

Numero unique de document : GT302013013

Date document : 11/07/2013

Direction : INFHEP

Pôle : Dermatologie, hépato-gastroentérologie et maladies métaboliques rares

Personne en charge : Pascale MAISONNEUVE

GT30 Médicaments d'hépatogastroentérologie et des maladies métaboliques rares – n°1

Séance du 04/07/2013 de 14:30 à 17:00 en salle 3

Nom des participants	Statut (mentionner si Président, membre, /secrétaire, rédacteur, évaluateur)	Présent	Absent /excusé	Copie
ARMENGAUD Didier	membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
BARDOU Marc	membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
BIOUR Michel	membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
De CALAN Loïk	membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
De KORWIN Jean Dominique	membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
PELLETIER Gilles	membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
SILVESTRE Patrick	membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
BELOUET Anne-Laure	évaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
BENMAOR Kareen	évaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
CUENOT François	évaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
DERACHE Virginie	Assistante de pôle	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
DE LIGNIVILLE Laure	évaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
DHANANI Alban	Directeur adjoint INFHEP	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
DOP Cécile	évaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
DUMARCET Nathalie	chef de pôle GASTRO	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
FERRY Nicolas	Directeur BIOVAC	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
FLEURY Laurent	Chef de pôle STRAT	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
GILLES Carole	évaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
GUYADER Gaëlle	évaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
LOPES Sabrina	Assistante de Direction INFHEP	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
MAISONNEUVE Pascale	président/directrice INFHEP	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
MONIER Christine	évaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
PLAN Gismonde	évaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
REGNIER Céline	évaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
TEODOSIU Simona	évaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
VERMILLARD Violaine	évaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	

Points	Sujets abordés	Initiales évaluateur	Action : mentionner pour audition, information, adoption ou discussion	Avis EU nécessaire avant publication Mentionner Oui non	Liens DPI Mentionner Oui non
1.	Introduction				
1.1	Présentations générales des règles de fonctionnement et de la direction INFHEP	PM	Pour information	Non	non
1.2	Présentation du règlement intérieur	PM	Pour information	non	non
2.	Dossiers thématiques				
2.1	Sans objet				
3.	Dossiers Produits – Substances (National)				
3.1	IMPACT-CROHN		Pour discussion	Non	non
4.	Dossiers Produits – Substances (Europe)				
4.1	VEDOLIZUMAB TAKEDA		Pour discussion	Oui	non
5.	Tour de Table				

Déroulement de la séance

Nom du dossier < nom>	IMPACT-CROHN
Dossier thématique	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (National)	<input checked="" type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input type="checkbox"/>
Numéro de dossier NL	NA
Nom de l'évaluateur <PRENOM><NOM>	Gaëlle GUYADER
Horaire de passage <Hh:mm à hh:mm>	15:30 – 16:30

Nom, Prénom	DPI > 1 an	Type de lien	Niveau lien	Période	Traitement en séance		
					Si DPI > 1 an	Si niveau 1	Si niveau 2
					Sortie <input type="checkbox"/>	Sortie <input type="checkbox"/>	Sortie <input type="checkbox"/>
					Absent <input type="checkbox"/>	Absent <input type="checkbox"/>	Absent <input type="checkbox"/>
					Présent <input type="checkbox"/>	Présent <input type="checkbox"/>	Présent <input type="checkbox"/>
					DPI actualisée en séance <input type="checkbox"/>		

Critères de passage		
Besoin d'une connaissance terrain sur des pratiques		<input checked="" type="checkbox"/>
<i>Technique (transplantation de microbiote fécal) non consensuelle et non validée (indication revendiquée et voie d'administration)</i>		
Besoin d'un avis collégial ou complémentaire / Absence de consensus interne et / ou avis complémentaire		<input type="checkbox"/>
<i>Non</i>		
Caractère innovant du dossier		<input type="checkbox"/>
<i>Non</i>		
Impact majeur de santé publique		<input type="checkbox"/>
<i>Non</i>		

Références documentaires
Protocole de l'étude
publication: van Nood E et al. Duodenal infusion of donor feces for recurrent Clostridium difficile. N Engl J Med 2013
publication: Bakken JS et al. Treating Clostridium difficile infection with fecal microbiota transplantation. Clin Gastroenterol Hepatol 2011
publication: Matthew J. Hamilton et al. Standardized Frozen Preparation for Transplantation of Fecal Microbiota for Recurrent Clostridium difficile Infection. Am J Gastroenterol, 31 January 2012

Présentation de la problématique
L'ANSM est sollicitée pour une demande d'autorisation d'essai clinique dit "Hors Produit de Santé". Le protocole de la recherche porte sur une nouvelle technique de modification de la flore intestinale, la transplantation de microbiote fécal. Une discussion est jugée nécessaire au niveau du Groupe de travail pour: a) valider les dernières recommandations internationales émises sur cette procédure ; b) apprécier, au niveau national, les garanties de sécurité apportées pour les personnes participant à cette recherche.

Question posée	1. Les critères de sélection des receveurs sont-ils adéquats au regard notamment du choix du moment de la transplantation de microbiote fécal (post-rémission), du score retenu (Harvey Bradshaw/CDAI), du statut d'immunosuppression (patients sous immunosuppresseurs et corticothérapie à long terme) ?	
Votes		
Nombre de votants sur nombre global		6
Nombre d'avis favorables		0
Nombre d'avis défavorables		6
Nombre d'abstention		0
Avis relatif à la question posée		
<i>Avis majoritaires</i>	Réponse collégiale négative: Les critères de sélection des "receveurs" doivent être mieux précisés. Le promoteur devra justifier et documenter les points suivants préalablement à une autorisation d'essai clinique: <ul style="list-style-type: none"> - le bénéfice d'une telle procédure chez des patients en rémission pour lesquels le pronostic vital n'est pas en jeu et qui pourraient bénéficier d'autres thérapeutiques autorisées ; - le traitement par corticoïdes chez des patients en rémission. - le choix de la voie d'administration de la préparation fécale (colonoscopie) dans la mesure où celle-ci n'est pas dénuée de risques sur-ajoutés ; - le nombre élevé de biopsies réalisées (32). 	
<i>Avis minoritaires</i>		
Proposition d'action :	Par	Échéance
Questions posées au promoteur		Lors du prochain « courrier intermédiaire »

Question posée	2. Le risque de transmission d'agents pathogènes est-il suffisamment encadré pour assurer la sécurité des patients receveurs : - qualité de la préparation fécale, - tests réalisés sur les échantillons de selles injectés, - critères de sélection des donneurs suffisants (cf. recommandations du "FMT Workgroup")	
Votes		
Nombre de votants sur nombre global		6
Nombre d'avis favorables		0
Nombre d'avis défavorables		6
Nombre d'abstention		0
Avis relatif à la question posée	Réponse collégiale négative: Les critères de sélection des donneurs sont insatisfaisants et ne permettent pas, en l'état, de garantir la sécurité des patients "receveurs". Le promoteur devra renforcer ces critères et proposer un dépistage plus exhaustif préalablement à une autorisation d'essai clinique.	
<i>Avis majoritaires</i>		
<i>Avis minoritaires</i>		
Proposition d'action :	Par	Échéance
Questions posées au promoteur		Lors du prochain « courrier intermédiaire »
Mise en place d'un CSST		Automne 2013

Question posée	3. Le critère d'évaluation principal est-il pertinent (index de Sorensen) ?	
Votes		
Nombre de votants sur nombre global		6
Nombre d'avis favorables		0
Nombre d'avis défavorables		0
Nombre d'abstention		6
Avis relatif à la question posée	Réponse collégiale négative: Les membres se sont abstenus de répondre considérant unanimement qu'ils n'avaient pas les compétences nécessaires pour répondre à cette question (critère microbiologique). Toutefois, deux des membres signale que le moment de l'évaluation de ce critère (S6) n'est pas opportun (prématuré) et qu'il pourrait être évalué à distance (S24).	
<i>Avis majoritaires</i>		
<i>Avis minoritaires</i>	Certains experts (2)	
Proposition d'action :	Par	Échéance
Questions posées au promoteur		Lors du prochain « courrier intermédiaire »

Déroulement de la séance

Nom du dossier < nom >	VEDOLIZUMAB TAKEDA
Dossier thématique	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (National)	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input checked="" type="checkbox"/>
Numéro de dossier NL	NA
Nom de l'évaluateur <PRENOM><NOM>	Gaëlle GUYADER
Horaire de passage <Hh:mm à hh:mm>	16:30 – 17:00

Nom, Prénom	DPI > 1 an	Type de lien	Niveau lien	Période	Traitement en séance		
					Si DPI > 1 an	Si niveau 1	Si niveau 2
					Sortie <input type="checkbox"/>	Sortie <input type="checkbox"/>	Sortie <input type="checkbox"/>
					Absent <input type="checkbox"/>	Absent <input type="checkbox"/>	Absent <input type="checkbox"/>
					Présent <input type="checkbox"/>	Présent <input type="checkbox"/>	Présent <input type="checkbox"/>
					DPI actualisée en séance <input type="checkbox"/>		

Critères de passage		
Besoin d'une connaissance terrain sur des pratiques		<input type="checkbox"/>
<i>Non</i>		
Besoin d'un avis collégial ou complémentaire / Absence de consensus interne et / ou avis complémentaire		<input checked="" type="checkbox"/>
<i>L'évaluation du dossier fourni par la firme soulève plusieurs questions sur les données d'efficacité et de sécurité du produit (cf. questions 1 à 5 infra)</i>		
Caractère innovant du dossier		<input checked="" type="checkbox"/>
<i>Demande d'AMM centralisée pour un anticorps monoclonal anti-intégrine $\alpha 4\beta 7$ (nouvelle classe pharmacologique)</i>		
Impact majeur de santé publique		<input type="checkbox"/>
<i>Non</i>		

Références documentaires

Clinical overview
Summary of Clinical Efficacy
Summary of Clinical Efficacy
Rapporteur assessment report
Co-rapporteur assessment report

Présentation de la problématique

Nouvelle demande d'AMM centralisée (France destinataire) avec un anticorps monoclonal anti-intégrine $\alpha 4\beta 7$ indiqué dans la maladie de Crohn et la RCH.

La place de cette molécule innovante dans l'arsenal thérapeutique existant doit être évoquée et discutée avec les prescripteurs concernés.

De plus, le mécanisme d'action du vedolizumab est proche de celui d'autres molécules (natalizumab, efalizumab, anti-CD20) associées à un risque de LEMP qui doit également être discuté.