

Secrétariat des Commissions

**Commission évaluation initiale du
rapport entre les bénéfices et les
risques des produits de santé N°4**

Compte-rendu de la séance du 29 septembre 2016

PARTICIPANTS

Membres de la Commission :

Nicolas ALBIN
Marie-Alix ALIX
Serge ANE
Isma AZIBI
Marc BARDOU
Driss BERDAI
Michel BIOUR
Raphaël FAVORY
Jacques JOURDAN
Albert TRINH-DUC

Membres excusés :

Philippe LABRUNE
Hélène POLLARD
Nathalie TELLIER

Directeur général de l'ANSM ou son représentant :

Elodie CHAPEL, Direction de l'évaluation
Jean-Claude GHISLAIN, Direction scientifique et de la stratégie européenne

Secrétariat de la Commission :

Marie-Lise MIGUERES
Magali RODDE
Corinne CHARDAVOINE
Patricia ESTRELLA

Participants externes dossier RTU Nifédipine :

Pr Patrick ROZENBERG (Gynécologue Obstétricien CHU de Poissy)
Mme Sophie GAUTIER (Pharmacien Centre Régional de Pharmacovigilance de Lille)

Participants de l'ANSM :

Lotfi BOUDALI, Directeur adjoint des médicaments en oncologie, hématologie, transplantation, néphrologie, des produits de thérapie cellulaire, tissus et produits sanguins labiles

Pauline DAYANI, Direction des médicaments en cardiologie, rhumatologie, stomatologie, endocrinologie, gynécologie, urologie, pneumologie, ORL, allergologie

Pierre Emmanuel de JOANNIS, Direction des vaccins, des médicaments anti-infectieux, en hépato-gastroentérologie, en dermatologie, de thérapie génique et des maladies métaboliques rares

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

Claire-Li DING, Direction des médicaments en oncologie, hématologie, transplantation, néphrologie, des produits de thérapie cellulaire, tissus et produits sanguins labiles

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

Céline DRUET, Directrice adjointe des médicaments en cardiologie, rhumatologie, stomatologie, endocrinologie, gynécologie, urologie, pneumologie, ORL, allergologie

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

Annie LORENCE, Direction de l'évaluation

Françoise MANCEL, Direction de l'évaluation

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

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

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

Dahlia SACCAL DIAB, Direction des médicaments en cardiologie, rhumatologie, stomatologie, endocrinologie, gynécologie, urologie, pneumologie, ORL, allergologie

Camille THOMASSIN, Direction des médicaments en cardiologie, rhumatologie, stomatologie, endocrinologie, gynécologie, urologie, pneumologie, ORL, allergologie

Prestataires :

Céline LEVESQUE, rédacteur société Ubiquis

Lisa BLIN, Films de l'Arche

Audrey MOTTIER Films de l'Arche

Claude POUPARD, Films de l'Arche

Ordre du jour réalisé

1	APPROBATION DU COMPTE RENDU DE LA COMMISSION DU 7 JUILLET 2016	4
2	ANNONCE DES CONFLITS D'INTERETS	4
3	AUTORISATION TEMPORAIRE D'UTILISATION DE COHORTE (ATUC)	4
3.1	Ocaliva (acide obéticholique)	4
3.2	Beponsa® (inotuzumab ozogamicin)	9
4	RECOMMANDATION TEMPORAIRE D'UTILISATION (RTU)	12
4.1	Nifédipine	12
5	PRESENTATION DE LA STRATEGIE EUROPEENNE	16

Le quorum est atteint avec 10 membres présents

Le président ouvre la séance à 13 heures 10.

1 Approbation du compte rendu de la commission du 7 juillet 2016

Le compte rendu de la séance de la Commission d'évaluation initiale du rapport bénéfice/risque des produits de santé du 7 juillet 2016 est approuvé à l'unanimité des membres présents.

2 Annonce des conflits d'intérêts

Concernant les membres de la Commission, aucun conflit d'intérêts n'a été retenu ni déclaré en séance pour les dossiers soumis pour avis. Concernant les experts externes intervenant en audioconférence et en présence, aucune situation de conflit d'intérêts n'a été retenue ni déclarée pour la présente séance.

3 Autorisation Temporaire d'Utilisation de cohorte (ATUc)

3.1 Ocaliva (acide obéticholique)

Nathalie DUMARCET précise que l'ATU de cohorte d'Ocaliva® (acide obéticholique) est demandée par le laboratoire Intercept pour une utilisation dans la prise en charge de la cirrhose biliaire primitive.

La cirrhose biliaire primitive, maintenant appelée cholangite biliaire primitive, est une maladie chronique d'origine auto-immune, qui conduit à la destruction des canaux biliaires et atteint principalement les femmes. C'est une maladie rare (prévalence de 2 à 40 cas pour 100 000 patients), on estime à 13 000 le nombre de cas en France. Le diagnostic repose sur au moins deux des trois critères suivants : une augmentation des phosphatases alcalines d'au moins 1,5 la limite supérieure de la valeur normale (LSN) pendant plus de six mois, la présence d'anticorps anti-mitochondries et une cholangite associée à une atteinte des canaux biliaires. Le traitement de référence de cette maladie est l'acide ursodésoxycholique (AUDC) à la dose de 13 à 15 mg/kg/j. Ce traitement est en général bien toléré mais peut entraîner des problèmes digestifs chez 10 % des patients.

La cirrhose biliaire primitive est une maladie à évolution lente. Dans une première phase (environ 10 ans), apparaissent des anticorps anti-mitochondries. Suit une phase asymptomatique (environ 5 ans) marquée par une élévation des phosphatases alcalines et des gamma GT voire des transaminases. Arrive ensuite un stade symptomatique caractérisé par un prurit, une fatigue et une baisse des fonctions physiques et mentales. Au quatrième stade de décompensation, on peut observer une élévation de la bilirubine et un ictère qui peut évoluer vers une cirrhose.

Ocaliva a déjà obtenu une AMM aux Etats-Unis en mai 2016 dans le traitement de la cirrhose biliaire primitive en association à l'acide ursodésoxycholique (AUDC) chez l'adulte en échec à l'AUDC ou en monothérapie chez les patients intolérants à l'AUDC. Il s'agit d'une AMM conditionnelle. Le laboratoire s'est engagé à réaliser trois études : une étude conduite chez les patients en cirrhose décompensée, une étude avec une utilisation du produit en monothérapie chez des patients intolérants ou ne répondant pas à l'AUDC et une étude basée sur des critères cliniques et qui devrait aboutir en 2024 compte tenu de l'évolution très lente de la maladie.

En Europe, le laboratoire a déposé une demande d'AMM centralisée en juin 2015 pour une indication similaire à celle autorisée aux Etats-Unis. En France, trois demandes d'ATU nominatives ont été déposées à l'ANSM et sont en cours d'évaluation.

Cette demande s'appuie sur les données de deux études randomisées *versus* placebo de phase 2 reposant sur des critères d'évaluation biologique (variation des phosphatases alcalines) et une étude randomisée *versus* double aveugle de phase 3 (étude POISE).

L'étude pivot comprend trois bras : placebo, traitement à une dose de 10 mg et traitement à une dose de 5 mg pendant six mois, dose pouvant être ajustée à 10 mg ensuite en fonction de la tolérance et de l'efficacité du traitement. Les critères d'inclusion dans l'étude étaient : des phosphatases alcalines supérieures ou égales à 1,67x LSN fois ou une bilirubine supérieure à la normale et inférieure à deux fois la normale. Les patients étaient traités par AUDC depuis 12 mois et avec une dose stable depuis au moins 3 mois ou, en cas d'intolérance à l'AUDC, ils ne doivent pas en avoir reçu depuis au moins 3 mois. Cette étude pivot incluait

198 patients d'un âge moyen de 56 ans (de 29 à 86 ans). 91 % des patients étaient des femmes. La plupart présente une fibrose modérée et 20 % une cirrhose.

Marc BARDOU observe que cette étude ne fournit des données que sur la moitié des patients puisque seuls 39 patients sur 73 ont eu une évaluation de la fibrose. Le taux de réponse est donc de 7 sur 73 et non de 7 sur 39. Des remarques similaires valent pour les autres groupes.

Nathalie DUMARCET précise que la réponse au traitement est définie par des phosphatases alcalines inférieures à 1,67 fois la valeur normale, une réduction d'au moins 15 % des phosphatases alcalines et une bilirubine inférieure à la valeur normale. Toutefois, environ 90 % des patients présentaient déjà une bilirubine totale inférieure à la normale à l'inclusion. A six mois, la moitié des patients ont reçu une dose augmentée d'Ocaliva (10 mg contre 5 mg). A un an, on observe une légère amélioration de l'état des patients. Le principal effet indésirable observé du produit est le prurit, qui est aussi un signe de la maladie, 38 % des patients du groupe placebo présentent un prurit contre environ 60 % dans le groupe traité, avec un effet dose dépendant. Cet effet a entraîné l'arrêt du traitement pour 10 % des patients recevant une dose de 10 mg et l'arrêt du traitement pour 1 % des patients traités à la dose de 5 mg. Elle ajoute que les effets indésirables graves gastro-intestinaux et hépatiques ne sont apparus, lors d'études antérieures qu'à partir d'une dose de 50 mg.

Albert TRINH-DUC constate un écart important entre le nombre d'effets indésirables graves dans le groupe des patients traités (n=11) et le groupe placebo (n=3). Il souhaite en connaître la nature.

Nathalie DUMARCET indique qu'il s'agit de cas d'hémorragies digestives, un cas de douleur thoracique, un cas d'ictère.

Nathalie DUMARCET ajoute que le dossier est en fin de procédure d'évaluation au niveau de l'EMA, la décision européenne est attendue pour octobre 2016. La commission est sollicitée en vue de mettre en place une ATU de cohorte pour le traitement de la cirrhose biliaire primitive ou cholangite biliaire primitive en association avec l'AUDC chez les adultes présentant une réponse inadéquate à l'AUDC ou en monothérapie chez les patients qui ne tolèrent pas l'AUDC. La posologie serait de 5 mg ou de 10 mg par jour. La prescription serait hospitalière. Il est demandé que le laboratoire communique un rapport de synthèse tous les trois mois et conduise une surveillance hépatique, hématologique et contrôle le bilan lipidique et la glycémie.

Marc BARDOU ouvre la discussion. En préalable, il souhaite obtenir des précisions sur la date à laquelle le dossier européen pourrait aboutir.

Nathalie DUMARCET précise que la décision est attendue pour le CHMP d'octobre ou de novembre. Suite à l'octroi de l'AMM, le délai de mise à disposition du produit sur le marché est estimé à six mois, raison pour laquelle une ATU de cohorte est sollicitée.

Marc BARDOU remarque que les données fournies ne permettent pas d'évaluer l'efficacité du traitement pour les patients intolérants à l'AUDC, puisque l'essentiel des patients sont traités par l'AUDC. Par ailleurs, Ocaliva® peut entraîner un prurit, qui peut être invalidant et conduire à des arrêts de traitement. Marc BARDOU reconnaît que ce produit peut être une alternative pour traiter les patients intolérants à l'AUDC, mais il estime que les données fournies ne sont pas suffisantes pour se positionner sur le rapport bénéfice/risque d'Ocaliva®.

Il observe par ailleurs qu'il n'y a pas de données disponibles sur la fibrose. L'étude pivot conclut à l'absence d'effet sur la fibrose mais cette recherche ne porte que sur un nombre limité de patients. Il s'étonne également que cet événement n'ait pas été ciblé à l'inclusion alors que cette maladie se caractérise par son caractère fibrosant. Il souhaite savoir s'il existe des données complémentaires sur l'évolution de la fibrose au terme des 12 mois supplémentaires d'étude.

Nathalie DUMARCET souligne qu'elle ne dispose d'aucune autre donnée sur la fibrose. Elle rappelle qu'un avis scientifique avait été demandé par la firme avant le dépôt du dossier et l'EMA avait accepté que le développement repose essentiellement sur des données biologiques considérant que les données histologiques ne pourraient être obtenues qu'après plusieurs années de recherche.

Marc BARDOU constate une discordance entre cet avis scientifique et les études complémentaires demandées. En effet, s'il est présumé un effet lent sur la fibrose, il n'apparaît pas cohérent de demander une étude chez les patients présentant une cirrhose décompensée. L'objectif est de faire baisser les paramètres biologiques alors que le lien entre ces paramètres biologiques et l'évolution de la fibrose n'est pas linéaire. Il rappelle que la cirrhose biliaire primitive est une maladie très rare. Il s'étonne du nombre peu élevé de demandes d'ATU nominatives, qui laisse supposer que le besoin médical est aujourd'hui presque couvert.

Marc BARDOU est gêné par le fait que les études reposent uniquement sur une preuve biologique, sans retour des valeurs à la normale. Il déplore également une évaluation insuffisamment rigoureuse de la fibrose.

Driss BERDAI demande si l'indication de l'ATU de cohorte ne correspond pas aux critères d'inclusion de l'étude menée à la demande des autorités américaines dans le cadre de l'AMM conditionnelle. Le cas échéant, il souligne qu'il y a un risque que l'ATU entre en compétition avec l'inclusion de patients dans l'étude clinique, ce qui pourrait contraindre la collecte des données.

Nathalie DUMARCET précise que deux centres situés en France participent à cette étude.

Mar BARDOU ajoute que ces études complémentaires ont été demandées pour savoir si la diminution des phosphatases alcalines est un critère de jugement de l'évolution de la maladie vers la fibrose et la décompensation de la fibrose.

Un évaluateur de l'ANSM précise qu'il est probable que le laboratoire orientera le patient vers l'essai clinique dès lors qu'il existera un centre dans son secteur géographique. Le laboratoire mettra tout en œuvre pour que son essai clinique aboutisse. Le risque de compétition avec l'ATUc est ainsi écarté.

Marc BARDOU fait observer que l'AMM conditionnelle a été accordée dans l'attente des résultats attendus en 2024. Aussi l'objectif doit être d'inclure le maximum de patients dans l'essai sachant que la cirrhose biliaire primitive est extrêmement rare.

Nicolas ALBIN souhaite savoir s'il est possible d'affirmer avec certitude que l'amélioration des facteurs biologiques sera forcément suivie par une amélioration de l'état clinique du patient.

Nathalie DUMARCET rappelle que l'avis scientifique européen a répondu par l'affirmative sur le fait que le taux de phosphatase alcaline était prédictif de la cholestase.

Marc BARDOU constate que l'essentiel des patients suivis ne sont pas cirrhotiques. Aussi les études ne peuvent pas permettre de poser un jugement sur la survenue de la fibrose ou d'événements cliniques de décompensation sauf en organisant un suivi sur une période très longue.

Albert TRINH-DUC s'interroge sur l'urgence à accorder une ATU de cohorte à un médicament pour le traitement d'une maladie qui évolue aussi lentement.

Marc BARDOU rappelle que la prise en charge précoce est préférable dans tous les cas dès lors que le traitement considéré a donné la preuve de son efficacité.

Sergé ANÉ demande si l'association d'Ocaliva® et de l'AUDC présente le risque de majorer les effets indésirables.

Nathalie DUMARCET précise que 93 % des patients de l'étude recevaient l'association. Seule une minorité de patients était en monothérapie car intolérante à l'AUDC.

Alors que le dossier a été déposé à l'EMA en 2011, Jacques JOURDAN s'étonne que les mêmes questions se posent aujourd'hui. Les données actuelles fournissent peu d'information sur l'évolution de la fibrose et vers la greffe. Il s'étonne que les données se fient uniquement au taux de phosphatases alcalines et qu'aucune donnée ne soit disponible sur l'évolution des anticorps anti-mitochondrie qui agiraient sur des récepteurs à l'origine de la réaction auto-immune. Il suppose par ailleurs que la majorité des patients recevra l'association et que le prurit sera aggravé, ce qui pourrait conduire à des arrêts de traitement.

Marc BARDOU propose de restreindre l'ATU de cohorte aux patients présentant un taux de phosphatases alcalines inférieure à 5 mais supérieure à 1,67 fois la valeur normale. Les autres patients seraient alors inclus dans l'essai clinique. Compte tenu de la faible prévalence de la pathologie, une centralisation des patients apparaît envisageable. Cette méthode permettrait d'accroître le nombre de patients concernés par l'essai clinique et pourrait permettre d'obtenir des résultats avant 2024.

Marc BARDOU est défavorable au fait d'accorder une ATU de cohorte aux patients décompensés, c'est-à-dire quel que soit le stade de la fibrose. Il n'y a en effet pas de données sur ces patients.

Nathalie DUMARCET propose de restreindre l'indication aux patients ne pouvant pas être inclus dans les études cliniques en cours.

Marc BARDOU rappelle que l'ATU de cohorte est accordée lorsque le rapport bénéfice/risque est présumé positif. Avec ce traitement, il existe un risque important que la qualité de vie du patient cirrhotique décompensé soit dégradée par un prurit invalidant sans avoir la preuve qu'il existe un bénéfice réel du traitement.

Nathalie DUMARCET rappelle que l'apparition d'un prurit invalidant peut conduire à arrêter le traitement. Le bénéfice du traitement est hypothétique mais repose sur des données biologiques et non sur le néant. Un patient pourrait donc bénéficier de ce traitement, par exemple, en attendant de bénéficier d'une greffe.

Marc BARDOU souligne que les preuves avancées reposent sur le fait que les phosphatases alcalines sont des marqueurs indirects permettant de considérer que le cours évolutif de la maladie est interrompu. Au stade de la cirrhose décompensée, le niveau de preuve est nul. Dans l'étude, 20 % des patients dont la fibrose a été évaluée sont cirrhotiques. Après deux ans de traitement, un épisode de varice œsophagienne a été rapporté, sans pour autant préciser son groupe d'appartenance. Ce taux correspond peu ou prou aux attentes, c'est-à-dire qu'il n'existe aucun argument à mettre en avant pour cette population.

Nathalie DUMARCET souligne que l'hémorragie œsophagienne a été notée dans un groupe de patients recevant une dose de 50 mg. Elle ajoute que l'AMM ne précise pas qu'Ocaliva® est contre-indiqué pour les patients présentant un stade avancé de la maladie.

Marc BARDOU note que l'AMM conditionnelle est liée à l'absence d'alternatives à proposer aux patients. Il s'étonne que la fibrose ne soit pas évaluée alors qu'il existe des outils non invasifs dans les CHU.

Albert TRINH-DUC souhaite savoir si le traitement a eu un effet sur le taux de phosphatases alcalines pour les patients aux stades F3 et F4. Par ailleurs, il s'enquiert des questions qui émergent au niveau européen.

Nathalie DUMARCET répond qu'elle ne dispose pas d'informations par sous-groupes.

Fin de la discussion. Nathalie Dumarcet et les évaluateurs de l'ANSM quittent la séance pour la délibération et le vote.

L'avis de la Commission requis porte sur les questions suivantes :

La commission est-elle favorable à l'utilisation d'Ocaliva® dans le cadre d'une ATU de cohorte dans l'indication « Traitement de la cirrhose biliaire primitive ou cholangite biliaire primitive (CBP) en association avec l'AUDC chez les adultes présentant une réponse inadéquate à l'AUDC ou en monothérapie chez des patients intolérants à l'AUDC » ?

Faut-il restreindre l'indication aux patients les plus sévères ou à risque définis comme suit :

- Phosphatases alcalines élevées (>3N) depuis au moins 3 mois
- ou
- Patients à risque :
 - Hommes jeunes
 - Femmes diagnostiquées avant 50 ans
 - Patients qui ont un « Syndrome de chevauchement »
 - Patients souffrant de la forme « premature ductopenic variant »
 - Risque de récurrence de CBP après transplantation hépatique
 - Patients ayant une bilirubine > 1,6 x N

Dans le cadre de l'ATU, la prescription sera hospitalière, faut-il la restreindre à certains spécialistes (hépatogastroentérologues) ? Est-il nécessaire d'exiger l'avis d'un des centres de compétence pour la prise en charge de la CBP ? La surveillance proposée est-elle adaptée ? Un rapport de synthèse trimestriel est-il acceptable ? »

Marc BARDOU ouvre la discussion. Il ne souhaite pas retenir la définition des patients à risque telle qu'elle est proposée dans le projet d'avis. Plutôt que de fixer un seuil de phosphatases alcalines qui pourrait pénaliser des patients géographiquement éloignés d'un centre recruteur, il propose d'ajouter une mention précisant que l'ATU de cohorte vise les patients ne pouvant pas entrer dans l'essai clinique en cours. Cette formulation serait de nature à inciter fortement la firme à favoriser le recrutement en ouvrant davantage de centres ou en organisant la centralisation des patients. Compte tenu du profil de tolérance du produit, il propose que la titration soit encadrée et qu'un critère pour le passage à une dose de 10 mg soit fixé.

Jacques JOURDAN ajoute que la tolérance est dose dépendante.

Raphaël FAVORY suppose que la problématique liée à la posologie à administrer est résolue dès lors que la prescription est réservée aux centres de référence.

Marc BARDOU souligne que le diagnostic de la cirrhose biliaire primitive est relativement simple. En règle générale, les patients ne sont ainsi pas centralisés. Environ 10 % des cirrhoses biliaires primitives sont séronegatives. Une restriction ferme de la prescription fait courir le risque de limiter l'accès au traitement. Deux centres investigateurs seraient situés en France, ce qui ne permettrait pas de couvrir le territoire. Cependant, d'autres centres labélisés pourraient prendre le relais.

Jacques JOURDAN rappelle que les centres de référence présentent l'intérêt de centraliser les données, ce qui est également le cas des traitements administrés dans le cadre des ATU de cohorte.

Raphaël FAVORY suggère d'imposer une mesure de la fibrose pour toute délivrance du médicament.

Marc BARDOU y est favorable d'autant plus que les outils existent, l'examen est simple et non invasif et il n'est pas nécessaire de le faire de manière urgente. Il propose également d'ajouter un suivi de la fibrose.

Albert TRINH-DUC demande si cet examen complémentaire signifie que dans l'indication le traitement ne sera pas proposé aux patients présentant une fibrose avancée.

Marc BARDOU indique que tous les stades de fibrose semblent être représentés dans la population de l'étude. Il considère ainsi qu'il n'y a pas de raison de restreindre le traitement. Il propose en conséquence de valider le libellé proposé par l'ANSM tout en ajoutant que l'ATU de cohorte ne peut concerner que les patients ne pouvant pas être inclus dans l'essai clinique. Il suggère d'exiger une mesure de la fibrose à l'inclusion associée à un suivi annuel. Compte tenu du faible volume de patients concernés, il plaide pour une prescription hospitalière du médicament sans pour autant demander qu'il ne soit délivré que par des centres de référence. Compte tenu du rythme attendu de l'inclusion dans l'essai clinique, Marc BARDOU considère qu'un rapport de synthèse trimestriel est une périodicité acceptable.

Albert TRINH-DUC indique que l'évaluation de la fibrose à l'inclusion suivie par une surveillance annuelle devra figurer dans le RCP de l'AMM si elle est accordée, et pas uniquement dans l'ATU de cohorte.

Marc BARDOU en convient, ces précisions devront figurer aussi dans l'AMM. Il serait surprenant qu'une évaluation de la fibrose à l'inclusion et un suivi régulier ne soient pas mis en place, alors même que les tests non invasifs sont désormais déployés.

Jean-Claude GHISLAIN propose que cette remarque soit reprise dans le cadre des discussions sur l'AMM européenne.

Enfin, concernant les prescripteurs, Marc BARDOU propose que l'initiation du traitement soit réservée aux hépato-gastroentérologues.

Nicolas ALBIN demande si les patients présentant une fibrose seront inclus, étant donné qu'il n'y a pas de données pour ces patients.

Marc BARDOU souligne que la fibrose peut-être, au moins partiellement, réversible dans le cas de l'hépatite C. Il est possible que cette réversibilité soit moins vraie pour d'autres pathologies. Cependant, l'objectif poursuivi reste de stopper la progression de la fibrose existante. En effet, en supprimant les facteurs d'agression, la cirrhose peut se stabiliser. Compte tenu des données disponibles, il n'y a pas non plus d'arguments pour restreindre le traitement aux patients qui présentent une fibrose, quel que soit son stade.

La Commission est favorable par 8 voix pour, une voix contre et une abstention à la mise à disposition d'Ocaliva® (acide obéticholique) 5 mg et 10 mg, comprimés dans le cadre d'une ATU de cohorte dans le traitement de la cirrhose biliaire primitive ou cholangite biliaire primitive (CBP) en association avec l'acide ursodésoxycholique (AUDC) chez les adultes présentant une réponse inadéquate à l'AUDC ou en monothérapie chez des patients intolérants à l'AUDC, ceci chez les patients ne pouvant être inclus dans les essais cliniques.

Une évaluation de la fibrose devra être effectuée à l'instauration du traitement et faire l'objet d'un suivi annuel. La prescription sera hospitalière et réservée aux hépato-gastroentérologues.

Un rapport de synthèse trimestriel doit être fourni par le laboratoire.

Pour : Nicolas ALBIN, Marie-Alix ALIX, Serge ANE, Isma AZIBI, Marc BARDOU, Driss BERDAI, Raphaël FAVORY, Jacques JOURDAN

3.2 Beponsa® (inotuzumab ozogamicin)

Marc MARTIN indique que l'inotuzumab est un anticorps monoclonal anti-CD22 lié à une molécule cytotoxique, la calichéamicine (CalichDMH). Après fixation, se produit une internalisation lysosomale du complexe avant clivage hydrolytique et pénétration du CalichDMH dans le noyau qui crée la cassure du double brin et l'apoptose des cellules.

Le laboratoire a déposé une demande d'ATU de cohorte pour une indication dans le traitement de la leucémie aigue lymphoblastique à précurseurs B en rechute ou réfractaire chez l'adulte. Cette indication concerne 20 à 40 patients par an en France. Le produit est développé dans le traitement du lymphome non hodgkinien et la LAL-B CD22+, des essais sont en cours aux Etats-Unis pour une indication dans la prise en charge de la leucémie aiguë lymphoblastique (LAL Ph+), le lymphome diffus à grandes cellules B (DLBCL), le conditionnement de greffe et le lymphome indolent. Aucun essai clinique n'est en cours en France. Une AMM centralisée est en cours d'instruction au niveau européen.

Des ATU nominatives ont été délivrées depuis juin 2014 : sur 38 demandes déposées entre juin 2014 et septembre 2016, 32 avis favorables ont été rendus dans la LAL CD22+ en rechute réfractaire à deux lignes de traitement. 18 ATU nominatives ont été renouvelées au bénéfice de 13 patients.

Le traitement des LAL repose sur une poly-chimiothérapie qui inclut des corticoïdes, des anthracyclines, du cyclophosphamide et de l'asparaginase pour la phase d'induction, à laquelle succède une phase de consolidation et si possible une greffe de moelle osseuse.

Le traitement des LAL à rechute réfractaire repose sur des chimiothérapies pour les LAL Ph- ainsi que sur le blinatumomab, et pour les LAL Ph+ sur des inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK) tels que l'imatinib, le dasatinib et le ponatinib.

En première ligne, le taux de réponse complète peut atteindre de 80 à 90 % chez l'adulte. Cependant, un tiers de ces patients rechute précocement. L'objectif du traitement de rattrapage des LAL-B en rechute réfractaire est d'obtenir une rémission complète en vue d'une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH), qui constitue la seule option thérapeutique curative. La médiane de survie globale de la LAL en rechute réfractaire est de 5 mois pour un taux de survie globale à un an de 25 %. Le succès de l'allogreffe est influencé par le niveau de la maladie résiduelle. Le pronostic décroît avec les lignes de traitement ultérieures.

Le dossier de demande d'AMM européenne s'appuie notamment sur une étude pivot phase III multicentrique, en ouvert, randomisée (ratio 1:1) et contrôlée évaluant l'inotuzumab *versus* la chimiothérapie standard au choix de l'investigateur. Cette étude inclut 326 patients adultes atteints de LAL CD22+ en rechute réfractaire. Les taux de rémission complète ou de récupération hématologique incomplète s'élèvent à 80,7 % dans le bras inotuzumab *versus* 33 % dans le bras comparateur. Cette rémission a été obtenue, pour 73 % des patients, sous inotuzumab dès le cycle 1. La maladie résiduelle négative a été obtenue chez 78,4 % des patients sous inotuzumab contre 28,1 % dans le bras des patients traités avec le comparateur. La durée de la réponse est courte avec inotuzumab mais supérieure à la durée constatée dans l'autre bras (**4,6 mois vs 3,1 mois**, HR = 0,55 [0,31; 0,96], p = 0,03), permettant d'amener plus de patients à la greffe. L'allogreffe a été réalisée pour 41 % des patients sous inotuzumab contre 11 % pour les patients du bras comparateur.

La médiane de survie sans progression est de 5 mois pour les patients sous inotuzumab contre 1,8 mois pour les patients du bras comparateur. La médiane de survie globale n'est pas significativement différente entre les deux bras : 7,7 mois pour inotuzumab et 6,7 mois pour le bras comparateur. Par contre, le taux de survie à deux ans est de 23 % pour le bras inotuzumab contre 10 % pour le bras comparateur.

Concernant la toxicité du produit, Marc MARTIN souligne que les événements indésirables graves sont relativement équilibrés entre les deux bras, mais qu'ils ne sont pas de même nature. Les événements de type thrombopénie et hématologiques sont plus fréquents dans le bras comparateur tandis que l'hépatotoxicité est plus fréquente dans le bras inotuzumab (cytolyse, maladie veino-occlusive ou VOD). Il ajoute que le risque de VOD est très élevé chez les patients déjà greffés. Ces cas concernent toutefois peu de patients.

Marc BARDOU demande si ces maladies veino-occlusives sont à relier directement à la radiothérapie de conditionnement ou si elles marquent un effet propre du traitement.

Michel BIOUR souligne que l'ozogamicine est présente dans un autre traitement, le Mylotarg® (association gemtuzumab et ozogamicine) pour lequel la survenue de VOD est également importante. La toxicité de l'inotuzumab+ozogamicine semble proche de celle du Mylotarg®. Concernant le risque de survenue de VOD si l'ATUc est mise en place, il semble opportun de reprendre pour l'inotuzumab+ozogamicine les mises en garde, les précautions d'emploi, la gestion du risque de VOD ou SOS (syndrome d'obstruction sinusoidal) et les informations présentes dans la rubrique effets indésirables pour ce type d'effet indésirable dans le RCP de Mylotarg®. Le traitement initial par produits anti-cancéreux, connus pour entraîner des SOS (syndrome d'obstruction sinusoidal), va permettre de pratiquer une allogreffe qui nécessite elle-même l'utilisation à nouveau d'anticancéreux/immunomodulateurs responsables d'une augmentation du risque de survenue de VOD/SOS.

Albert TRINH-DUC demande si le taux de mortalité est aussi important dans d'autres indications.

Nicolas ALBIN confirme que le médicament favorise la survenue de SOS et VOD. Le protocole d'allogreffe amplifie le phénomène. Par ailleurs, il rappelle que la leucémie aiguë en rechute est une maladie rapidement mortelle.

Marc BARDOU souhaite savoir s'il est possible d'identifier plus précisément les patients qui bénéficieront des effets positifs du traitement, étant donné que 41 % des patients sous traitement et 11 % des patients sous chimiothérapie vont jusqu'à la greffe mais la médiane de survie entre les 2 est identique. Ce traitement est ainsi peut-être délétère pour certains patients.

Nicolas ALBIN rappelle que cette demande s'appuie sur les données d'une étude de phase 3. De plus, le traitement ne vise qu'à amener les patients vers la rémission pour leur faire bénéficier d'une allogreffe. Ce traitement correspond donc à une séquence courte dans le temps. En ce sens, il est à retenir que 41 % des patients du bras inotuzumab sont amenés vers l'allogreffe contre 11 % dans l'autre bras. Par conséquent, les patients qui doivent bénéficier de ce traitement sont ceux qu'il sera possible de conduire à l'allogreffe.

Michel BIOUR indique qu'une publication de 2013 relative à une cohorte américaine fait état de 11 décès dont 5 décès par VOD sur 26 patients conduits vers l'allogreffe. Le fait qu'environ 20 % des patients bénéficiant d'une allogreffe meurent d'une VOD est certainement à prendre en compte dans l'évaluation du rapport bénéfice/risque.

Marc BARDOU demande si le taux de 23 % de patients en survie à deux ans inclut uniquement des personnes ayant bénéficiés d'une allogreffe.

Nicolas ALBIN répond que les patients qui ne sont pas amenés à l'allogreffe vont forcément rechuter.

Marc BARDOU souhaite savoir s'il est possible d'identifier clairement les patients répondeurs au traitement.

Nicolas ALBIN précise que l'objectif n'est pas de poursuivre le traitement mais d'obtenir rapidement une réponse pour amener les patients vers l'allogreffe.

Marc BARDOU souligne que l'allogreffe ne sera plus une réponse satisfaisante si le traitement entraîne une VOD qui pourrait conduire au décès du patient allogreffé.

Nicolas ALBIN considère qu'il ne s'agit pas d'évaluer l'allogreffe dont le succès dépend de multiples facteurs dont la compatibilité avec le donneur. L'inotuzumab doit être considéré comme une alternative thérapeutique pour faire répondre les patients.

Michel BIOUR fait observer toutefois que l'effet indésirable **VOD/SOS** de l'ozogamicine se manifeste essentiellement après l'allogreffe.

Nicolas ALBIN estime que la comparaison est difficile puisque les patients qui ne sont pas conduits à l'allogreffe vont rechuter et, pour beaucoup, décéder.

Albert TRINH-DUC souhaiterait être en mesure d'identifier la population qui pourra bénéficier du traitement et de ses effets positifs. De plus, plus le nombre de cures est élevé et plus le risque de mortalité est important.

Pour sa part, Nicolas ALBIN est favorable à la limitation du nombre de cures. Il ajoute que selon lui, les patients qui doivent bénéficier de ce traitement sont ceux que l'on pense pouvoir amener à l'allogreffe.

Albert TRINH-DUC demande si le nombre important de décès constatés après l'allogreffe tient au fait que ces patients avaient reçu plusieurs cures en attendant de trouver le bon donneur.

Marc BARDOU constate que 24 patients avaient déjà bénéficié d'une greffe de moelle avant d'être inclus dans l'étude. Il faut savoir si ces patients déjà allogreffés réagissent différemment des autres.

Marc MARTIN ajoute que pour le Groupe de travail des médicaments en oncologie et hématologie (GTOH), la mise à disposition précoce de l'ilotuzumab pour le traitement de la LAL à précurseur B chez les adultes éligibles à une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques, en rechute, réfractaire et/ou inéligible à l'ensemble des traitements disponibles autorisés est envisageable. Le GTOH préconise que la population bénéficiaire soit restreinte par rapport à ce que propose le laboratoire. Le GTOH ne recommande pas de restriction sur le nombre de lignes de traitement antérieurs, même si la question a été posée et débattue. Le GTOH propose de limiter son utilisation au 2^e traitement de rattrapage après blinatumomab. Un débat a eu cours sur les antécédents de greffe de CSH, sans pour autant décider de poser une restriction même si le risque de VOD est plus élevé. Par ailleurs, le GTOH propose de restreindre le nombre de cures à 6 cures au maximum.

Michel BLOUR fait observer que l'article du NEJM met en avant dans l'analyse des risques, concernant la survenue de SOS, le danger de l'utilisation de plus d'un agent alkylant.

Nicolas ALBIN indique que dans cet article, 30 % des patients sont en 2^e rechute. Il ajoute que l'indication proposée par le GTOH est déjà relativement restrictive.

Driss BERDAI observe que le taux de rémission complète devrait diverger entre les patients qui expriment l'antigène CD22 et les autres. Or les chiffres de réponse complète ne font pas apparaître de différences.

Nicolas ALBIN suppose que ces résultats tiennent à un problème de *cut-off*. Le GTOH a considéré que la connaissance du statut CD22 n'était pas nécessaire.

Marc MARTIN souligne que le taux d'expression de CD33, mais aussi de CD22 est difficile à prendre en compte dans l'efficacité du traitement.

Driss BERDAI indique que ce sujet complexe réapparaît dans les discussions du CHMP.

Fin de la discussion. Marc Martin, Lotfi Boudali et les évaluateurs de l'ANSM quittent la séance pour la délibération et le vote.

Marc BARDOU propose aux membres de la commission de délibérer. Il rappelle que la commission doit se prononcer sur la mise à disposition précoce d'ilotuzumab pour le traitement de la leucémie aigue lymphoblastique (LAL) à précurseur B chez les adultes éligibles à une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques, en rechute, réfractaire et/ou inéligible à l'ensemble des traitements disponibles autorisés notamment le blinatumomab et les ITK. Elle doit également statuer sur le suivi clinique proposé dans le PUT, les conditions de prescription et de délivrance, et la périodicité des rapports de synthèse.

Nicolas ALBIN suggère de fixer un nombre maximum de six cures.

Marc BARDOU déduit de la discussion précédente que la commission ne paraît pas favorable à une restriction du traitement aux patients non précédemment allogreffés.

Nicolas ALBIN n'est pas favorable à une restriction qui pourrait conduire à une perte de chance pour ces patients.

Albert TRINH-DUC précise que c'est aussi une augmentation du risque pour ces patients précédemment allogreffés.

Marc BARDOU soumet la proposition amendée aux voix.

La commission est favorable par 8 voix pour et 2 abstentions à la mise à disposition de Besponsa® (inotuzumab ozogamicin), 1mg poudre pour solution à diluer pour perfusion, dans le cadre d'une ATU de cohorte dans le traitement de la leucémie aigue lymphoblastique (LAL) à précurseur B chez les patients adultes éligibles à une allogreffe de moelle, en rechute ou réfractaires et/ou inéligibles à l'ensemble des traitements disponibles autorisés dont notamment le blinatumomab et les ITK.

La commission recommande de limiter le nombre de cures, avec un maximum de 6.

Pour : Nicolas ALBIN, Marie-Alix ALIX, Serge ANE, Isma AZIBI, Driss BERDAI, Michel BIOUR, Raphaël FAVORY, Jacques JOURDAN

Abstention : Marc BARDOU, Albert TRINH-DUC

4 Recommandation Temporaire d'Utilisation (RTU)

4.1 Nifédipine

Le professeur Patrick ROZENBERG, gynécologue-obstétricien au CHU de Poissy est présent dans la salle et Mme Sophie GAUTIER, pharmacien au Centre régional de pharmacovigilance de Lille participe à la séance par téléphone.

Patrick ROZENBERG rappelle tout d'abord que le taux d'accouchements prématurés augmente dans tous les pays à hauts revenus depuis 20 ans. Les progrès en néonatalogie et en obstétrique expliquent partiellement l'augmentation de ce taux avec la néonatalité induite. L'augmentation du nombre d'accouchements prématurés tient également à l'explosion de la PMA et à l'avancement de l'âge maternel. De plus, beaucoup de fausses couches tardives sont désormais des accouchements prématurés. Enfin, il relève qu'aujourd'hui la tocolyse est inefficace dans la mesure où l'utilisation de médicaments tocolytiques ne réduit ni la morbidité ni la mortalité néonatale.

Les bêtamimétiques ont été les premiers médicaments utilisés comme tocolytiques : ils permettaient de décaler de 48 heures voire 7 jours le risque d'accouchement prématuré *versus* placebo. Les bêtamimétiques présentaient aussi des effets indésirables allant jusqu'à la mort maternelle. Dans les années 90, d'autres tocolytiques ont donc été testés, notamment les inhibiteurs du flux calcique. Deux essais *versus* placebo ont été conduits et ont conclu à une réduction significative du risque d'accouchement dans les 48 heures et à une augmentation des effets indésirables maternels. Dans les études comparant les inhibiteurs du flux calcique aux bêtamimétiques, il a été noté une meilleure tolérance des premiers ainsi qu'une réduction des accouchements prématurés à moins de 28 semaines d'aménorrhée. La comparaison des bêtamimétiques avec la nifédipine conduit à constater moins de complications et de morbidité néonatale avec la nifédipine. Dans la deuxième moitié des années 90, la nifédipine est entrée dans l'usage courant en obstétrique, même si elle n'avait pas d'AMM dans cette indication.

La méta-analyse de quatre essais randomisés comparant les antagonistes des récepteurs à l'ocytocine *versus* un placebo n'a montré aucune différence sur le nombre d'accouchements survenus dans les 48 heures entre les 2 groupes de comparaison. Dans une étude relative à l'atosiban *versus* placebo, il a été noté une surmortalité des nourrissons la première année de vie qui pouvait tenir à un déséquilibre des bras de randomisation (à savoir un plus grand nombre de grossesses inférieures à 26 semaines d'aménorrhée incluses dans le bras atosiban). Les auteurs de la méta-analyse Cochrane a toujours émis un avis réservé sur l'utilisation de l'atosiban, ce qui explique que la nifédipine, malgré son absence d'AMM et l'AMM de l'atosiban dans cette indication, est toujours utilisée largement dans les maternités.

Dans les études comparant l'atosiban à la nifédipine, aucune différence n'a été notée sur le nombre d'accouchements dans les 48 heures mais on a observé moins d'effets indésirables avec l'atosiban. Les auteurs de la Cochrane ont souligné que « la constatation d'une augmentation de la mortalité infantile associée à un plus grand nombre de naissances avant 28 SA dans un essai placebo-contrôlé justifie la prudence dans l'utilisation des antagonistes des récepteurs à l'ocytocine. D'autres essais randomisés contrôlés sont nécessaires, et notamment d'autres comparaisons avec les inhibiteurs du flux calcique qui ont un meilleur profil de tolérance que les β -mimétiques ».

En février 2016, les données d'un essai néerlandais ont été publiées. Mené chez plus de 500 patientes, il visait à comparer la nifédipine et l'atosiban sur un critère de mortalité et de morbidité néonatale. Il en ressort une efficacité et une tolérance similaires. Un comité a revu tous les cas de décès périnataux survenus dans cette étude et a conclu à l'absence de lien entre l'utilisation de ces médicaments et les décès, liés à la prématurité. La différence n'apparaît pas non plus significative sur les effets secondaires observés.

Les études montrent que l'utilisation prolongée des tocolytiques n'apporte aucun bénéfice néonatal. Toutes les études concluent à l'inefficacité du traitement tocolytique d'entretien par nifédipine ou atosiban. Les tocolytiques présentent une efficacité limitée pour retarder l'accouchement par rapport à un placebo (évalué à 48 heures ou 7 jours). Leurs effets indésirables sont potentiellement graves quel que soit le produit utilisé. Aussi, les tocolytiques doivent être utilisés sur une courte période. Patrick ROZENBERG rappelle toutefois qu'un délai de 48 heures est fondamental en obstétrique car il permet d'utiliser des corticoïdes très efficaces au bout de 48h pour réduire la mortalité et la morbidité néonatale. Les tocolytiques sont ainsi utilisés pour leur temps d'efficacité de 48h. Cela permet de diviser par deux la morbidité et la mortalité néonatales. Ce délai permet également d'organiser le transfert vers une maternité adaptée.

Patrick ROZENBERG ajoute que la fenêtre d'utilisation des tocolytiques s'étale entre 24 semaines (période de viabilité de l'enfant à naître) et 34 semaines d'aménorrhée sachant que la corticothérapie présente un bénéfice moindre au-delà et pourrait même produire des effets graves sur le cerveau de l'enfant à naître.

Driss BERDAI demande des précisions sur les résultats sur la survie périnatale de l'étude APOSTEL III qu'il juge préoccupants.

Patrick ROZENBERG en convient. Il rappelle que pendant des années, les auteurs de la méta-analyse Cochrane recommandaient d'utiliser l'atosiban uniquement dans le cadre d'essais cliniques et tempérait donc son bénéfice même si l'atosiban bénéficiait d'une AMM dans cette indication. En outre, une équipe marseillaise pilotée par le Professeur Tyzio a démontré, sur des rats, qu'il y avait plus de lésions cérébrales anoxiques avec atosiban. Il indique avoir été plutôt rassuré par les résultats de l'étude APOSTEL III concernant l'atosiban.

Driss BERDAI s'enquiert de la place de l'atosiban dans la pratique des obstétriciens.

Patrick ROZENBERG rapporte qu'il a utilisé la nifédipine jusqu'à la parution des résultats de l'étude APOSTEL compte tenu des risques supposés de l'atosiban. Cependant, il reconnaît que la nifédipine présente également de nombreuses contraintes.

Marc BARDOU souhaite avoir des informations sur le nombre d'hémorragies plus important chez les femmes sous anticalciques par rapport au groupe placebo.

Patrick ROZENBERG précise que ces événements se sont produits lors de traitements prolongés.

Marc BARDOU ajoute que ces cas se produisent également lorsque les femmes sont sous anticalciques au moment de leur accouchement.

Patrick ROZENBERG explique que les études convergent pour démontrer que les événements graves sont liés à un mésusage du médicament. L'essentiel est donc de préserver une utilisation de courte durée (maximum 48h), même pour les médicaments disposant d'une AMM. Il rappelle que des médecins continuent de prescrire de l'atosiban de manière prolongée. Pour les utilisations de courte durée, il n'existe pas de risque accru identifié.

Marc BARDOU demande s'il a été montré que l'utilisation de tocolytiques permet d'avoir une différence significative en termes de recours à la corticothérapie.

Patrick ROZENBERG répond qu'environ 90 % des patientes sous tocolytiques n'accoucheront pas dans les 48h. Le bénéfice de la corticothérapie n'existe plus dans la mesure où les femmes vont accoucher à distance du traitement. Par ailleurs, il y a des risques à ce que le fœtus ait été exposé in utero.

Marc BARDOU demande s'il est possible de définir des critères de traitement, s'il est laissé au jugement du médecin et si des critères précis peuvent être définis.

Patrick ROZENBERG estime difficile d'émettre des recommandations. Il souhaite insister sur le fait que tous les accidents graves mentionnés dans l'étude prospective menée aux Pays-Bas et en Belgique étaient liés à des associations simultanées ou séquentielles de plusieurs tocolytiques. Pour sa part, il recommanderait de ne pas associer plusieurs tocolytiques même de manière séquentielle, la morbidité étant clairement démontrée, et réaffirme que l'atosiban n'est pas un produit sans danger.

Albert TRINH-DUC souligne que les maternités ont pourtant pour habitude d'administrer de l'atosiban pour le transfert vers un établissement de niveau III.

Marc BARDOU propose de donner la parole à Sophie Gautier, représentante du CRPV de Lille.

Sophie GAUTIER indique qu'elle s'est chargée de l'enquête de pharmacovigilance sur la nifédipine et la nicardipine. Elle précise que la nifédipine est largement utilisée dans les maternités. Elle confirme que les effets indésirables graves observés chez la mère ou chez l'enfant sont liés à un mésusage avec une utilisation prolongée (plus de 48h) ou en association avec un autre tocolytique. La RTU qui est soumise ce jour ne cible qu'une administration isolée de la nifédipine pendant 48 heures et fixe des critères d'utilisation (en fonction de la dilatation du col et de la présence de contractions régulières et douloureuses) même si la décision revient en dernier ressort au médecin.

Marc BARDOU fait remarquer que tous les cas de décès ne remontent pas systématiquement vers le CRPV, ce qui peut laisser supposer l'existence de biais dans les conclusions.

Sophie GAUTIER ajoute que certaines situations complexes rendent également difficiles l'identification de la cause du décès qui peut tenir au médicament mais aussi à la situation personnelle de la mère.

Dans l'étude APOSTEL III, Marc BARDOU indique que le bras nifédipine affiche un taux de décès néonataux de 5 % contre 2 % dans le bras atosiban, avec un risque relatif de 2,2 et un intervalle de confiance 0,91-5,33.

Patrick ROZENBERG répète que la Cochrane a émis des recommandations contraires et invite à se méfier autant de l'atosiban que de la nifédipine.

Sophie GAUTIER ajoute que deux décès ont été observés dans le bras nifédipine, alors qu'aucun décès ne l'a été dans le bras atosiban dans l'étude APOSTEL IV. Ces résultats peuvent être considérés comme un signal. Toutefois, les conséquences d'un refus d'octroi d'une RTU seraient aussi néfastes.

Marc BARDOU reconnaît que le refus de RTU serait interprété comme un rapport bénéfice/risque négatif. Par ailleurs, compte tenu des procédures de suivi associées, la RTU présente l'intérêt d'encadrer les prescriptions. Marc BARDOU souhaite savoir si l'encadrement de l'utilisation de la nifédipine pourrait réduire son usage en France.

Sophie GAUTIER souligne que la nifédipine est utilisée en priorité par rapport à l'atosiban en France et plus largement en Europe. A ce stade, la nifédipine est considérée comme la meilleure option.

Patrick ROZENBERG reconnaît que l'utilisation « sauvage » de la nifédipine est la solution la moins acceptable, c'est la porte ouverte aux mauvais usages de la molécule. Aujourd'hui, certains accidents sont probablement induits par le traitement. Les essais randomisés ne renseignent que sur l'efficacité tandis que les études de cohorte donneront des informations sur la tolérance. La RTU offre donc l'opportunité d'encadrer l'usage et de tracer les prescriptions et donc d'obtenir des informations sur des grandes séries au vu du nombre de naissances enregistrées en France.

Marc BARDOU rappelle qu'il ne faut pas prescrire plusieurs tocolytiques de manière concomitante ou séquentielle. Par ailleurs, la question reste de savoir comment la RTU positionnera la nifédipine par rapport à l'atosiban.

Patrick ROZENBERG émet des doutes quant à la possibilité que la RTU puisse modifier les pratiques. En moyenne, le délai constaté pour faire évoluer les pratiques est de dix ans. Avec la RTU, cependant, les praticiens interviendront dans un cadre légal et il sera possible d'obtenir des données fiables.

Sophie GAUTIER ajoute que la RTU permettra également d'harmoniser les protocoles. Aujourd'hui, les protocoles en vigueur dans les maternités de niveau III sont très hétérogènes en termes de doses, de durée de traitement, etc. Cette diversité des pratiques est donc propice à une mauvaise évaluation des risques. La RTU présente l'avantage de proposer un protocole unique reposant sur des critères cliniques et pharmacologiques (incluant une dose maximale en initiation et une dose maximale sur 48 heures). Sophie GAUTIER précise par ailleurs que les gynéco-obstétriciens sont demandeurs d'une harmonisation des pratiques et souhaitent également disposer de données fiables pour sécuriser leur pratique.

Raphaël FAVORY souhaite savoir quelle préconisation est à édicter pour les patientes ne supportant pas une administration *per os* et pour lesquelles il faut prévoir une administration par voie intra-veineuse.

Sophie GAUTIER indique que la nifédipine n'est disponible que par voie orale. La nicardipine avait été aussi utilisée en France car permettant un traitement par voie intraveineuse et orale. Elle rappelle cependant que c'est avec la voie intraveineuse que les problèmes cardiovasculaires sont les plus nombreux.

Raphaël FAVORY demande s'il convient de recommander la prescription de l'atosiban si la patiente ne peut pas recevoir un traitement *per os*, par exemple si la patiente est dans le coma.

Patrick ROZENBERG n'a jamais rencontré de contre-indication à la voie orale dans sa pratique. De plus, la voie veineuse n'est pas recommandée pour la femme enceinte, dans la mesure où elle impose l'alitement qui augmente le risque thromboembolique.

Driss BERDAI souhaite avoir des informations sur la place de la fibronectine dans le diagnostic de la menace d'accouchement prématuré (MAP), afin de mieux cibler les populations concernées.

Pour Patrick ROZENBERG, c'est lié à une pratique culturelle. En France, c'est l'échographie qui est privilégiée, alors qu'aux Etats-Unis, c'est l'utilisation de la fibronectine.

Jacques JOURDAN demande si le traitement peut être renouvelé pendant la grossesse.

A titre personnel, Patrick ROZENBERG juge que la tocolyse n'a de légitimité que si elle précède une corticothérapie. Or le traitement par corticoïdes ne devrait pas être renouvelé. Plusieurs études laissent entendre que le quotient intellectuel des enfants exposés aux corticoïdes est moindre par rapport à celui des enfants n'ayant pas été exposés. Dans son établissement, la cure de corticoïdes est unique compte tenu des risques encourus, mais cette vision n'est pas partagée par tous les obstétriciens, loin s'en faut.

Jacques JOURDAN invite alors à le mentionner clairement.

Sophie GAUTIER souligne que dans le protocole de la RTU, il est précisé que l'objectif du traitement est de permettre la mise en œuvre de mesures connues pour améliorer la santé périnatale, et en l'occurrence, l'utilisation de corticoïdes pour permettre la maturité respiratoire de l'enfant. La question du renouvellement éventuel de la corticothérapie n'a pas été débattue. De plus, il n'existe pas de données permettant de plaider dans un sens ou l'autre.

Marc BARDOU précise que toutes les cures de tocolyse devront faire l'objet d'un suivi dans le cadre de la RTU. Cet encadrement permettra de disposer de données sur les patientes ayant reçu un ou plusieurs épisodes de tocolyse.

Patrick ROZENBERG ajoute que le produit sera utilisé en milieu hospitalier et que les pharmaciens seront certainement très vigilants quant à l'utilisation et au suivi.

Marc BARDOU fait cependant observer que la nifédipine peut également être utilisée dans la prise en charge de l'hypertension pendant la grossesse. Or le pharmacien n'aura pas forcément connaissance de la destination de la prescription (tocolyse ou hypertension artérielle).

Albert TRINH-DUC s'enquiert de la position du collège des obstétriciens au sujet de cette RTU.

Un évaluateur de l'ANSM répond que le CNGOF (Collège nationale des gynécologues et obstétriciens français) s'est penché sur le dossier en 2014 et a publié une expertise sur le sujet. C'est l'un des éléments qui a contribué à l'élaboration de cette RTU par l'ANSM.

Patrick ROZENBERG souligne qu'il existe une réelle volonté du collège de parvenir à une vision commune. La difficulté de l'obstétrique est que la majorité des médicaments utilisés en obstétrique n'ont pas d'AMM.

Driss BERDAI s'enquiert de la position du laboratoire sur le dossier.

Un évaluateur de l'ANSM précise qu'aucun laboratoire n'a pris l'initiative de déposer une demande d'AMM.

Patrick ROZENBERG ajoute que les laboratoires s'intéressent uniquement à la prescription de la nifédipine en tant qu'anti-hypertenseur, indication pour laquelle la prescription est de long terme. Les firmes ne souhaitent pas mener des démarches pour une prescription de 48 heures.

Un évaluateur de l'ANSM rappelle que les laboratoires sont désormais responsables de l'usage hors AMM de leurs molécules.

Sophie GAUTIER précise que les laboratoires ont intérêt à la mise en place d'une RTU. L'objectif est de mettre en place un encadrement qui permette de sécuriser les patientes. Elle rappelle que la RTU est un moyen de favoriser un usage uniformisé du tocolytique.

Fin de la discussion. Jean-Michel Race, Céline Druet et les évaluateurs de l'ANSM quittent la séance pour la délibération et le vote. Marc Bardou remercie Mme Sophie Gautier et le Pr Patrick Rozenberg qui quittent également la séance.

Marc BARDOU ouvre la discussion. Au chapitre relatif à la dose de maintien, il demande à ajouter « maximum » après la phrase « sur une période de 48h ». Il demande également que soit écrit explicitement que le traitement ne doit pas être poursuivi au-delà de 48h.

Jacques JOURDAN demande si la prescription sera uniquement médicale ou si les sages-femmes seront autorisées à prescrire la nifédipine.

Marc BARDOU précise que les sages-femmes, si elles sont autorisées à prescrire la tocolyse, pourront également prescrire la nifédipine. Par ailleurs, les sages-femmes sont des spécialistes en gynécologie et en obstétrique. Cette profession est donc couverte par le texte.

Après vérification, Driss BERDAI souligne que la nifédipine peut être renouvelée par les sages-femmes après une première prescription par un médecin.

Nicolas ALBIN n'est pas favorable que la prescription d'un médicament dans le cadre d'une mesure exceptionnelle, telle que la RTU, puisse être effectuée par une sage-femme.

Driss BERDAI ajoute qu'une femme enceinte qui présente un risque d'une grossesse prématurée fait l'objet d'un suivi proche de l'obstétricien.

Marc BARDOU note cette réponse et propose de modifier le texte pour remplacer « spécialistes » par « médecins gynécologues et obstétriciens ».

Raphaël FAVORY demande si le strict usage hospitalier du traitement ne constitue pas un risque.

Marc BARDOU suppose que les médecins de ville confrontés à ces cas de MAP orienteront leurs patientes vers un hôpital ou une clinique.

Albert TRINH-DUC souhaiterait que le texte précise que le tocolytique est utilisé en vue d'une corticothérapie qui a pour visée d'aider la maturation respiratoire.

Après délibération, la Commission est favorable à l'unanimité à l'usage de nifédipine dans le cadre d'une RTU chez les femmes en travail prématuré suspecté ou diagnostiqué, c'est-à-dire avec des contractions utérines régulières douloureuses associées à des modifications du col évaluées cliniquement ou échographiquement (longueur du col < 25 mm), afin de retarder l'accouchement et d'améliorer en particulier la maturation pulmonaire de l'enfant ainsi que de permettre l'éventuel transfert in utero vers une maternité adaptée.

Le terme de la grossesse doit être compris entre 22 semaines d'aménorrhée + 0 et 34 semaines d'aménorrhée + 6 jours.

La Commission précise que, dans le cadre de la RTU, la dose de charge est de 1 capsule de nifédipine dosée à 10 mg per os toutes les 15 minutes jusqu'à disparition des contractions utérines, c'est à dire une dose maximum de 40 mg sur la première heure (possibilité d'administrer également 2 capsules dosées à 10 mg puis à nouveau 2 capsules dosées à 10 mg 30 minutes après). Le traitement peut être poursuivi sur une période de 48h maximum après la dose de charge, en respectant une dose maximum de 60 mg par 24 h avec des prises réparties de manière régulière.

La prescription sera hospitalière et réservée aux gynécologues et obstétriciens.

Pour : Nicolas ALBIN, Marie-Alix ALIX, Serge ANE, Isma AZIBI, Marc BARDOU, Driss BERDAI, Michel BLOUR, Raphaël FAVORY, Jacques JOURDAN, Albert TRINH-DUC

5 Présentation de la stratégie européenne

Pierre DEMOLIS présente les grandes lignes de la stratégie européenne de l'ANSM.

En l'absence de questions, le Vice-président clôt la séance à 17 heures 25.

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

Marc BARDOU