

## **Mnesis : la situation en France en avril 2013**

Juliette Dieusaert

**Dans le cadre de la réforme du médicament, la volonté de l'ANSM (Agence Nationale de la Sécurité du Médicament) est de mieux réguler l'octroi des ATU (Autorisation Temporaire d'Utilisation) nominatives. Par conséquent, elle va revoir les molécules sous ATU nominatives, à fortiori celles de plus de 10 ans ; c'est le cas du Mnesis.**

Les décisions de l'ANSM se feront notamment en fonction de 2 critères majeurs : les risques et les bénéfices de cette molécule. Les bénéfices même minimes, pourraient en l'absence de risques, peser sur la balance en cas d'absence d'alternance thérapeutique curative dans une maladie rare considérée comme grave, situation particulière pointée par l'ANSM lors de la première réunion avec les associations de patients.

- **Qu'est ce que l'IDEBENONE ?**

C'est une molécule développée pour traiter les déficits cognitifs liés à des pathologies cérébrales d'origine vasculaire ou dégénérative (d'où le nom Mnesis) qui a obtenu une Autorisation de Mise sur le Marché en Italie dans cette indication en 1993.

En 1999, Pierre Rustin (labo Pr Munnich) observe que l'idebenone diminue le stress oxydant cellulaire dans les maladies mitochondriales, d'où l'idée d'essais cliniques dans l'Ataxie de Friedreich.

- **Les laboratoires : Takeda et Santhera**

**Le fabricant à l'origine de la molécule est Takeda dont la gouvernance est au Japon. L'idebenone (MNESIS) est importé d'Italie et distribué par Takeda France ou Idis, un distributeur de médicaments.**

En 2005, le groupe Takeda a conclu un partenariat de développement avec Santhera Pharmaceuticals, un laboratoire suisse spécialisé dans le développement de molécules dans les pathologies rares et neurologiques. Ce qui explique que **Santhera soit le promoteur des derniers essais cliniques**. Mais la publication officielle des résultats par Santhera qui permettraient aux investigateurs cliniciens d'analyser toutes les données tarde !

- **Les essais cliniques réalisés avec l'Idebenone**

- Essai en ouvert (1999-2000), Necker (Pr Munnich) et la Pitié (Dr A Dürr) : effet positif de l'idebenone sur la cardiomyopathie chez les enfants AF. Promoteur : laboratoires Takeda.
- Essai IONA (2008) : essai américain (Dr D Lynch) de phase 2 avec 3 posologies et double aveugle : bénéfique thérapeutique chez certains enfants en stabilisant les fonctions neurologiques, les mouvements fins et l'élocution (publication juillet 2011). Promoteur : laboratoire Santhera
- Essai MICONOS (2008-2010), essai européen de phase 3 avec 232 patients en double aveugle contre placebo. Résultats non significatifs sur les critères principaux (neurologique et cardiologique). Promoteur : laboratoire Santhera. Publication non encore disponible 2 ans après !
- Essai PROTI (2010-2012) : extension de l'essai MICONOS ; résultats non encore publiés.
- utilisé actuellement dans **d'autres essais** : le syndrome de MELAS (maladie mitochondriale), l'atrophie optique de Leber (maladie mitochondriale), la myopathie de Duchenne.

- **Sa prescription**

**Par ATU nominative** depuis plus de 10 ans, sous la responsabilité du prescripteur.

**Posologie** initiale 5 mg/kg ; actuellement très variable jusqu'à 40 mg/kg.

**Les risques** : aucune observation de toxicité n'a été officiellement rapportée, à faible, moyenne ou forte doses.

**Son efficacité est encore discutée** malgré plusieurs essais faits dans le monde depuis 1999. Aucun n'a été suffisamment concluant sur les paramètres étudiés : essentiellement neurologiques et cardiologiques. Si les résultats des essais ne sont pas significativement positifs, il y a des bénéfices individuels rapportés qui ne peuvent être occultés (notion de sous-groupe de patients répondeurs). **De façon récurrente, un nombre non négligeable de patients signalent une amélioration de l'élocution, de l'exécution des mouvements fins et de la fatigabilité.** Ceci est à prendre en compte !

**740 patients** bénéficient actuellement de cette molécule, soit la moitié des personnes Friedreich estimées en France.

- **La problématique actuelle**

**Les ATU pour l'Idebenone ne pourront plus être délivrées d'ici quelques années sans preuve d'efficacité publiée, ou essais en cours.**

Certains cliniciens modifient déjà leurs prescriptions : soit en proposant de cesser la prescription vu le manque de données, soit... en augmentant les doses (jusqu' à 40 mg/kg) à la demande des patients constatant certaines améliorations.

Le 16 février 2013, dans ce contexte, une réunion exceptionnelle, organisée par l'AFAF et Pierre Rustin sur cette problématique, a eu lieu à l'hôpital Robert Debré. 21 participants : 5 associations (AFAF-



CSC-ASL-Ouvrir les yeux-AFM), Le 11 mars 2013, l'ANSM, suite à un courrier de Pierre Rustin, nous apporte une 1ere réponse :  
« La problématique "Idebenone", comme vous le dites avec acuité, n'est absolument pas négligée. Nous nous assurons continuellement que les patients devant en recevoir, puissent en bénéficier, par le biais pour l'instant d'ATU nominatives. Des solutions plus pérennes, telles qu'ATU de cohorte et AMM/RTU, seraient évidemment préférables, au mieux appuyées sur des essais cliniques, certes pas forcément faciles à promouvoir ou financer. Nous y réfléchissons. Nous pourrions envisager dans un premier temps un rendez-vous téléphonique, éventuellement suivi d'une rencontre. Nous sommes toujours à l'écoute des propositions des professionnels de terrain, cliniciens et/ou chercheurs, dont vous êtes, ainsi que des associations de patients. Cordialement »

Dr Florent PERIN-DUREAU (ANSM)

Merci à Pierre Rustin, Alexandra Dürr et tous pour leur engagement.  
A suivre !

AFAF - ESPOIR 131- Avril 2013

Ps : un document sur l'état des lieux du Mnesis dans le monde est en cours.