévention des rechutes, a été refusée pour insuffisance de données.

Anti-infectieux

- ✓ *TMC 207 (bédaquiline) 100 mg, comprimé*

L'ATUc a été obtenue en février 2014 et l'AMM centralisée en mars 2014. L'AMM avait été déposée pour des produits conditionnés pour 6 mois de traitement. L'Europe a accordé une AMM mais avec une délivrance de conditionnement non adaptée en France. L'ATUc a été mise en place dans l'attente d'un nouveau conditionnement permettant une dispensation mensuelle. 58 patients ont été inclus en 6 mois.

Ces derniers mois, l'innovation thérapeutique a été très marquée dans le domaine du traitement de l'hépatite C :

- ✓ *Sofosbuvir 400 mg, comprimé*

L'ATUc a été accordée fin septembre 2013 et a été arrêtée fin janvier. L'AMM centralisée a été accordée mi-janvier 2014. 306 patients ont été inclus.

- ✓ *Simeprevir 150 mg, gélule*

L'ATUc a été accordée en novembre 2013 et a été arrêtée début juin 2014. L'AMM centralisée a été accordée mi-mai 2014. 240 patients ont été inclus.

- ✓ *Daclatasvir 30 et 60 mg comprimés pelliculés*

L'ATUc a été accordée en mars 2014 et a été arrêtée fin octobre 2014. L'AMM centralisée a été accordée fin août 2014. 3 660 patients ont été inclus.

- ✓ *Ledipasvir / Sofosbuvir 90 mg/400 mg, comprimé pelliculé*

Ce produit est en cours d'évaluation. Il a reçu des avis favorables des différents Comités et Commissions. Au-delà de l'évaluation, le contexte économique est également à prendre en considération. A ce jour, l'ATUc de cette association n'est toujours pas notifiée mais ce délai n'est pas inhérent au dossier scientifique.

Hélène POLLARD demande si la rumeur selon laquelle l'AMM serait accordée depuis le 12 novembre 2014 est vraie.

Willy ROZENBAUM confirme que l'AMM a bien été accordée la veille.

L'évaluateur de l'ANSM indique qu'à ce jour, l'AMM centralisée ne figurait pas encore sur le site de la Commission européenne. Le CHMP a remis un avis favorable fin septembre. L'AMM est attendue fin novembre. Dès que l'AMM sera notifiée par la Commission européenne, l'ATUc ne pourra plus exister.

Hélène POLLARD demande si entre temps des ATUn pourront être accordées.

L'évaluateur de l'ANSM répond négativement, dans la mesure où une ATU est une dérogation à une AMM. Dès que celle-ci existe, l'ATU n'a plus de raison d'être.

Hélène POLLARD suppose que la discussion relative au prix du médicament sera longue et demande dans combien de temps le produit sera effectivement disponible pour les patients.

L'évaluateur de l'ANSM répond ne pas être compétente pour y répondre.

Willy ROZENBAUM rappelle qu'une ATU est généralement accordée en l'absence d'alternative thérapeutique. Le sofosbuvir et le daclatasvir couvrant globalement la même indication, une alternative thérapeutique existait donc en ATU. Le bénéfice de ce produit, qui apporte 95 % de guérison, n'est plus à discuter. Le blocage ne se situe pas au niveau de l'ANSM, mais porte sur le prix élevé de cette association. Il ne sait pas si les autorités ont bien perçu que ce produit allait non pas s'ajouter mais remplacer d'autres associations. On ne peut pas parler de perte de chance dans la mesure où il existe des alternatives.

Hélène POLLARD note que l'AMM est imminente et en déduit que l'accès à ce médicament ne sera donné que dans plusieurs mois, dans la mesure où ni ATUc ni ATUn ne sont désormais possibles. Des échecs ont été rapportés avec sofosbuvir et daclatasvir : ces molécules ne sont pas aussi prometteuses que ne le laissaient espérer les essais cliniques. Les innovations thérapeutiques sont donc nécessaires.

Willy ROZENBAUM ajoute que la question se posera de nouveau pour les molécules pour lesquelles une demande d'AMM a été récemment déposée auprès de l'Agence européenne des médicaments.

Christophe DUGUET note que la décision n'a pas été prise depuis juillet pour des raisons économiques. Il regrette que la Commission n'ait pas été informée du non lancement de l'ATU, autant de mois après la remise de son avis favorable. Ce manque de transparence est préjudiciable à la crédibilité du travail de la Commission.

Willy ROZENBAUM rappelle le caractère uniquement consultatif de la Commission.

Christophe DUGUET en convient mais estime que cela ne l'empêche pas d'être informée.

Hélène POLLARD ajoute que cela est d'autant plus nécessaire au vu des rumeurs de blocage.

Nicolas ALBIN confirme l'existence d'un problème pour ce produit en particulier mais ne partage pas la notion de blocage en innovation thérapeutique. En cancérologie, les praticiens ont la possibilité d'un accès rapide et précoce à la majorité des médicaments anticancéreux via le processus des ATU.

L'évaluateur de l'ANSM rappelle que 3 660 patients atteints d'hépatite C ont pu accéder aux nouvelles thérapeutiques via le daclatasvir et l'association daclatasvir/sofosbuvir. Il s'agit d'un accès précoce, large, encadré et équitable sur tout le territoire, plus de 8 mois avant l'AMM.

Willy ROZENBAUM confirme que c'est essentiellement le prix qui est discuté et non le bénéfice spectaculaire de ces traitements, grâce auxquels il témoigne que plusieurs de ses patients ont été désinscrits des programmes de greffes ! Il convient qu'il existe quelques échecs avec le daclatasvir, mais qui restent rares.

Albert TRINH-DUC demande qui analyse les données des 3 660 patients et comment. Il serait intéressant de savoir si les indications sont respectées.

L'évaluateur de l'ANSM rappelle qu'un protocole est mis en place pour toute ATUc, avec des fiches de suivi. A une échéance fixée par l'Agence, le laboratoire doit adresser un rapport de synthèse à l'Agence et à un CRPV chargé du suivi national de l'ATU. A la suite de ce rapport de synthèse, un résumé est envoyé aux prescripteurs et diffusé sur le site de l'Agence. Ensuite, le rapport final réalisé à la fin de l'ATU fournit une analyse globale de l'ATUc. Elle propose de réaliser un retour sur les données collectées au cours de cette ATUc. En parallèle, l'essai clinique non interventionnel CUPILT est réalisé.

Willy ROZENBAUM confirme qu'il vient d'être communiqué lors du congrès international de l'AASLD et concerne 23 patients. Il mentionne également la cohorte de l'ANRS, qui compte un grand nombre de patients.

Hélène POLLARD souligne l'intérêt de CUPILT dans la mesure où elle concerne des patients sous sofosbuvir et daclatasvir transplantés récidivistes.

Ophthalmologie

Il y a eu trois ATUc en ophtalmologie ces derniers mois, alors qu'en règle générale, il y en a très peu dans ce domaine thérapeutique.

✓ *Cystadrops® (cystéamine) 0,55 % collyre en solution*

Il est prévu pour une administration en collyre pour le traitement de la cystinose. Une ATUc a démarré en septembre 2013 et l'AMM centralisée est en cours d'évaluation. 102 patients ont été inclus en 12 mois.

- ✓ *Ikervis® (ciclosporine) 1mg/ml, collyre en émulsion*

Une ATUc a été accordée pour le traitement des kérato-conjonctivites sèches graves, en décembre 2013. L'AMM centralisée est cours d'évaluation. 862 patients ont été inclus en 9,5 mois.

- ✓ *Raxone® (idébénone) 150 mg, comprimé*

Une ATUc a été accordée en février 2014 dans le traitement de la maladie de Leber. L'AMM centralisée est cours d'évaluation. 72 patients ont été inclus en 8 mois.

Maladie métabolique rare

- ✓ *Vimizim® 1 mg/ml, solution à diluer pour perfusion*

Une ATUc a été accordée en novembre 2013 pour la prise en charge de la maladie de Morquio. L'AMM centralisée a été accordée en avril 2014 et l'ATUc a été arrêtée en juillet 2014. 18 patients ont été inclus en 7 mois. Il s'agit d'un médicament orphelin.

- ✓ *Cholbam® 50 et 250 mg, gélule (acide cholique)*

Une ATUc a été accordée en décembre 2013 et l'AMM centralisée en avril 2014. L'ATUc est encore en cours du fait de la modification de sites de fabrication, elle a inclus 16 patients en 9 mois. Il s'agit d'un médicament orphelin.

Gastro-entérologie

- ✓ *Entyvio® 300 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion (vedolizumab)*

Une ATUc a été accordée en mai 2014 dans la prise en charge des patients atteints de rectocolite hémorragique ou de maladie de Crohn en échec des traitements disponibles. L'AMM centralisée a été accordée en mai 2014 et l'ATUc a été arrêtée en septembre 2014. Elle a inclus 154 patients en 4,5 mois.

- ✓ *Refero® 550 mg, comprimé pelliculé (rifaximine)*

Une ATUc a été accordée en juillet 2014 dans la prévention des rechutes d'encéphalopathies hépatiques. La demande d'AMM est en cours d'évaluation. 605 patients ont été traités en 3 mois.

Endocrinologie

- ✓ *Ketoconazole HRA PHARMA 200 mg, comprimé*

Ce produit est connu depuis de nombreuses années. L'AMM (Nizoral®) avec une indication antifongique a été abrogée pour des raisons d'hépatotoxicité. Or ce médicament était également utilisé « hors AMM » dans le traitement de la maladie de Cushing. Cet usage était connu mais le besoin a été mal évalué. Les patients ont bénéficié d'ATUn le temps qu'un laboratoire accepte de reprendre le produit. HRA Pharma a repris le kétoconazole en avril 2014 en obtenant une ATUc et s'est engagé à aller vers l'AMM. Le CHMP a émis un avis favorable en septembre 2014 et une AMM centralisée est attendue fin novembre. 130 patients ont été inclus en 3 mois.

Cette liste offre un éventail des différentes situations dans lesquelles les ATUc sont demandées ou données, qu'il s'agisse de grandes innovations thérapeutiques ou d'anciens produits bien connus, utilisés via des ATUn depuis de nombreuses années et qui obtiennent enfin une ATUc puis une AMM. Elle remercie la Commission de son aide au cours de toutes ces évaluations.

Christophe DUGUET souhaiterait avoir une vision globale du rythme des demandes d'ATU avant la période de 18 mois évoquée et demande un point de situation des ATUn au cours de cette même période.

L'évaluateur de l'ANSM explique que des ATUn existent pour environ 200 produits et que ce chiffre est stable depuis 20 ans. Le nombre d'ATUc notifiées, qui concernent notamment un certain nombre d'anciens produits qui étaient en ATUn, a augmenté. Il est encore trop tôt pour enregistrer une diminution nette du nombre d'ATUn, mais il est probable qu'il diminue d'environ 30 % d'ici quelques mois. L'objectif que s'est fixé l'Agence était une diminution de 40 % du nombre d'ATUn. La baisse ne sera pas aussi intense en nombre de produits (une quinzaine), mais les produits qui disparaîtront des ATUn sont ceux qui représentent actuellement le plus grand nombre d'ATUn. Il restera toujours des ATUn pour répondre aux besoins spécifiques de certains patients (allergies à un excipient...). L'augmentation des ATUc est liée d'une part à la politique incitative de l'Agence auprès des laboratoires et également à la loi de Finance de la Sécurité sociale, selon laquelle les nouveaux patients ne sont plus pris en charge si un produit qui obtient une AMM n'est pas en ATUc.

Cécile DELVAL ajoute que l'ANSM présentera prochainement un bilan complet à la Commission.

Annnonce des conflits d'intérêts

David MORELLE annonce un conflit d'intérêt sur le dossier Cerdelga® concernant Pierre-Yves HATRON. Ce dernier est en effet Président de l'Association pour la Recherche et la Formation de Médecine Interne, qui reçoit un financement du laboratoire Genzyme. Pierre-Yves HATRON devra en conséquence sortir de la salle lors de l'examen du dossier.

Pierre-Yves HATRON quitte la séance à 14 heures 55.

4 Demandes d'autorisation temporaire d'utilisation de cohorte (ATU)

Cerdelga® (eliglustat)

Nathalie DUMARCET présente la demande d'ATUc du Cerdelga® dans le traitement de la maladie de Gaucher, maladie de surcharge lysosomale liée à un déficit en glucocérébrosidase entraînant une accumulation de glucosylcéramide. Elle se traduit par des atteintes osseuses, des atteintes hématologiques, une hépatomégalie et une splénomégalie. Il s'agit d'une maladie génétique rare avec une prévalence de 1/100 000. Actuellement, trois traitements existent en France : Cerezyme® et VPRIV, enzymothérapie de remplacement par intraveineuse toutes les deux semaines et Zavesca®, qui bloque la production de glucosylcéramide administré *per os* 3 fois par semaine. Ce médicament empêche la fabrication du glucosylcéramide, il est indiqué en deuxième ligne pour les maladies de Gaucher d'intensité légère à modérée lorsque l'enzymothérapie de remplacement ne convient pas.

Cerdelga® possède déjà d'une AMM aux Etats-Unis dans l'indication de la maladie de Gaucher, en distinguant les métaboliseurs rapides, intermédiaires et lents pour le cytochrome 2D6. Cerdelga®, administré *per os*, a le statut de médicament orphelin. Il est actuellement en cours d'évaluation dans le cadre d'une AMM centralisée. 3 demandes d'ATU sont en cours d'évaluation en France.

Le dossier clinique repose essentiellement sur une étude de Phase II en ouvert (26 patients), sur l'étude Engage de Phase III randomisée en double aveugle (20 patients dans le groupe placebo et 20 patients dans le groupe traités) et sur l'étude Encore de Phase III Cerdelga (*per os*) *versus* Cerezyme® (voie intraveineuse) en ouvert incluant 159 patients. Enfin, une étude en cours compare en double aveugle une prise *versus* deux prises par jour.

Dans l'étude Engage, les patients recevaient pendant les 4 premières semaines 50 mg deux fois par jour. Un ajustement posologique pouvait intervenir en fonction des concentrations plasmatiques du produit. L'étude a duré 39 semaines. Le critère principal d'évaluation était l'évolution du volume de la rate (splénomégalie) et les critères secondaires le volume hépatique, les plaquettes et l'hémoglobine. 75 % des patients du groupe Cerdelga® ont présenté une réduction significative du volume de la rate (de plus de 20 %), contre 5 % dans le groupe placebo. La différence entre les deux groupes est de 30 %. On relève également une diminution du taux d'hémoglobine et des plaquettes dans le groupe placebo et une augmentation dans le groupe Cerdelga®.

L'étude Encore s'adressait aux patients déjà équilibrés par une enzymothérapie de substitution. Les patients randomisés dans le groupe Cerezyme® ont poursuivi leur traitement, ceux qui sont passés à Cerdelga® ont commencé un traitement à 50 mg deux fois par jour, avec une possible augmentation des doses à 100 ou 150 mg deux fois par jour en fonction des concentrations plasmatiques. L'étude a duré un an, elle a inclus 160 patients, avec 106 patients inclus dans le groupe Cerdelga® et 54 dans le groupe Cerezyme®. Le critère d'évaluation primaire est composite et regroupe l'évolution de l'hémoglobine, des plaquettes, des volumes splénique et hépatique. Globalement, 84 % des patients sont restés stables avec Cerdelga® *versus* 94 % avec Cerezyme®. S'agissant d'une étude de non infériorité, les résultats restent dans la fourchette initialement spécifiée de 25 %. A un an, on ne note donc pas de différence significative entre les deux traitements.

Concernant le profil de sécurité de Cerdelga® établi sur 393 patients traités avec une durée moyenne d'exposition de 1,4 an, on dénombre 5 décès non liés à la pathologie. L'effet notoire est cardiovasculaire (syncopes et palpitations) mais rare. Les effets les plus fréquents sont des céphalées, des arthralgies, des infections des voies aériennes supérieures, des diarrhées, des douleurs abdominales, des flatulences, des vertiges et de la fatigue. On enregistre au titre des effets indésirables graves 4 infarctus du myocarde et 5 syncopes. Ce produit est plutôt bien toléré et offre une qualité de vie acceptable. On ne note pas de différence de tolérance entre les métaboliseurs lents et intermédiaires. Les effets indésirables sont plus fréquents chez les métaboliseurs rapides. Les interactions médicamenteuses sont précisées dans le RCP.

La posologie retenue pour l'ATUc est une prise orale d'une gélule 2 fois par jour (100 mg/jour). La prescription est hospitalière et nécessite l'avis d'un centre de référence. Un rapport de synthèse trimestriel doit être fourni à l'ANSM et une surveillance hépatique et hématologique est demandée.

Le dossier d'AMM sera présenté à l'EMA en novembre 2014.

Compte tenu des éléments présentés, la Commission est-elle favorable à l'utilisation de Cerdelga® dans le cadre d'une ATU de cohorte dans l'indication suivante : « *traitement à long terme des patients adultes atteints de la maladie de Gaucher de type 1 (MG1), qui sont des métaboliseurs intermédiaires (MI) ou des métaboliseurs rapides (MR) du cytochrome 2D6 (CYP2D6) et lorsqu'il existe, avec les traitements spécifiques actuellement disponibles, une contre-indication, une intolérance, une impossibilité majeure (ex : abord veineux) ou une inobservance avec échappement thérapeutique.* »

Claire GUY se déclare surprise par le génotypage et demande si les patients ont été génotypés dans les deux études cliniques présentées.

Nathalie DUMARCET le confirme. L'ANSM a interrogé le laboratoire sur l'exclusion d'emblée des métaboliseurs lents et l'a invité à étudier cette population.

Claire GUY demande si le laboratoire souhaite explorer les patients métaboliseurs lents.

Nathalie DUMARCET répond que ceci n'a pas été porté à sa connaissance. La demande d'ATU est spécifique aux métaboliseurs rapides et intermédiaires. La formulation de l'ATUc est similaire à celle de l'AMM, à la différence que ce produit est donné en deuxième intention s'agissant d'une ATUc.

Claire GUY demande si un clinicien français souhaitant prescrire ce produit a la possibilité de faire réaliser un génotypage à son patient partout en France.

Claire GUY note que les investigateurs ont réalisé des ajustements en fonction des concentrations plasmatiques. De nombreux produits sont métabolisés par le 2D6. Ce produit a-t-il une réelle particularité impliquant un risque plus important que d'autres produits métabolisés par le cytochrome d'avoir un surdosage grave ? Cela justifie-t-il un génotypage ou un phénotypage ? Les concentrations plasmatiques ne peuvent-elles pas régler le problème des métaboliseurs ultrarapides ou lents ?

Willy ROZENBAUM considère que c'est ce qui est généralement fait en pratique pour un certain nombre de produits.

Michel BLOUR estime qu'il revient au même de doser le produit et le(s) métabolite(s). Compte tenu du nombre de patients traités, les informations seront limitées.

Nicolas ALBIN s'interroge par ailleurs sur la technique employée : s'agit-il d'un génotypage (recherche de mutation) ou d'un phénotypage (quantification de l'activité du cytochrome) ? Il lit dans les RCP qu'il s'agit d'un génotypage et donc d'une analyse mutationnelle. Il est nécessaire d'en connaître les modalités.

Willy ROZENBAUM suggère d'interroger Pierre-Yves HATRON.

Christophe DUGUET estime que le génotypage semble possible, dans la mesure où une dizaine de patients est concernée par l'ATUc. De plus, ce produit sera en prescription spécifique et probablement en centre de référence.

Albert TRINH-DUC indique qu'il souhaiterait que les études pivot soient systématiquement mises à disposition des membres de la Commission. Il n'a pas pu trouver les deux études présentées et suppose qu'elles permettraient probablement d'apporter des réponses aux questions posées.

Un évaluateur de l'ANSM signale que seule la phase II a été publiée.

Albert TRINH-DUC s'étonne que le laboratoire dépose une demande d'ATUc sur la base d'informations non publiées.

Pierre-Yves HATRON rejoint la séance à 15 heures 09, à la demande de la Commission.

Willy ROZENBAUM demande à Pierre-Yves HATRON s'il est aisé d'obtenir un génotypage du 2D6 en France.

Pierre-Yves HATRON ne le sait pas. Ce génotypage est réalisé pour d'autres médicaments comme l'azathioprine. Ce n'est pas spécifique à la maladie de Gaucher.

Pierre-Yves HATRON quitte la séance à 15 heures 10.

Christophe DUGUET note que cette ATUc intervient dans le cadre d'une maladie rare. Le Plan Maladies Rares a déployé et financé une dizaine de séquenceurs haut débit spécifiques dédiés aux maladies rares. Si les conditions de l'ATUc spécifient bien la nécessité d'un séquençage, leur utilisation ne devrait pas poser de difficultés.

Nathalie DUMARCET estime que ce génotypage représenterait plutôt un problème pour l'AMM.

Un évaluateur de l'ANSM précise que s'agissant d'un médicament orphelin, la prescription initiale passe par un centre de référence et emprunte le même circuit que l'ATUc.

Christophe DUGUET rappelle qu'une des conditions de l'ATUc Translarna dans la maladie de Duchenne était la présence d'un codon-stop, qui concerne 10 % des malades concernés. Un génotypage était nécessaire.

Willy ROZENBAUM croit se souvenir que cela devait se faire dans le cadre d'une mise à disposition d'une plateforme par l'INCa.

Christophe DUGUET le corrige en indiquant qu'il s'agit du réseau des centres de génotypage dédié aux maladies rares, dans lequel la répartition des maladies s'est organisée pour que le génotypage soit possible.

Un évaluateur de l'ANSM précise que dans la maladie de Duchenne, les patients sont déjà génotypés. Le circuit permettant de détecter cette mutation est simple.

Michel BLOUR estime que si cela passe par un centre de référence, ce dernier prendra contact avec le génotypeur.

Nicolas ALBIN lit dans les RCP que quelques variants génotypiques bien déterminés peuvent exister et permettent de classer les patients en quatre groupes de phénotype. La technique existe bien : il s'agit simplement de l'identifier.

Albert TRINH-DUC suppose que ce produit a la même action que le Zavesca®, les deux molécules ayant le même mode d'action et demande en conséquence ce qu'il apporte de plus dans cette indication. Les effets indésirables semblent plus importants. Le libellé de l'ATUc semble être plus léger pour Zavesca® que pour Cerdelga®. Il demande pour quelles raisons ce médicament est proposé en ATUc, dans la mesure où il existe une alternative thérapeutique.

Willy ROZENBAUM précise que l'indication d'ATUc précise bien que ce produit est proposé en échec ou en intolérance des autres traitements.

Albert TRINH-DUC estime que ce médicament n'est pas révolutionnaire. Le critère de jugement retenu est différent selon qu'il est comparé avec Cerezyme® ou avec le placebo, alors qu'il s'agit du même mode d'action. Il n'est pas certain de la nécessité de rendre ce médicament disponible de manière précoce compte tenu des résultats limités obtenus. Il aurait par ailleurs souhaité savoir si des arrêts thérapeutiques étaient survenus avec Zavesca® en lien avec les effets secondaires.

Nathalie DUMARCET répond qu'il n'existe pas d'étude directe comparant Cerdelga® *versus* Zavesca®. Zavesca® a obtenu son AMM sur la base d'études ouvertes, dans l'indication du traitement de patients atteints de la maladie de Gaucher légers à modérés. La tolérance du Zavesca® reste néanmoins limitée (tremblements, diarrhées).

Michel BLOUR explique que ces effets indésirables sont transitoires. Douze arrêts de traitement ont été enregistrés pour Cerdelga® mais ces arrêts n'auraient pas de lien direct avec le produit, selon les investigateurs.

Albert TRINH-DUC note que ces remarques n'ont pas été fortement relevées dans le rapport du CHMP.

Willy ROZENBAUM considère que le nombre de patients est limité (400). La marge d'incertitude restera large, dans un contexte polypathologique. L'imputabilité des accidents lui semble difficile.

Michel BLOUR estime au contraire que le nombre de patients est exceptionnel pour un médicament orphelin. Dans le contexte de l'ATUc, ce produit est le dernier pouvant être proposé aux patients. Il s'agit de savoir s'il faut leur donner cette chance ou pas.

Albert TRINH-DUC revient sur le deuxième essai *versus* Cerezyme®. Dans un bras, les patients stabilisés sous Cerezyme® sont passés à Cerdelga®. Aujourd'hui, rien ne permet de dire que Cerdelga® est aussi

efficace en troisième ligne chez les patients qui ont échappé au traitement avec Zavesca®. Il semble que l'effet s'émousse avec Cerdelga®.

Michel BIOUR estime qu'en cas d'intolérance, les patients pourront bénéficier d'un produit de substitution.

Nicolas ALBIN demande si l'étude de non infériorité est confirmée. Il note également que l'AMM sera plus large que l'ATUc.

Nathalie DUMARCET confirme qu'une ATUc est par définition toujours donnée en échec des traitements existants dans la maladie. Concernant l'étude de non infériorité, les évaluateurs ont considéré que les résultats étaient solides bien qu'il s'agisse d'une étude comparative ouverte. Il aurait été intéressant d'avoir une étude Cerdelga® versus Zavesca®, mais le Cerezyme® reste le traitement le plus efficace dans la maladie de Gaucher actuellement.

Albert TRINH-DUC confirme que le niveau de preuve de l'efficacité du Zavesca® est probablement inférieur à celui du Cerdelga®, qui pourtant apparaît en troisième ligne après le Zavesca®.

Nathalie DUMARCET rappelle que ce sera le cas pour une courte période compte tenu de la prochaine et probable attribution de l'AMM. Le Cerdelga® sera probablement proposé en première ligne.

Gwenaëlle ALLAIN-VEYRAC demande si l'ANSM a un retour d'expérience des autres pays européens.

Nathalie DUMARCET répond négativement, car ce produit n'est commercialisé qu'aux Etats-Unis.

Albert TRINH-DUC demande s'il est possible d'ajouter une précaution contre les événements cardiovasculaires dans le cadre du suivi.

Nathalie DUMARCET confirme qu'un registre est demandé dans le cadre du plan de gestion des risques.

Claire GUY rappelle au titre des interactions médicamenteuses que l'association d'un inhibiteur du cytochrome 2D6 et d'un inhibiteur du cytochrome 3-4 est absolument contre-indiquée. Elle s'étonne que les inhibiteurs puissants du 2D6 n'aient pas également été contre-indiqués.

Willy ROZENBAUM invite la Commission à voter.

La Commission, après en avoir délibéré, est favorable, par 10 voix pour et une abstention, à l'utilisation de Cerdelga (éliglusat) dans le cadre d'une ATU de cohorte dans l'indication suivante : « *Traitement à long terme des patients adultes atteints de la maladie de Gaucher de type 1 (MG1), qui sont des métaboliseurs intermédiaires (MI) ou des métaboliseurs rapides (MR) du cytochrome 2D6 (CYP2D6) et lorsqu'il existe, avec les traitements spécifiques actuellement disponibles, une contre-indication, une intolérance, une impossibilité majeure (ex : abord veineux) ou une inobservance avec échappement thérapeutique* ».

Pour : Nicolas ALBIN, Gwenaëlle ALLAIN-VEYRAC, Michel BIOUR, Jean-Benoît CHENIQUE, Christophe DUGUET, Christian FLAISSIER, Claire GUY, Hélène POLLARD, Stéphane TELLEZ, Willy ROZENBAUM
Abstention : Albert TRINH-DUC

Pierre-Yves HATRON en situation de conflit d'intérêt est sorti de la salle durant la présentation du dossier, la discussion et le vote.

5 Retour d'informations des dossiers examinés par le CHMP lors de la réunion d'octobre 2014

Pierre DEMOLIS présente deux dossiers qui ont fait l'objet d'un avis favorable parmi ceux discutés lors du dernier CHMP, qui sont emblématiques à la fois par leurs mécanismes d'action et par la formalisation des avis du CHMP.

➤ *Lynparza® (olaparib)*

Il s'agit du premier PARP-inhibiteur à obtenir une AMM. Les PARP-inhibiteurs accentuent les défauts de réparation de l'ADN ou l'empêchent de se réparer. Dans le cadre d'une thérapie anticancéreuse, ils peuvent intervenir en synergie avec des médicaments endommageant l'ADN des cellules cancéreuses, d'autant plus que les patientes présentent des anomalies tumorales les prédisposant à avoir des défauts de réparation de l'ADN. L'addition de ces deux mécanismes offre de fortes probabilités d'efficacité. L'AMM était demandée

dans le cancer de l'ovaire chez des patientes sensibles une première fois au platine, récidivantes et qui viennent de répondre favorablement à court terme à une deuxième cure comprenant du platine. Une tumeur sensible au platine présente probablement une anomalie de la réparation de l'ADN. Cette population de patientes a donc été sélectionnée car leurs tumeurs présentent probablement des défauts de réparation de l'ADN.

L'essai de phase 2 a comparé un bras de patientes recevant l'olaparib comme traitement de maintenance et un bras recevant le placebo. Le critère principal de jugement retenu est le temps écoulé jusqu'à la prochaine récurrence. Les critères secondaires de jugement étaient la récurrence suivante et la survie. Cette étude est à court terme et les données de survie sont encore immatures.

La population était composée de patientes non porteuses de la mutation BRCA, de patientes porteuses de la mutation somatique ou germinale, de patientes présentant des défauts de réparation de l'ADN autres que BRCA et enfin de patientes chez qui aucun diagnostic n'avait été possible. Le laboratoire a opté pour une analyse post-hoc basée sur les mutations BRCA germinales (héréditaires) ou somatiques (plus rares).

L'étude clinique présente des courbes de survie sans progression avec une durée médiane de survie sans progression de 4,8 mois dans la population globale versus 8,4 mois dans le groupe interventionnel. Cet effet est très important dans une population uniquement filtrée par sa sensibilité au platine (*hazard ratio* à 0,35). Le *hazard ratio* de la sous-population mutée BRCA est de 0,18, ce qui signifie que la probabilité de récurrence diminue de plus de 80 %. L'effet reste significatif pour la sous-population non mutée (*hazard ratio* à 0,5).

La discussion a surtout porté sur la tolérance (événements indésirables gastroentérologiques, hématotoxiques, au niveau du système nerveux central), avec notamment le risque d'effet cancérogène notamment au niveau hématologique. Le CHMP s'est aussi interrogé sur l'indication à donner à ce produit – car le laboratoire avait limité sa demande à la population des patientes BRCA mutées – et sur la question d'un traitement équivalent entre les mutations somatiques et germinales. Il s'agissait de savoir si avec une indication aussi restreinte, des patientes ne sont pas privées de ce traitement. Au final, le CHMP a également choisi l'indication restreinte « *dans les mutations BRCA pour les cancers de l'ovaire sensibles au platine* », suite à la recommandation du *Scientific advisory group* (SAG) en cancérologie et s'est prononcé en faveur d'une AMM entière, sachant notamment qu'un essai pivotale de phase III est en cours, que les résultats d'une étude en cours montrent une faible tendance négative non significative sur la survie globale chez les patientes traitées par olaparib (*versus* placebo), mais en combinaison avec la chimiothérapie (ce qui n'est pas le cas pour l'indication accordée) et enfin que les données de tolérance à long terme ne permettent pas d'élargir l'indication aux patientes ne présentant pas de mutation.

Enfin, Pierre DEMOLIS précise qu'il n'est pas possible de forcer un laboratoire à déposer une indication plus large. Dans le cadre d'une AMM conditionnelle, on peut contraindre un laboratoire à poursuivre les investigations si le CHMP pose des questions qui sont dans les limites de l'AMM qui a été accordée. Dans ce cas, il aurait été intéressant de demander ce qu'il advient des femmes qui ne présentent pas la mutation BRCA pour en savoir plus sur les défauts de réparation de l'ADN. Etant donné que les résultats de phase 3 vont bientôt être disponibles, c'est une AMM pleine et entière qui a été accordée.

Nicolas ALBIN demande si la mutation somatique signifie que la patiente devra avoir une mutation identifiée dans le sang et/ou dans la tumeur.

Pierre DEMOLIS explique que la mutation somatique est identifiée dans la tumeur.

Nicolas ALBIN suggère de bien le préciser auprès de l'INCa, afin d'éviter toute disparité de prise en charge des patientes. Ainsi, les patientes présentant une mutation BRCA avec un risque génétique précédemment identifié et les patientes chez qui une mutation BRCA est identifiée par une analyse tumorale *via* les plateformes auront toutes droit à ce traitement. Il considère que la prudence voudrait que l'on évite une association avec l'Avastin®, qui est également indiqué en maintenance, en l'absence de données.

Pierre DEMOLIS partage ces remarques. Une patiente est réputée sensible au platine sur le nombre de mois qui sépare la fin du traitement de la prochaine récurrence. Les critères de sensibilité du cancer de l'ovaire au platine seront probablement différents dans le cas de platine + Avastin® et platine + olaparib.

➤ *Scenesse® (afamelanotide)*

Ce médicament orphelin intervient dans le traitement des protoporphyries cutanées. Il permet à des patients souffrant d'une maladie héréditaire constitutionnelle de mieux supporter la lumière du jour. Le CHMP a auditionné des patients qui sont les plus à même de parler de cette maladie. L'ANSM a également rencontré les représentants de l'association française des patients atteints de cette maladie (environ 10 000 patients en Europe). Ces personnes ne peuvent pas s'exposer à la lumière du jour, au risque de souffrir de fortes brûlures. Cette maladie contraint entièrement leur mode de vie (loisirs, activité professionnelle, etc.). Il n'y a pas de traitement à ce jour.

L'afamelanotide est une substance qui fait bronzer, proche de la mélatonine. Les études sont très difficiles à monter, dans la mesure où il faut exposer les patients au soleil. Trois essais cliniques ont été réalisés avec l'afamelanotide, dont deux ont été réalisés sans respecter les bonnes pratiques et n'ont pas été pris en compte. Le troisième a été mieux réalisé, mais avec des critères de jugement complexes. Les patients étaient traités par afamelanotide ou placebo en double aveugle. Les investigateurs ont alors demandé aux patients d'essayer de modifier leur mode de vie. A la fin de l'essai de 6 mois, les patients passaient en moyenne 2 minutes supplémentaires par jour à la lumière du jour. Si ce chiffre ne semble pas important, il traduit le fait que les patients pouvaient par exemple sortir plus longtemps un jour de beau temps. Des patients ont été auditionnés par le CHMP, ils ont rapporté que les 10 minutes supplémentaires passées certains jours à l'extérieur ont changées leur vie. Malgré le manque de robustesse de ces essais, les bénéfices semblent évidents pour les patients. Les risques sont très limités, et celui de mélanomes à long terme reste très raisonnable. Le CHMP a émis une opinion positive sous circonstances exceptionnelles et reverra son opinion annuellement. Les études ne sont en effet pas concluantes, mais il paraît difficile d'exiger mieux. Un suivi longitudinal de cohorte permettra de décider s'il convient de faire évoluer l'AMM vers une AMM pleine et entière. Il est toutefois à noter qu'en France, les demandes d'ATU nominatives ont été rares.

Michel BLOUR quitte la séance à 15 heures 51.

Willy ROZENBAUM demande s'il existe des traitements alternatifs.

Pierre DEMOLIS répond que le carotène fonctionne mal. L'écran total est efficace mais son application doit être répétée très fréquemment.

6 Recommandations temporaires d'utilisation de médicaments (RTU)

Circadin® (mélatonine)

Un évaluateur de l'ANSM indique que le Circadin® est indiqué dans le traitement des troubles du rythme sommeil/éveil (trouble du sommeil) chez les enfants porteurs de maladies neurogénétiques ou neurodéveloppementales.

Les troubles du sommeil sont plutôt fréquents (50 à 75 %) chez les enfants ayant des troubles du développement secondaires à une pathologie neurologique ou psychiatrique et peuvent avoir d'importants impacts sur la qualité de vie de l'enfant et de sa famille. Dans ces populations, ce trouble serait lié à un défaut de sécrétion endogène de la mélatonine (trouble de la rythmicité circadienne), qui serait à l'origine d'une perturbation de l'initiation et de l'entretien du sommeil.

La prise en charge de l'insomnie chez l'enfant repose en première ligne sur des mesures d'hygiène et des stratégies comportementales et en cas d'échec sur une prise en charge pharmacologique par des médicaments qui possèdent une AMM spécifique chez l'enfant. La mélatonine semble être la médication la plus appropriée pour synchroniser le sommeil des enfants souffrant d'insomnie associée à des troubles neurogénétiques ou développementaux.

Le Circadin® est une forme à libération prolongée de la mélatonine. Cette spécialité a obtenu en 2007 une AMM centralisée européenne dans l'indication suivante : « *En monothérapie, pour le traitement à court terme de l'insomnie primaire caractérisée par un sommeil de mauvaise qualité chez des patients de 55 ans ou plus* ». En France, de juillet 2005 à avril 2008, environ 400 patients ont bénéficié d'au moins une ATU nominative de Circadin, dont 230 enfants présentant des troubles du sommeil associés à une maladie neurogénétique.

Après l'obtention de son AMM et la disparition des ATU, une prise en charge de Circadin® a été octroyée en mai 2011 à titre dérogatoire pour 3 ans (article L.162-17-2-1 du code de la Sécurité Sociale) pour son utilisation hors AMM dans le cas d'un déficit intellectuel associé à un trouble envahissant du développement, d'un autisme, d'un syndrome de Rett, d'une maladie neurogénétique (telle qu'un syndrome de Smith Magenis, un syndrome d'Angelman, ou une sclérose tubéreuse de Bourneville). Cette dérogation a été mise en place après avis de l'Afssaps et de la HAS.

La présente demande de RTU s'inscrit dans la continuité de l'article L.162-17-2-1 du code de la Sécurité Sociale. La demande de RTU s'appuie sur des données issues d'une revue de la littérature. La plupart des études ont été réalisées avec la forme immédiate de mélatonine, avec un âge minimal de 2 ans, une durée maximale de traitement de 4 ans. Les effets observés étaient une diminution de la latence du sommeil d'environ 30 min, une augmentation de la durée du sommeil d'environ 50 min et une diminution significative du nombre de réveils nocturnes.

Les données de sécurité issues des essais cliniques avec la mélatonine chez l'adulte et chez l'enfant ne montrent pas de différence significative *versus* placebo. Les effets indésirables étaient rares à peu fréquents, d'intensité légère à modérée et touchent principalement le système nerveux central, notamment en rapport avec le sommeil. Aucun cas de surdosage n'a été rapporté et aucune donnée n'est en faveur de syndrome de sevrage, de rebond ou de dépendance.

Dans le cadre de cette RTU, Circadin® est indiqué chez l' « *Enfant de plus de 6 ans présentant un trouble du rythme veille-sommeil associé à une maladie neurodégénérative ou un trouble neurodéveloppemental* », la posologie recommandée est de 4 à 6 mg/j. La primo-prescription est réservée aux pédiatres, neuropédiatres et pédopsychiatres. Un protocole d'utilisation thérapeutique (PUT) a été élaboré dans le cadre de cette RTU et un rapport de synthèse annuel est préconisé. Le suivi sera principalement clinique *via* l'évaluation de l'efficacité et de la tolérance du traitement. Enfin, le CRPV de Dijon assurera le suivi national de cette RTU.

La Commission est-elle favorable à cette RTU de Circadin® dans les indications citées précédemment avec les modalités d'encadrement et de suivi proposées ?

Willy ROZENBAUM comprend que dans cette indication, le produit est déjà disponible dans la même population, par l'intermédiaire d'un environnement réglementaire antérieur à celui de la RTU. Il demande si cet environnement réglementaire permet déjà de disposer des données. La seule différence consiste donc à proposer un cadre de prescription.

Un évaluateur de l'ANSM répond que le laboratoire n'aurait pas réussi à mettre en place le suivi demandé dans le cadre de l'article 56.

Willy ROZENBAUM demande combien d'enfants ont bénéficié de ce traitement.

Un évaluateur de l'ANSM explique qu'il est difficile de le savoir, s'agissant d'une utilisation hors AMM.

Catherine DEGUINES précise que 400 patients bénéficiaient d'une ATU. La RTU fournira des données plus robustes.

Willy ROZENBAUM suppose que le Circadin® n'est pas remboursé de manière importante dans son indication classique chez les plus de 55 ans.

Catherine DEGUINES confirme que c'est là l'intérêt de cette RTU. Ce médicament est en effet indispensable dans la prise en charge de ces pathologies, des associations de patients ont d'ailleurs appelé l'Agence à ce sujet car le coût pour les familles est important. Le laboratoire est en train de mener des études, la RTU évoluera donc peut-être vers une AMM.

Un évaluateur de l'ANSM indique que le prix est libre dans le cadre de l'AMM. L'article 56 définissait un forfait annuel de 500 euros permettant de prendre en charge le Circadin® chez ces enfants. Le besoin chez ces enfants avait été identifié en ATU.

Christophe DUGUET avait compris que dans l'avis de la HAS, dans le cadre de l'article 56, visait tous les enfants. Or la RTU ne mentionne que les enfants de plus de 6 ans. Qu'en est-il des enfants de moins de 6 ans ?

Un évaluateur de l'ANSM explique que la limite d'âge est dictée par la forme pharmaceutique. S'agissant de comprimés à libération prolongée, selon les cinéticiens ils ne doivent en aucun cas être écrasés ou coupés. Il n'existe pas de forme pharmaceutique adaptée pour les moins de 6 ans.

Catherine DEGUINES ajoute que des préparations hospitalières de mélatonine sont proposées à ces enfants.

Albert TRINH-DUC note que dans la petite sous-population étudiée souffrant de sclérose tubéreuse de Bourneville, l'efficacité n'est pas démontrée et s'étonne que cette sous-population soit conservée dans l'indication. Par ailleurs, il a contacté, le Dr Fabien Guérolé, expert sur le sujet et pédopsychiatre au CHU de Caen (dont sa dernière publication date de 2011) ; il lui a indiqué que ce médicament était intéressant mais qu'il le prescrivait majoritairement à des enfants autistes. Toutefois, sa taille rend ce comprimé impossible à avaler par des enfants. Il est alors nécessaire de faire des préparations magistrales à base de mélatonine par la pharmacie, mais qui perdent leur caractère de libération prolongée. Pour une bonne efficacité, il serait nécessaire de renouveler la prise pendant la nuit, ce qui compromettrait la qualité du sommeil. L'ANSM peut-elle demander au laboratoire de revoir la forme galénique du Circadin® ?

Catherine DEGUINES explique que ce n'est actuellement pas possible car ce médicament est utilisé hors AMM chez les enfants et qu'il est à l'origine destiné à des patients adultes. Il semble que la firme développe actuellement une forme plus adaptée à l'enfant.

Albert TRINH-DUC demande si des études auront lieu dans le cadre du plan d'investigation pédiatrique (PIP).

Catherine DEGUINES explique que le comité en charge du PIP a bien identifié l'existence d'un besoin. Deux études non cliniques ont été réalisées chez les rats juvéniles ainsi qu'une étude cinétique chez l'enfant. Une étude d'efficacité/sécurité est en cours.

Un évaluateur de l'ANSM précise par ailleurs que le rapport de l'HAS mentionne une efficacité du Circadin® dans la sclérose tubéreuse de Bourneville (étude O'Callaghan).

Christian FLAISSIER demande si l'indication est liée à l'âge civil ou au poids de l'enfant.

Un évaluateur de l'ANSM précise que 6 ans est l'âge à partir duquel l'enfant est en mesure d'avaler un comprimé. Il ne s'agit pas d'une question de poids.

Stéphane TELLEZ demande comment la dose a été déterminée (de 4 à 6 mg) par rapport aux études.

Un évaluateur de l'ANSM répond qu'elle est fonction de l'efficacité et de la tolérance.

Concernant la sclérose tubéreuse de Bourneville, Albert TRINH-DUC indique faire référence au critère d'évaluation non significatif dans les études de 2005 et 1999 menées sur l'effet de la mélatonine associée à la sclérose tubéreuse.

Un évaluateur de l'ANSM considère que même si l'étude n'a pas été suffisamment puissante pour démontrer un effet, l'efficacité de la mélatonine peut être extrapolée à cette sous-population. Une étude est en cours pour démontrer l'efficacité du Circadin® dans cette population.

Willy ROZENBAUM ajoute que le profil de tolérance ne pose pas de problème.

Albert TRINH-DUC s'étonne que cette étude ait concerné une population aussi faible alors que le potentiel est de plusieurs milliers en France.

Catherine DEGUINES précise que les chiffres élevés mentionnés par Albert TRINH-DUC correspondent aux populations globales ayant besoin de ce médicament. Une étude en double insu est en cours. Le nombre de patients à traiter est estimé à 300.

Willy ROZENBAUM invite la Commission à voter.

La Commission, après en avoir délibéré, est favorable à l'unanimité à la mise en place d'une Recommandation temporaire d'utilisation (RTU) de la spécialité Circadin® per os dans le traitement du trouble du rythme veille-sommeil chez l'enfant de plus de 6 ans associé à un syndrome de Rett, à l'une des maladies neurodégénératives suivantes (syndrome de Smith Magenis, syndrome d'Angelman, sclérose tubéreuse de Bourneville), ou à un trouble neurodéveloppemental invasif (trouble du spectre autistique), après échec des mesures non pharmacologiques et pharmacologiques disponibles et aux modalités de suivi des patients telles que proposées par le laboratoire.

La posologie recommandée de Circadin® dans le cadre de cette RTU sera de 4 à 6 mg par jour, conformément aux données de la littérature dans cette indication et chez ces populations.

A la demande de l'ANSM, un projet de protocole de suivi dans le cadre de cette RTU a été proposé par le laboratoire afin d'assurer :

- le suivi et la surveillance des patients qui bénéficieront de ce traitement,*
- le recueil des modalités effectives d'utilisation du médicament,*
- le recueil des données d'efficacité et de pharmacovigilance et de toute information pertinente sur l'utilisation de ce médicament afin d'en assurer un meilleur usage.*

Des fiches de suivi synthétiques ont été élaborées à cet effet. Elles sont fondées principalement sur l'évaluation clinique des patients et la surveillance des effets indésirables.

Pour : Nicolas ALBIN, Gwenaëlle ALLAIN-VEYRAC, Jean-Benoît CHENIQUE, Christophe DUGUET, Christian FLAISSIER, Claire GUY, Pierre-Yves HATRON, Hélène POLLARD, Stéphane TELLEZ, Albert TRINH-DUC, Willy ROZENBAUM.

La prochaine séance est prévue fin janvier 2015.

En l'absence de questions, le Président clôt la séance à 16 heures 17.

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

WillyROZENBAUM