

Nouveaux traitements: de l'AMM aux bonnes pratiques

Dominique Hubert
CRCM Cochin, Paris



Introduction

La mise à disposition rapide de nouveaux traitements innovants dans la mucoviscidose nécessite:

- de bien comprendre les différentes étapes aboutissant à la commercialisation de ces médicaments
- de connaître les modalités de prescription mais aussi les obligations réglementaires
- de connaître les indications et contre-indications, les interactions médicamenteuses
- de communiquer avec les patients sur les effets bénéfiques attendus mais aussi les effets indésirables possibles

Introduction

■ Le circuit du médicament

- AMM
- ATU
- Étapes de l'AMM à la commercialisation
- L'exemple du Kalydeco®
- L'exemple de l'Orkambi®

■ Les bonnes pratiques

- Information du patient
- Respect des indications et contre-indications
- Connaissance des interactions médicamenteuses
- Surveillance renforcée
- Questions concernant la grossesse

■ Le suivi post AMM

- Déclaration des événements indésirables potentiellement liés au médicament
- Etudes observationnelles

AMM (autorisation de mise sur le marché)

- Obligatoire avant toute commercialisation de médicament
- Garantie que le médicament possède un profil de **qualité**, de **sécurité** et d'**efficacité** satisfaisant, sans considération économique
- Demande par l'industriel

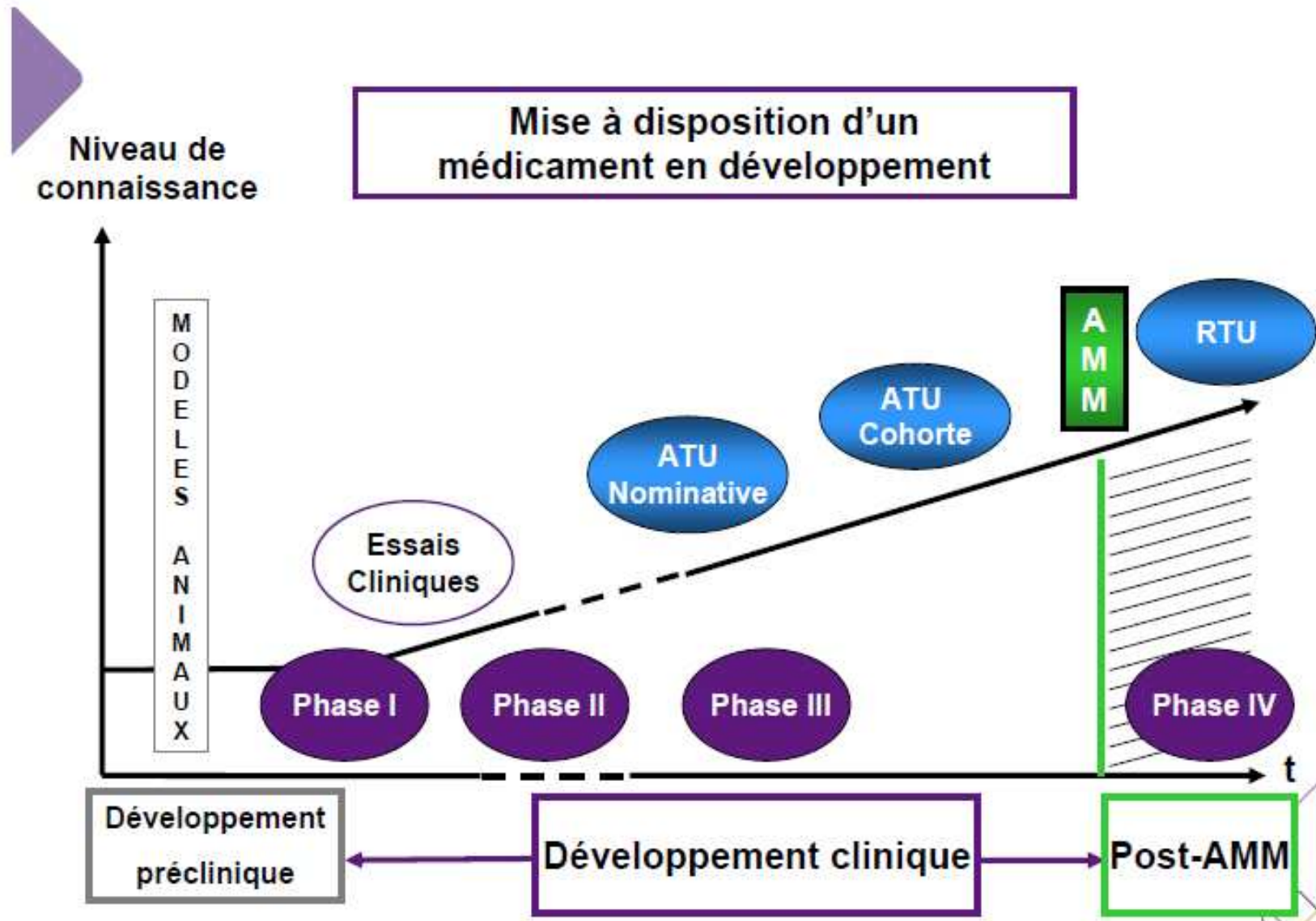
Autorités compétentes

- ✓ Européenne en cas de procédure communautaire: **EMA (European Medicines Agency)**. Le **CHMP (Committee for Medicinal Products for Human Use)** évalue les demandes relatives aux médicaments.
- ✓ Nationale: **ANSM (Agence nationale de sécurité du médicament)**

Dossier d'AMM

- Partie **qualité**: aspects liés à la *fabrication industrielle* du médicament
- Partie **sécurité**: *études précliniques* en particulier animales (pharmacologie, toxicologie et pharmacocinétique)
- Partie **efficacité**: résultats *des études cliniques* permettant d'établir le **rapport bénéfique / risque**
- Résumé des *caractéristiques du produit* (RCP)
- *Notice pour le patient*

Les étapes vers l'AMM



ATU (autorisation temporaire d'utilisation)

- Procédure exceptionnelle, française, dérogatoire
- Qui permet **l'accès à des médicaments n'ayant pas d'AMM** en France
- Pour traitement de **maladies graves ou rares**
- Il n'existe pas d'alternative thérapeutique en France
- Présomption **d'efficacité et de sécurité** du médicament
- Accord pour une **durée limitée**
- Contrôlée par l'ANSM

ATU (autorisation temporaire d'utilisation)

2 types d'ATU

ATU nominative

demandée

- par un médecin hospitalier
- pour un patient

- accordée pour **un patient/ un médicament / un médecin**
- **Engagement du médecin à informer le patient** sur les caractéristiques du médicament et à inscrire la procédure d'information dans le **dossier médical du patient**.

ATU de cohorte

demandée

- par un laboratoire
- pour un groupe de patients

- ATU délivrée par l'ANSM et **notifiée au laboratoire**
- en vue de l'utilisation du médicament dans une **indication thérapeutique précise**
- est accompagnée du **RCP, de la notice patient, de l'étiquetage, et du protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations (PUT)**

Médicament prescrit par un médecin hospitalier dispensé en pharmacie hospitalière

Pharmacovigilance ATU de cohorte

- obligation de suivi de chaque patient en accord avec le PUT
- remontée des informations:
 - médecin → laboratoire
 - médecin → ANSM ou patient → ANSM et l'ANSM en informe le laboratoire
- rapports de synthèse envoyés à l'ANSM et au CRPV (centre régional de pharmacovigilance) responsable du suivi national selon la périodicité fixée dans le PUT

Accès du médicament dans la période post-ATU

avant la commercialisation du médicament

Article L162-16-5-2 du code de la Sécurité Sociale

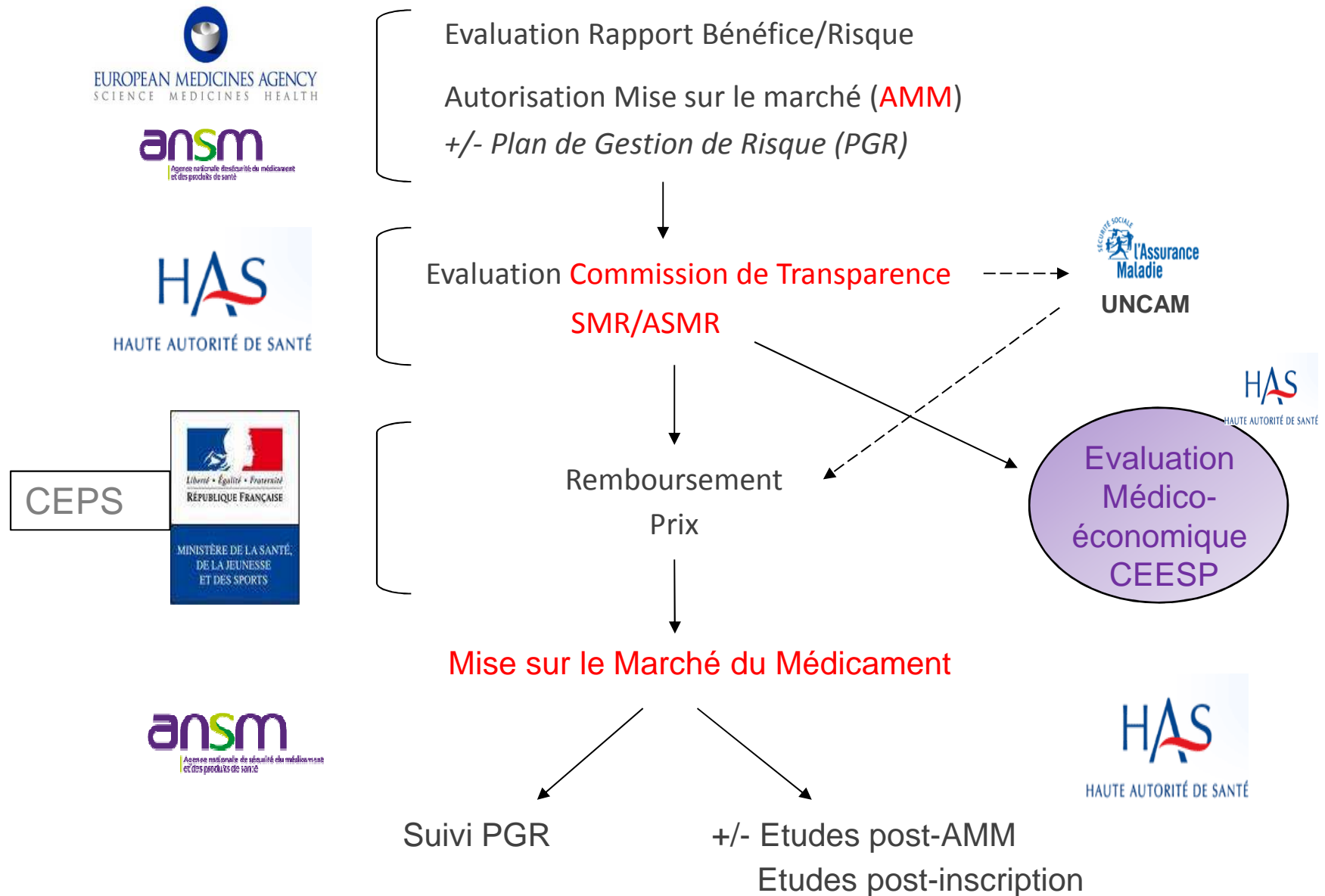
Créé par la [LOI n°2013-1203 du 23 décembre 2013 - art. 48 \(V\)](#)

- I. Un médicament qui, préalablement à l'obtention de son AMM, a bénéficié d'une ATU... peut, à compter de la date à laquelle l'ATU cesse ..., être acheté, fourni, pris en charge et utilisé au profit des patients par les collectivités publiques pour une indication répondant à l'une des situations suivantes :

1° L'indication a fait l'objet de l'ATU et est mentionnée dans l'autorisation de mise sur le marché...

Le médicament peut continuer à être prescrit par un médecin hospitalier et est dispensé par la pharmacie hospitalière pour les patients déjà sous traitement ou pour de nouveaux patients dans l'indication de l'ATU

Parcours du médicament à partir de l'AMM



Commission de transparence de la HAS

Dossier de l'industriel exploitant le médicament



1- Instruction par un chef de projet de la HAS

Recueil et analyse des informations (dossier de l'industriel, littérature)
Rédaction de document préparatoire

2- Examen et délibération par la HAS

Appréciation de l'intérêt du médicament
Vote pour **SMR** et **ASMR**

3- Rédaction du projet d'avis et transmission au laboratoire demandeur

Phase contradictoire où laboratoire peut faire part de ses observations
par écrit ou en demandant une audition auprès de la CT

4- Transmission de l'avis définitif à l'UNCAM, au CEPS et au Ministre de la Santé

Commission de transparence de la HAS

4 niveaux de SMR

- SMR important: remboursement à 65 %
- SMR modéré : remboursement à 30 %
- SMR faible : remboursement à 15 %
- SMR insuffisant: pas de remboursement

5 niveaux d'ASMR

(amélioration du service médical rendu)

Appréciation du progrès par rapport aux traitements existants

I : majeur

II : important

III : modéré

IV : mineur

V : absence de progrès

CEESP

(Commission Evaluation Economique et de Santé Publique de la HAS)

Avis d'efficience en primo-inscription lorsqu'un produit de santé:

- revendique une ASMR élevée (niveau I, II, III)
- est susceptible d'avoir un impact significatif sur les dépenses de l'assurance maladie.

- saisine par l'industriel (soumission de dossier complet) ou le CEPS
- **avis sur l'efficience** prévisible ou constatée (**efficacité/coût**) de la prise en charge du produit
- en se fondant sur l'analyse comparée des alternatives thérapeutiques.

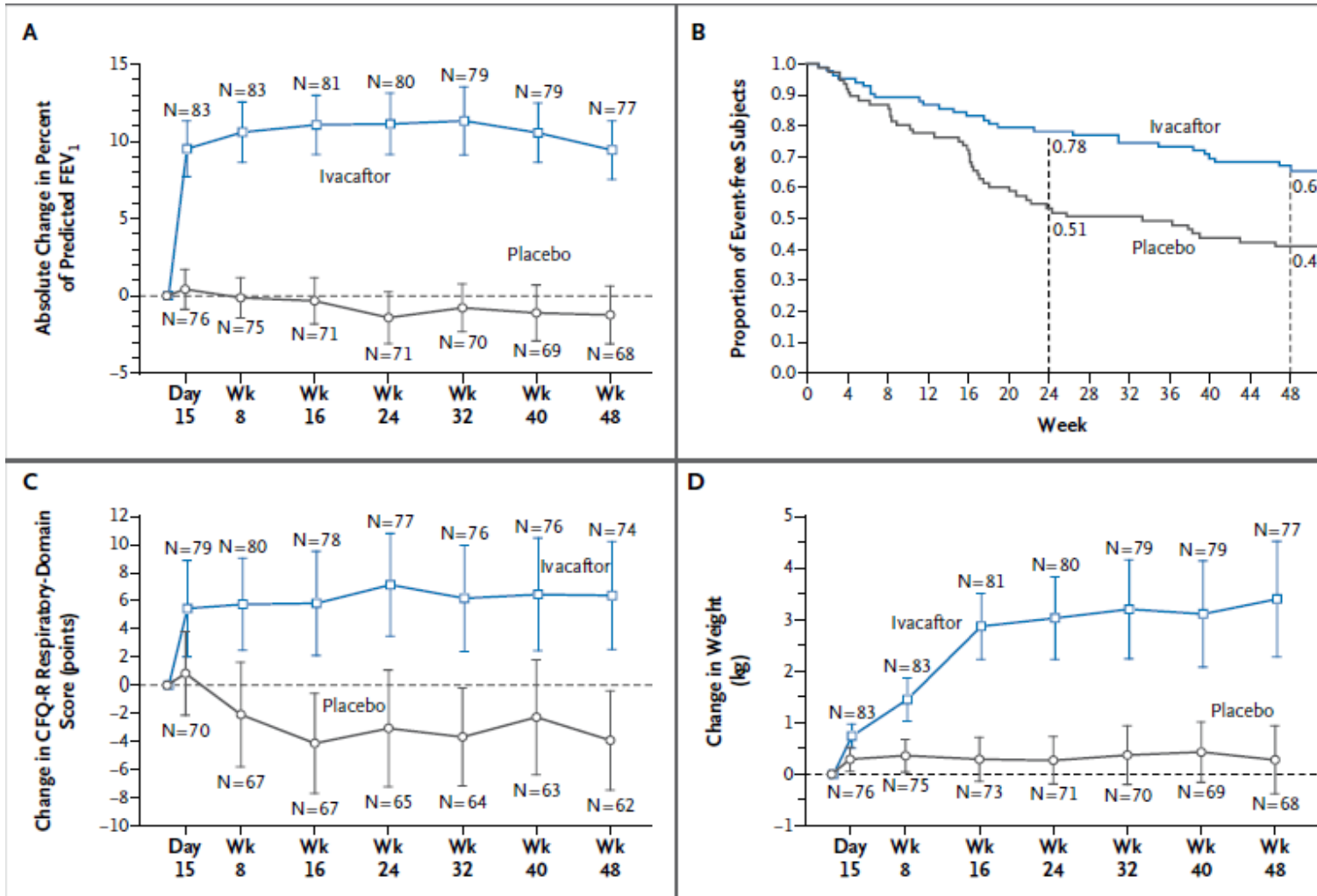


CEPS (Comité économique des produits de santé)

- Organisme interministériel placé sous l'autorité conjointe des ministres chargés de la santé, de la sécurité sociale et de l'économie
- **fixe le prix des médicaments** et des dispositifs médicaux à usage individuel pris en charge par l'assurance maladie
- Les prix sont fixés de préférence par la voie de conventions conclues avec les entreprises commercialisant les produits.
 - Publication au **journal officiel** (arrêté) précisant: les indications, le prix et le taux de remboursement

Ivacaftor (Kalydeco®)

Publication le 3 novembre 2011 des résultats de l'étude clinique chez 161 patients atteints de mucoviscidose >12 ans porteurs d'une mutation G551D



AMM Ivacaftor (Kalydeco®)

Indications	FDA	EMA
Patients > 6 ans avec mutation G551D	31/01/2012	23/07/2012
Patients > 6 ans avec 8 autres mutations gating*	21/02/2014	31/07/2014
Patients avec mutation R117H > 6 ans > 18 ans	29/12/2014	18/11/2015
Patients de 2 à 5 ans - avec G551D, 8 mutations gating* et R117H - avec G551D et 8 mutations gating*	18/03/2015	18/11/2015

*G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N, S549R

Accès Kalydeco® pour les patients français

- **Pour les patients porteurs d'une mutation G551D \geq 6 ans**
 - **ATU nominative** du 20/04/2012 au 20/07/2012 (32 demandes)
 - **ATU de cohorte** du 20/07/2012 au 12/10/2012 (43 demandes – 38 traitements)
 - **Post ATU** Poursuite de délivrance en pharmacie hospitalière
 - **Commission de Transparence: SMR important et ASMR II**
 - **Arrêté du 23/12/2013** (JO du 26/12/2013) fixant le prix de remboursement de Kalydeco à **19 521,80 €** pour un traitement de 28 jours
 - Délivrance en **pharmacie de ville** à partir du 26/11/2014
- **82 patients (1,3%) traités en 2014 (Registre français)**
 - 42 patients <20 ans et 40 patients >20 ans

Accès Kalydeco® pour les patients français (2)

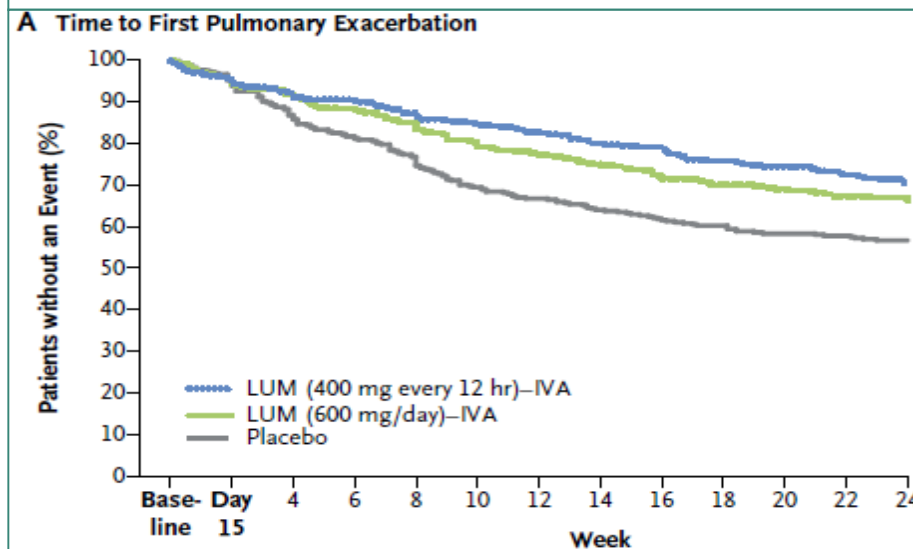
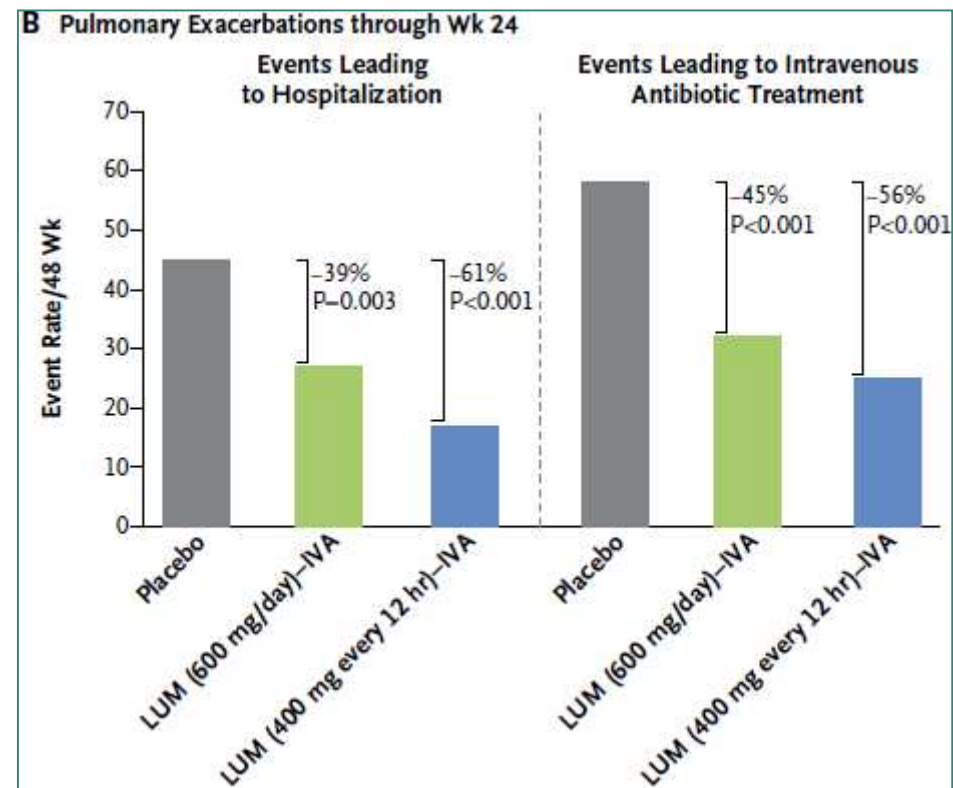
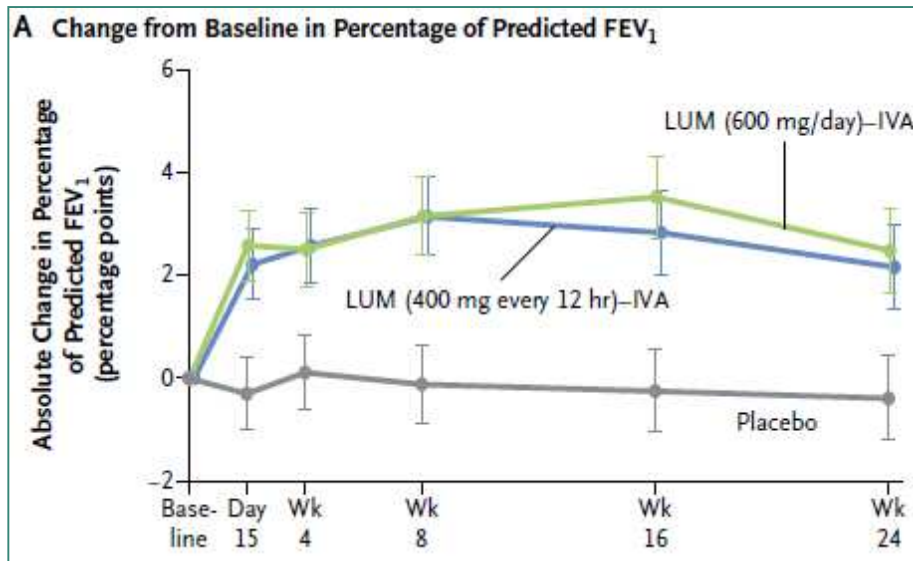
- **Pour les patients porteurs de mutations gating \geq 6 ans**
 - Pas de possibilité d'ATU car extension d'AMM
 - Quelques patients ont reçu Kalydeco en **traitement compassionnel** (patients sévères + patients ayant participé à un protocole d'étude clinique). Demande spécifique à Vertex à renouveler chaque mois.
 - **Commission de Transparence: SMR important et ASMR II** (5/11/14)
 - **Arrêté du 13/05/2015** (JO du 20/05/2015) élargissant le remboursement de Kalydeco à 8 mutations gating complémentaires (G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N ou S549R). Prix **18 508,17 €** pour un traitement de 28 jours
 - Délivrance d'emblée en **pharmacie de ville**
- **Evaluation des nouveaux patients traités en 2015 : ~ 40**

Accès Kalydeco® pour les patients français (3)

- **Pour les patients porteurs de mutation R117H >18 ans**
 - Quelques **traitements compassionnels**
 - Attente de l'avis de la Commission de Transparence
- **Pour les enfants de 2 à 5 ans porteurs de mutation gating**
 - Attente de l'avis de la Commission de Transparence

Ivacaftor/Lumacaftor (Orkambi®)

Publication le 16 juillet 2015 des résultats de l'étude clinique chez 1108 patients atteints de mucoviscidose >12 ans homozygotes F508del



Accès Orkambi® pour les patients français

- Indication: patients >12 ans homozygotes F508del
- AMM américaine (FDA): 2/07/2015
- AMM européenne (EMA): 19/11/2015
- ATU de cohorte: autorisation en octobre 2015 effective du 17/12/2015 au 14/03/2016
- Post ATU: dispensation en **pharmacie hospitalière**
- Coût: **13 016,24 €** pour un traitement de 28 jours
- Attente de l'avis de la Commission de Transparence

Qui traiter, quand, comment? (1)

- **Population cible** = celle de l'ATU (avant l'AMM) ou de l'AMM
- Importance d'une **information** la plus objective possible **à tous les patients concernés**
 - Le plus souvent au moment d'une consultation
 - Résultats des essais cliniques (graphes)
 - L'efficacité chez un patient donné ne peut être prédite avec certitude
 - Effets indésirables rapportés
 - Modalités de surveillance
 - Coût de traitement
 - Nécessité de réévaluation ultérieure
- La décision de traiter résulte d'**un consensus médecin/patient** ou **médecin/parents**
 - Certains patients peuvent refuser le nouveau traitement

Qui traiter, quand, comment? (2)

■ Pour Kalydeco

- Patients >6 ans avec une mutation gating
- Population limitée et effet attendu très important
- Traitement souvent débuté dès que possible
- Efficacité rapportée également pour les patients sévères (VEMS<40%)
- Bénéfice possible chez des patients avec fonction respiratoire normale
- Probable mise à disposition prochaine pour les enfants de 2 à 5 ans et les patients >18 ans avec mutation R117H

■ Pour Orkambi

- Patients >12 ans homozygotes F508del
- Population concernée plus importante et effet attendu plus modeste
- Prendre le temps d'un bilan de base avant traitement
- Démarrer le traitement au CRCM si possible
- Hospitaliser 24 à 48 h si insuffisance respiratoire sévère
- Revoir à un mois ou avant si besoin

Posologie

Médicaments d'exception

Prescription hospitalière semestrielle
en conformité avec la fiche d'information thérapeutique

Posologie quotidienne de Kalydeco, après un repas riche en graisses

Enfant >6 ans et adulte	1 comprimé à 150 mg toutes les 12h
Enfant 2 à 5 ans <14 kg	1 sachet de 50 mg toutes les 12h
Enfant 2 à 5 ans \geq 14 kg	1 sachet de 75 mg toutes les 12h

Posologie quotidienne d'Orkambi chez des patients >12 ans F508del/F508del

1 comprimé = Lumacaftor 200 mg + Ivacaftor 125 mg

2 comprimés matin et soir = Lumacaftor 400 mg + Ivacaftor 250 mg x2/jour

Surveillance et précautions

■ Hépatique

- Surveillance ASAT/ALAT +bilirubine avant traitement, à 1 mois, tous les 3 mois la première année de traitement puis une fois/an
- Non recommandé si insuffisance hépatique grave. Si prescription, ↓ la posologie
 - ✓ ivacaftor : 150 mg tous les 2 jours puis ajuster selon réponse clinique et tolérance
 - ✓ orkambi: max 1 cp matin et soir puis ajuster selon réponse clinique et tolérance
- Si insuffisance hépatique modérée: ↓ la posologie
 - ✓ ivacaftor :150 mg/j
 - ✓ Orkambi : 2 cp le matin et 1 cp le soir
- arrêt de traitement si ASAT/ALAT > 5 LSN ou ASAT/ALAT > 3 LSN + bilirubine >2 LSN

■ Rénale

- Prudence si insuffisance rénale sévère (clairance créatinine < 30 ml/min)

■ Ophtalmologique

- **Cataracte:** opacités du cristallin sans incidence sur la vision observées chez des enfants sous Kalydeco®
- **Examen ophtalmo** avant traitement et de surveillance chez l'enfant

Surveillance et précautions (2)

En complément pour Lumacaftor/Ivacaftor

■ Respiratoire

- Dyspnée, oppression thoracique plus fréquentes sous traitement
- Attention lors de l'initiation du traitement chez des patients avec insuffisance respiratoire sévère (VEMS<40%)

■ Contraception hormonale

- Irrégularités menstruelles, ménorragies, métrorragies sous orkambi
- Diminution d'efficacité de la contraception hormonale
- Utiliser si besoin une autre forme de contraception

Interactions médicamenteuses /alimentaires avec Ivacaftor

Substances affectant l'efficacité d'Ivacaftor	
Inhibiteurs de CYP3A (↑ l'efficacité d'Ivacaftor)	
<u>Puissants</u> - Antifongiques azolés : kétonazole, itraconazole, voriconazole, posaconazole - macrolides : télithromycine, clarithromycine	↓ la posologie d'ivacaftor à 150 mg 2 fois par semaine
<u>Modérés</u> fluconazole, érythromycine jus de pamplemousse , d'orange amère	↓ l'ivacaftor à 150 mg /jour Aliments interdits
Inducteurs de CYP3A (↓ l'efficacité d'Ivacaftor)	
<u>Puissants</u> - rifampicine, rifabutine - antiépileptiques : phénobarbital, carbamazépine, phénytoïne - millepertuis	Contre-indiqués
<u>Modérés</u> - corticoïdes à forte dose : dexaméthasone, prednisone	Contre-indiqués

Interactions médicamenteuses /alimentaires avec Ivacaftor

Interférence de l'ivacaftor sur l'action de certains médicaments	
Benzodiazépines: midazolam, alprazolam, diazépam, triazolam	Utiliser avec précaution et surveiller
AVK: warfarine	Surveillance d'INR

Interactions médicamenteuses avec Lumacaftor/Ivacaftor

En plus des médicaments précédemment cités pour l'ivacaftor seul
Ranitidine
Antidépresseurs: citalopram, escitalopram, sertraline
Antiallergiques: montelukast
Anti-inflammatoires : ibuprofène
Immunodépresseurs : cyclosporine, évérolimus, sirolimus, tacrolimus
Glucosides cardiotoniques : digoxine
Contraceptifs hormonaux
Inhibiteurs de la pompe à protons : oméprazole, esoméprazole, lansoprazole
Hypoglycémiant: répaglinide

Si Orkambi initié chez un patient sous itraconazole : 1 cp/j la 1^{ère} semaine puis dose normale

Grossesse et Kalydeco® ou Orkambi®

- Absence d'effets tératogènes en expérimentation animale (rate, lapine) mais passage placentaire pour Ivacaftor et Lumacaftor
- Incertitude sur un risque tératogène chez la femme, mais peu probable
- 1^{ère} publication de grossesse sous Kalydeco (*Kaminski R, JCF 2016, 15: 133-4*)
 - Femme de 25 ans G551D/3272-26A->G, IMC 20,8 kg/m², VEMS 85% avant Kalydeco, colonisation *Achromobacter xylosoxidans*
 - VEMS 94% en début de grossesse, stable
 - Grossesse normale sous Kalydeco, délivrance vaginale spontanée à 39 SA, poids de naissance 3402 g
- Plusieurs cas de grossesses sous Kalydeco rapportées sur le net
- Possible excrétion d'Ivacaftor et de Lumacaftor dans le lait maternel
Excrétion dans le lait des rates lactantes
- Fiche Vidal:
 - Kalydeco ne doit être utilisé pendant la grossesse qu'en cas d'absolue nécessité.

Surveillance post AMM

- **Déclaration des EI à la pharmacovigilance** www.ansm.sante.fr
- **Etudes observationnelles**
 - Permettant de recueillir des données en vie réelle sur une population de patients plus nombreuse et diversifiée que dans les essais cliniques (en particulier patients avec insuffisance respiratoire sévère)
 - Sur une période plus longue que celle des essais cliniques
 - Suivi des effets indésirables et des effets bénéfiques sur la maladie
 - Académiques ou industrielles

Surveillance post AMM

Etudes observationnelles concernant Kalydeco®

■ Etude Ivacaftor 1

- Suivi des patients français porteurs d'au moins une mutation G551D et ayant débuté un traitement par Kalydeco® avant le 1/06/13
- Etude rétrospective multicentrique avec suivi un an avant et au moins un an sous traitement (jusqu'en septembre 2014)
- Réalisée avec le support du Registre français de la Mucoviscidose
- Recueil terminé pour 57 patients, analyse en cours

■ Etude VX14-770-118

- Obligation réglementaire faite à Vertex de mettre en place une étude post AMM pour les patients traités par Kalydeco®
- Suivi des patients français traités par Kalydeco® au début de l'étude, quelles que soient leurs mutations
- Etude rétrospective (depuis un an avant le début du traitement jusqu'à l'inclusion) puis prospective 2 ans
- Début des inclusions en mars 2016

Surveillance post AMM

Etudes observationnelles concernant Orkambi®

■ **Projet de suivi de la SFM**

- Implication du GT Nouvelles thérapeutiques (PR Burgel et A Munck)
- Tentative d'harmonisation des données recueillies avant traitement au niveau des divers CRCM
- Incluant le recueil de questionnaires de qualité de vie avant traitement et à un an
- Modalités précises de recueil et budget en cours de discussion

Conclusion

- Le développement de nouveaux traitements ciblant les mécanismes de la mucoviscidose est en plein essor
- La procédure d'AMM fait suite aux essais cliniques de phase 3
- La commercialisation des nouveaux médicaments nécessite plusieurs étapes jusqu'à publication au JO de l'indication et du prix
- La procédure d'ATU permet un accès plus rapide à ces nouveaux traitements
- Les bonnes pratiques consistent à suivre les indications de l'AMM, informer les patients et accroître la surveillance dans la période suivant la mise sous traitement
- Le suivi post AMM en vie réelle est particulièrement important pour évaluer l'efficacité et les effets indésirables