

**Commission évaluation initiale du
rapport entre les bénéfices et les
risques des produits de santé N°19**

Compte-rendu de la séance du 24 septembre 2015

PARTICIPANTS

Membres de la Commission :

Nicolas ALBIN
Gwenaëlle ALLAIN-VEYRAC
Michel BIOUS
Jean-Benoît CHENIQUE
Claire GUY
Hélène POLLARD
Willy ROZENBAUM
Martine TEBACHER ALT
Stéphane TELLEZ
Albert TRINH-DUC

Excusés :

Isabelle DEBRIX
Christophe DUGUET
Christian FLAISSIER
Pierre-Yves HATRON

Directeur général de l'ANSM ou son représentant :

Cécile DELVAL, directrice de l'évaluation

Secrétariat de la Commission :

Marie-Lise MIGUERES
Magali RODDE
Corinne CHARDAVOINE
Patricia ESTRELLA

Participants de l'ANSM :

Nadia BAHMAD, Direction de l'évaluation
Elsa BOHER, Direction des médicaments anti-infectieux, en hépato-gastro-entérologie, en dermatologie et des maladies métaboliques rares
Emilie BRETON, Direction des médicaments en oncologie, hématologie, immunologie et néphrologie
Peggy CHOCARNE, Direction des médicaments en oncologie, hématologie, immunologie et néphrologie
Aurélia COGNEE-CHAUVIN, Direction des médicaments en cardiologie, endocrinologie, gynécologie et urologie
Cécile DOP, Direction des médicaments anti-infectieux, en hépato-gastroentérologie, en dermatologie, et des maladies métaboliques rares
Céline DRUET, Directrice adjointe Direction des médicaments en cardiologie, endocrinologie, gynécologie, urologie
Joëlle EL- KHOURY, Direction évaluation
Gwennaëlle EVEN, Direction des médicaments en cardiologie, endocrinologie, gynécologie et urologie
Vincent GAZIN, Direction des médicaments en oncologie, hématologie, immunologie et néphrologie

Fabien LAGARDE, Direction des médicaments anti-infectieux, en hépato-gastro-entérologie, en dermatologie et des maladies métaboliques rares
Carole LE SAULNIER, Directrice des affaires juridiques et réglementaires
Annie LORENCE, Direction de l'évaluation
Françoise MANCEL, Direction de l'évaluation
Marc MARTIN, Direction des médicaments en oncologie, hématologie, immunologie et néphrologie
Nathalie MORGENSZTEJN, Direction des médicaments anti-infectieux, en hépato-gastro-entérologie, en dermatologie et des maladies métaboliques rares
Claire POULALHON, Direction des médicaments en oncologie, hématologie, immunologie et néphrologie
Nathalie RICHARD, Directrice adjointe des médicaments en neurologie, psychiatrie, antalgie, rhumatologie, pneumologie, ORL, ophtalmologie, stupéfiants
Caroline SEMAILLE, Directrice des médicaments anti-infectieux, en hépato-gastro-entérologie, en dermatologie et des maladies métaboliques rares
Camille THOMASSIN, Direction des médicaments en cardiologie, endocrinologie, gynécologie, urologie
Philippe VELLA, Directeur des médicaments en neurologie, psychiatrie, antalgie, rhumatologie, pneumologie, ORL, ophtalmologie, stupéfiants

Prestataires :

Marion MADRIAS, rédactrice société Ubiquis
Lisa BLIN, Films de l'Arche
Claude POUPARD, Films de l'Arche
Audrey MOTTIER, Films de l'Arche

Ordre du jour réalisé

1. APPROBATION DU COMPTE RENDU DE LA COMMISSION DU 9 JUILLET 2015	4
2. RETOUR D'INFORMATION DES DOSSIERS EXAMINES PAR LE CHMP LORS DE LA REUNION DE JUILLET 2015	4
3. PRESENTATION DU BILAN DES COMMISSIONS CONSULTATIVES DE L'ANSM	5
4. ANNONCE DES CONFLITS D'INTERETS	8
5. DOSSIERS THEMATIQUES	8
5.1. Demandes d'autorisation temporaire d'utilisation de cohorte (ATUc)	8
5.1.1. Elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir (ECFTAF).....	8
5.1.2. Strensiq® (asfotase alpha).....	12
5.1.3. Farydak® (panobinostat).....	12
5.2. Recommandations temporaires d'utilisation de médicaments (RTU)	13
5.2.1 Point sur les RTU	13
5.2.2. Point sur la RTU Avastin®	16
5.2.3. RTU Hémangirol® (propranolol).....	17
5.2.4. RTU Xalkori® (crizotinib).....	19
5.2.5. ATUc Palbociclib	22

Le quorum est atteint avec 8 membres présents

Le président ouvre la séance à 9 heures 45.

1. Approbation du compte rendu de la commission du 9 juillet 2015

Le compte-rendu de la commission du 9 juillet 2015 est adopté à l'unanimité des 8 votants présents.

Pour : Nicolas ALBIN, Gwenaëlle ALLAIN-VEYRAC, Michel BIOUR, Jean-Benoît CHENIQUE, Hélène POLLARD, Martine TEBACHER-ALT, Willy ROZENBAUM, Stéphane TELLEZ.

2. Retour d'information des dossiers examinés par le CHMP lors de la réunion de juillet 2015

Cécile DELVAL indique que le CHMP a donné 11 avis favorables pour des AMM de nouveaux médicaments :

- Mosquirix®, premier vaccin contre le paludisme et l'hépatite B ;
- Cresemba®, indiqué dans le traitement de l'aspergillose et la mucormycose ;
- Intuniv®, indiqué dans le syndrome d'hyperactivité de l'enfant ;
- Praluent® (antiPSCK9), indiqué dans l'hypercholestérolémie et les dyslipidémies mixtes ;
- Fexeric®, citrate de fer indiqué dans l'hyperphosphatémie ;
- Obizur®, indiqué dans l'hémophilie acquise ;
- l'association antibiotique Zerbaxa® (ceftolozane/tazobactam), indiqué dans les infections intra-abdominales et urinaires (pyélonéphrites) ;
- Zalviso® (sufentanil), indiqué dans les douleurs post-opératoires ;
- le générique de l'lvabradine® indiqué dans l'insuffisance cardiaque ;
- 2 génériques du Pemtrexed®.

Le dossier du Mosquirix® repose sur une étude de phase III, incluant plus de 15 400 enfants, avec 11 centres dont sept situés en Afrique, dans des pays où l'incidence du paludisme est élevée (de 0,03 à 4,27 épisodes par an). Un suivi d'une médiane de quatre ans était prévu chez les enfants âgés de 5 à 17 mois et de trois ans chez les enfants âgés de 6 à 12 semaines. La couverture est importante en termes de moustiquaires traitées. L'étude qui visait à démontrer l'efficacité, a nécessité un travail de préparation conséquent, avec notamment l'appui et des avis de l'OMS, l'EMA, la FDA et les organisations africaines.

Les données d'efficacité diffèrent selon la tranche d'âge. L'efficacité vaccinale contre le premier ou unique épisode à 12 mois est de 31 % chez les enfants âgés de 6 à 12 semaines et de 56 % chez les enfants âgés de 5 à 17 mois. Durant la période de suivi (36 mois), une légère diminution de l'efficacité a été observée (respectivement 27 % et 46 %).

Le laboratoire a obtenu une indication dans la prévention du paludisme chez les enfants âgés de 6 semaines à 17 mois. Le CHMP a conclu à une efficacité plus importante chez les enfants plus âgés et plus protectrice dans les régions à haut risque de transmission. La protection diminue avec le temps. Une discussion a porté sur l'utilité d'une quatrième dose, qui fera l'objet de travaux complémentaires.

Willy ROZENBAUM souhaite savoir s'il s'agit d'un avis scientifique plus que d'un avis favorable pour l'AMM. Cette étude a nécessité un investissement important, il semble que le CHMP a rendu un avis symbolique favorable dans un contexte sensible.

Cécile DELVAL confirme qu'il y a eu des échanges avec le CHMP préalablement à la réalisation de l'essai. Cécile DELVAL ajoute que ce vaccin est réservé aux zones endémiques en Afrique.

Willy ROZENBAUM demande s'il existera une possibilité de bénéficier de ce vaccin pour les enfants naissant en France et amenés à retourner en zone d'endémie.

Cécile DELVAL suggère d'attendre l'avis de la Commission européenne, puis celui de la HAS et de la Commission de la Transparence pour la mise à disposition en France. Il faut cependant noter que l'essai n'a été conduit qu'auprès de populations africaines.

Cresemba® (isavuconazole) est indiqué dans le traitement de l'aspergillose et de la mucormycose chez des patients pour lesquels l'amphotéricine B n'est pas appropriée. Ce dossier a fait l'objet de nombreuses discussions, avec notamment des objections majeures portant sur des problèmes de qualité pharmaceutique, résolus depuis. Une discussion a porté sur les aspergillooses invasives, pour lesquelles un essai comparatif était en faveur d'une non-infériorité par rapport au voriconazole, avec une tendance à une meilleure tolérance. Un débat important a porté sur la variabilité de l'efficacité contre la mucormycose en fonction du

germe. Le CHMP a demandé au laboratoire de mieux définir la population qui pourrait tirer le plus de bénéfices de cette molécule. En juillet, le laboratoire a ainsi présenté des données d'efficacité chez les patients atteints de mucormycose qui ne peuvent recevoir d'amphotéricine B. Le CHMP a alors rendu un avis favorable dans une indication correspondant à cette population. Cet avis signe la fin des ATU nominatives (13 depuis novembre 2014).

Willy ROZENBAUM souligne la nécessité de démontrer l'efficacité de ce type de produits dans la mucormycose dont l'évolution est très dépendante du déficit sous-jacent. La pathologie est en augmentation, mais reste très peu fréquente, sur des terrains très variables. Il existe des alternatives, mais il se pose un problème d'intolérance et d'interactions médicamenteuses.

Cécile DELVAL précise que les débats du CHMP ont porté sur la population qui bénéficierait le plus de la molécule, en tenant compte des alternatives existantes. Une indication de niche a été retenue.

Albert TRINH-DUC rejoint la séance à 9 heures 55.

Nathalie MORGENSZTEJN précise la mucormycose est une pathologie potentiellement fatale. Il peut exister des intolérances à l'amphotéricine B habituellement indiquée.

Claire GUY rejoint la séance à 10 heures.

L'Intuniv® (guanfacine) a été développé dans la prise en charge du syndrome d'hyperactivité des enfants âgés de 6 à 17 ans chez lesquels les autres traitements ne sont pas adaptés, tolérés ou sont inefficaces. Ce médicament doit être utilisé uniquement dans le cadre d'un programme global intégrant des mesures psychologiques, éducatives et sociales. Le CHMP recommande par ailleurs que le traitement soit initié par un spécialiste des troubles comportementaux des enfants et adolescents. Les conditions de prescription et de délivrance devront faire l'objet de discussions en France.

Le développement démontre une efficacité modeste. Le débat a surtout porté sur le risque lié aux épisodes de somnolence. La consultation de groupes d'experts, intégrant notamment des représentants de patients, a conduit le CHMP à rendre un avis favorable, avec la reconnaissance d'un effet certain, mais modeste.

Le laboratoire a présenté des données démontrant une diminution notable du nombre d'épisodes de somnolence dans le temps après quatre semaines. Il a cependant raisonné en termes d'incidence et non de nombre de patients : en réalité, le pourcentage de patients qui déclarent un épisode de somnolence ne diminue pas dans le temps. Le CHMP a rendu un avis favorable pour l'AMM. La France a signé un *minority statement* pour signifier son désaccord avec cet avis, considérant que le rapport bénéfice/risque de ce médicament dans l'indication concernée était négatif pour des données d'efficacité modérées et inconsistantes, des questions sur les aspects fonctionnels, sur la tolérance (somnolence et effets cardiovasculaires des médicaments hypertenseurs) et des données inquiétantes sur l'utilisation à long terme pour la courbe de croissance, le développement cognitif et la maturation sexuelle. Dans le cas où l'AMM est accordée, l'ANSM peut restreindre les conditions de prescription et de délivrance et travaillera avec la HAS et la Commission de la Transparence sur les conditions d'admission au remboursement de cette molécule.

3. Présentation du bilan des commissions consultatives de l'ANSM

Cécile DELVAL rappelle que ce bilan est basé sur l'enquête réalisée en avril-mai 2015 auprès des membres des 4 commissions consultatives de l'ANSM.

L'Agence compte quatre commissions consultatives aujourd'hui :

- Commission d'évaluation initiale du rapport entre les bénéfices et les risques des produits de santé ;
- Commission de suivi du rapport entre les bénéfices et les risques des produits de santé ;
- Commission des stupéfiants et psychotropes ;
- Commission de prévention des risques liés à l'utilisation des catégories de produits de santé.

Leur rôle est de rendre un avis collégial complémentaire à l'évaluation interne, sur certaines questions, chaque fois que l'instruction d'un dossier le nécessite. Il s'agit d'apporter au directeur général un éclairage pluridisciplinaire et collégial sur des sujets qui présentent des enjeux importants en termes de santé publique et notamment de sécurité sanitaire.

La Commission d'évaluation initiale du rapport entre les bénéfices et les risques des produits de santé peut être consultée sur une question concernant notamment :

- certaines demandes d'autorisations de recherches biomédicales présentant une spécificité du fait de leur caractère innovant ou d'un enjeu particulier pour la santé publique ;
- des demandes d'autorisation temporaire d'utilisation de cohorte (en pratique, toutes les ATU passent en commission pour avis ou pour information) ;

- des recommandations temporaires d'utilisation de médicaments (en pratique, toutes les RTU passent en commission) ;
- des demandes d'AMM ;
- l'élaboration de certains plans de gestion de risque de médicaments.

Le bilan des commissions est positif. Elles ont en effet rendu des avis sur des sujets importants et assurent leur mission de transparence de manière satisfaisante. Celle-ci a permis de montrer la complexité des problématiques auxquelles l'ANSM est souvent confrontée.

Le mandat des membres des commissions, créées le 1^{er} février 2013, arrivera à échéance le 7 février 2016. La direction générale a mené une enquête pour établir un bilan du fonctionnement des commissions et recueillir les retours d'expérience et suggestions d'amélioration. 41 membres de commissions sur 56 y ont répondu (73 % de participation).

A 97 %, les membres ont considéré que les missions des commissions sont clairement définies et que la typologie des dossiers correspond aux missions. 70 % des répondants estiment les compétences des membres bien représentées. Le recours aux experts externes est considéré comme utile dans 50 % des réponses et comme pertinent dans 44 % des réponses – ce sujet sera étudié.

En termes d'organisation et de déroulement des séances :

- La fréquence est jugée adaptée (80 % des réponses)
- La durée est estimée suffisante pour traiter les dossiers (92 % des réponses)
- Le déroulement général est adapté (95 % des réponses)
- La qualité des présentations est satisfaisante (95 % des réponses)
- Un point sur l'actualité en début de séance est souhaité (90 % des réponses)
- Les sujets d'ordre général sont considérés comme suffisamment présentés (63 % des réponses)
- Les retours sur les avis rendus et les suites données sont jugés satisfaisants (80 % des réponses)
- 73 % des répondants souhaiteraient un partage des travaux avec les autres commissions.

S'agissant du format et du contenu des dossiers présentés :

- Le format des dossiers est considéré comme adapté dans 92 % des réponses.
- Le plan des notes de présentation est unanimement considéré comme adapté.
- Il existe une marge d'amélioration sur la qualité scientifique des dossiers, suffisante pour 75 % des répondants, mais 50 % des répondants de la Commission d'évaluation initiale, qui relèvent une certaine hétérogénéité des dossiers, avec des données parfois incomplètes.
- Les informations sont jugées pertinentes à 92 % et complètes à 97 %.
- Les informations après la séance paraissent également suffisantes à 97 %.

Sur la base de ces conclusions, diverses pistes d'évolution ont été définies.

En termes d'organisation des séances, il est prévu :

- de respecter le calendrier initial prévu ;
- d'améliorer le délai de mise à disposition des dossiers sur la plateforme Agora ;
- de prévoir, de manière systématique, un point sur l'actualité de l'Agence en début de séance ;
- de prévoir plus régulièrement un retour sur les avis rendus et les suites qui y sont données ;
- de mettre en place une information régulière sur les travaux des autres Commissions, voire la présence d'un rapporteur si nécessaire.

La principale réforme sera le passage de 4 à 3 commissions. Les missions de la Commission de prévention des risques seront en effet intégrées dans celles de la commission de suivi du rapport entre les bénéfices et les risques. Les missions et le périmètre des trois autres commissions ne seront revus qu'à la marge.

Pour la Commission d'évaluation initiale, un renforcement de certaines compétences en thérapeutique clinique et l'intégration d'une compétence en méthodologie statistique sont prévus, avec une augmentation du nombre de membres, passant de 14 à 16. Les missions resteront globalement inchangées. Des dossiers d'ATU nominatives pourront être discutés en séance.

Un appel à candidatures sera publié les jours prochains. Des jurys de sélection seront mis en place, de façon à ce que les nouvelles commissions puissent être opérationnelles dès mars 2015.

Albert TRINH-DUC rappelle avoir souligné le problème de l'hétérogénéité des dossiers. En effet, une homogénéité dans la présentation des documents (plan unique) pourrait simplifier le travail de préparation des dossiers traités en séance, chacun étant spécialiste dans son domaine.

Willy ROZENBAUM souligne le problème du délai entre la réception des dossiers et la tenue de la commission souvent insuffisant. Il lui arrive fréquemment de se tourner vers des spécialistes pour obtenir des informations sur les sujets qu'il ne maîtrise pas. Il rappelle que l'Agence a fait intervenir des experts sur les dossiers très spécialisés. Willy ROZENBAUM ajoute que les évaluateurs de l'Agence sont supposés répondre aux questions des membres de la Commission.

Nicolas ALBIN rappelle avoir demandé que la commission se penche également sur les essais de recherche biomédicale. Il se réjouit donc que l'évolution de la commission aille en ce sens, mais s'interroge sur l'articulation des travaux avec la directive européenne et les Comités de protection des personnes (CPP). Par ailleurs, il suggère que la commission étudie le dossier Intuniv® pour appuyer le *minority statement* de la France au niveau européen et ainsi peser sur l'avis de la HAS concernant le remboursement en aval.

Cécile DELVAL estime cette idée très pertinente. Cependant, les calendriers étant souvent très serrés au niveau européen, il est difficile d'anticiper certaines évolutions. Néanmoins, il est tout à fait envisageable de prévoir une présentation plus détaillée du dossier qui a fait l'objet d'un *minority statement* en commission afin que celle-ci appuie encore cette position.

Willy ROZENBAUM observe qu'il sera en outre intéressant que les membres de la Commission aient connaissance des dossiers en cours d'étude qui pourraient leur être présentés à terme, afin de leur permettre d'anticiper les discussions.

Cécile DELVAL signale que cela est prévu avec les RTU.

Hélène POLLARD demande quel est le niveau de confidentialité de dossiers transmis aux membres des commissions et dans quelle mesure ceux-ci peuvent se tourner vers des experts en vue de les préparer.

Cécile DELVAL observe que ces dossiers sont strictement confidentiels, mais que les membres peuvent poser des questions cliniques à des spécialistes. Il importe de veiller à respecter une équité dans la programmation des dossiers. Il est possible de convier des experts externes si les membres ont besoin d'explications complémentaires.

Willy ROZENBAUM précise qu'il reste possible de s'adresser à des spécialistes sur des questions très générales.

Hélène POLLARD estime important de connaître l'avis des cliniciens, qui recueillent notamment les retours des patients.

Cécile DELVAL propose de présenter en séance le règlement européen des essais cliniques qui sera mis en application quand le portail européen sera disponible. Ce règlement modifiera le paysage de la recherche clinique. Le pays qui sera nommé rapporteur sur le dossier, sur proposition du promoteur, devra s'accorder avec les autres pays européens mais aussi avec le CPP. En effet, l'autorité compétente et le CPP effectueront leur évaluation en parallèle pour parvenir à une autorisation unique de l'essai de l'autorité compétente. Les délais seront contraints : 10 jours de recevabilité (le non-respect vaudra avis favorable), 45 jours d'évaluation (incluant la coordination avec les autres pays et le CPP) et 5 jours pour notifier l'avis. La France a mis en place une phase pilote le 28 septembre, qui a pour objectifs de suivre la réglementation actuelle et de favoriser la coordination avec les CPP (39 en France) pour harmoniser les évaluations. En outre, l'évaluation de la méthodologie des essais cliniques actuellement assurée par les CPP, va désormais être réalisée par l'Agence, ce qui constitue une nouvelle mission.

Nicolas ALBIN demande si c'est le promoteur qui finance cette évaluation.

Cécile DELVAL observe que le règlement européen prévoit que beaucoup de choix soient laissés à la discrétion du pays. En France, depuis la loi de décembre 2011, l'Agence ne perçoit directement aucune redevance des laboratoires.

Elle précise que l'Agence et les CPP devront rendre leur avis dans un même délai de 45 jours. L'avis défavorable prévaut.

Nicolas ALBIN craint que l'hétérogénéité forte des CPP entraîne une hétérogénéité des avis.

Hélène POLLARD observe que les CPP sont aujourd'hui débordés et qu'une réduction de leur nombre pourrait être problématique.

4. Annonce des conflits d'intérêts

Marie-Lise MIGUERES indique qu'un risque de conflit d'intérêts majeur a été identifié, pour Hélène POLLARD, à qui il sera demandé de sortir de la salle au moment de la délibération et du vote sur le dossier ECFTAF (laboratoire Gilead).

5. Dossiers thématiques

5.1. Demandes d'autorisation temporaire d'utilisation de cohorte (ATUc)

5.1.1. Elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir (ECFTAF)

Nathalie MORGENSZTEJN indique que l'ECFTAF est une multithérapie développée dans le traitement de l'infection par le VIH comprenant :

- un inhibiteur de l'intégrase du VIH : Elvitegravir (E)
- un « booster » pharmacocinétique : Cobicistat (C)
- deux inhibiteurs de la transcriptase inverse du VIH : Emtricitabine ou FTC (F) et tenofovir alafenamide (TAF), nouvelle pro-dogue du tenofovir après le tenofovir disoproxil fumarate (TDF).

Le dossier est en cours d'évaluation au niveau européen. Le CHMP se prononcera en septembre 2015 sur une indication dans le traitement de l'infection à VIH des adultes et adolescents de plus de 12 ans et 35 kilos en première intention chez les patients qui n'ont pas de mutation ou de résistance aux composantes de la multithérapie.

En ce qui concerne l'historique du développement de cette association fixe, on peut rappeler que le développement de certains constituants a commencé en 2002 avec le tenofovir disoproxil fumarate-TDF (Viread), puis l'emtricitabine, puis le développement d'une association fixe de ces deux composants (Truvada®) pour alléger le schéma thérapeutique des patients, puis le Stribild® associant elvitegravir-cobicistat-emtricitabine-tenofovir disoproxil fumarate. Aujourd'hui, Gilead a remplacé dans le Stribild®, le composant tenofovir disoproxil fumarate par la nouvelle pro-dogue du tenofovir, l'alafénamide (le Genvoya® est l'association fixe avec elvitegravir-cobicistat-emtricitabine et le tenofovir alafenamide).

Le développement de cette nouvelle pro-dogue se justifie par le fait que le tenofovir disoproxil (TDF) se caractérise par une toxicité rénale à type de tubulopathie avec potentiel impact osseux par le biais de l'hypophosphatémie. Le tenofovir, alafénamide (TAF) a été développé pour réduire la toxicité rénale et osseuse car l'exposition systémique est réduite de 90 % avec une exposition intra-cellulaire beaucoup plus importante. De plus, contrairement au TDF, le TAF n'emprunte pas les transporteurs rénaux OAT1 et OAT3.

En termes de développement clinique, des études de monothérapie ont permis de déterminer la dose efficace de TAF qui est de 25 mg. Elle doit être réduite à 10 mg en cas de co-administration avec inhibiteur Pgp (cobicistat ou ritonavir). Dans le Truvada® -TAF(FTAF) en cours de développement, il y a deux dosages en fonction de la présence ou pas de Pgp (10 ou 25 mg).

Le développement clinique avait pour objectif de démontrer une efficacité virologique non inférieure du TAF par rapport au TDF, avec un profil de tolérance rénale et osseuse amélioré.

Les populations cibles du développement étaient notamment les patients naïfs de traitement avec deux études de même schéma (104 et 111), des patients virologiquement contrôlés sous traitement contenant du TDF qui ont switché à l'ECFTAF. Concernant le cas particulier des patients avec atteinte rénale, une étude de pharmacocinétique chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère a été réalisée ainsi qu'une étude clinique spécifique chez des patients infectés par le VIH avec atteinte rénale chronique et une insuffisance rénale légère à modérée.

Les études cliniques réalisées dans le cadre du développement de l'ECFTAF étaient deux études de phase III, multicentriques randomisées en double-aveugle, comparant l'ECFTAF au Stribild® (ECFTDF), avec une hypothèse de non-infériorité (avec une marge de 12 %). Les sujets inclus étaient des patients naïfs, avec une charge virale détectable, sans résistances et avec une clairance de la créatinine supérieure à 50 mL/min.

Une étude de switch multicentrique en ouvert a été menée, avec la poursuite d'un traitement à base de F/TDF versus le switch vers l'ECFTAF, avec une marge de 12 % et des sujets inclus adultes, contrôlés virologiquement depuis au moins six mois, traités par des multithérapies qui contenait TDF (Stribild®, Truvada®, Atripla®, etc.), avec une clairance de la créatinine supérieure à 50 mL/min. Le passage à l'ECFTAF permet de maintenir une charge virale contrôlée virologiquement, la non-infériorité versus la poursuite du traitement en cours est ainsi confirmée.

Concernant le cas particulier de l'insuffisant rénal, l'étude de pharmacocinétique montre une augmentation du niveau d'exposition au ténofovir chez les patients présentant une insuffisance rénale par rapport aux patients sans insuffisance rénale, exposition au ténofovir qui ne dépasse pas celle des normo-rénaux chez les patients avec insuffisance rénale sévère. L'étude clinique chez les sujets avec insuffisance rénale légère à modérée (avec une clairance de 30 à 69 mL/min depuis au moins trois mois et virologiquement contrôlés depuis au moins 6 mois), a démontré un maintien de la suppression virologique chez les patients en switch.

En ce qui concerne le profil de sécurité, 2 573 sujets ont reçu l'ECFTAF, dont 2 394 patients infectés par le VIH. La durée moyenne de traitement était de 48 semaines. Les principaux effets indésirables rapportés sont similaires à ceux du Stribild® (nausées, diarrhées, céphalées). Les études cliniques ont montré une moindre altération des paramètres rénaux et osseux avec l'ECFTAF. Par rapport au TDF, le TAF permet une amélioration du profil de tolérance rénale et osseuse, objectivée au travers du développement clinique. Cependant, compte tenu du développement clinique même, il est difficile de déterminer si ce TAF équivaldrait à un schéma sans ténofovir au plan rénal et osseux. Par ailleurs, un impact sur les lipides et l'acide urique a été observé et devra être surveillé. Enfin il existe enfin une incertitude sur l'exposition à long terme à de faibles concentrations plasmatiques de ténofovir.

Le ténofovir, principalement utilisé sous forme de Truvada® (association fixe avec l'emtricitabine), est un antirétroviral « backbone » (transcriptase inverse du VIH) de référence dans le traitement de l'infection à VIH, en raison de son efficacité et de sa barrière génétique élevée dans l'infection à VIH de même que pour l'infection chronique à VHB, où contrairement à l'entécavir, son efficacité n'est pas altérée en cas de résistance à la lamivudine. Le ténofovir est utilisé à la même posologie en cas d'infection à VIH ou à VHB. Le TAF fait également l'objet d'un développement clinique dans le traitement de l'infection à VHB chronique, avec une comparaison au TDF.

Une étude en cours avec le ECFTAF chez les sujets co-infectés VIH-VHB ne soulève pas de préoccupations particulières.

La demande d'ATU de cohorte du laboratoire est la suivante :

« ELVITEGRAVIR/ COBICISTAT/ EMTRICITABINE/ TENOFOVIR ALAFENAMIDE 150mg /150mg/ 200mg/ 10mg, comprimé pelliculé utilisé dans le cadre d'une ATU de cohorte, est indiqué pour le traitement des adultes, infectés par le virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (VIH-1) dépourvu de toute mutation connue pour être associée à une résistance à la classe des inhibiteurs de l'intégrase, à l'emtricitabine ou au ténofovir, et pour lesquels il n'existe pas d'autre alternative thérapeutique compte tenu de leur insuffisance rénale chronique modérée (clairance de la créatinine estimée comprise entre 30 et 59 ml/min, bornes incluses). »

Cette demande est assez atypique, car

- L'ECFTAF n'a pas été développé dans les échecs multiples
- Ceci implique le recours à une multithérapie avec notamment l'elvitegravir pour l'obtention du TAF en tant que « backbone » de combinaisons antirétrovirales
- L'insuffisance rénale ne définit pas seule une situation d'impasse thérapeutique

Les principaux « backbone » à utiliser au sein de combinaisons antirétrovirales avec troisième composant sont le ténofovir, l'emtricitabine, l'abacavir, la lamivudine, la zidovudine. Il y a aussi des associations fixes de « backbone » comme Truvada® (TDF-emtricitabine), Kivexa® (abacavir-lamivudine) ou Combivir® (zidovudine, lamivudine)

L'insuffisance rénale n'est pas incompatible avec l'utilisation d'autres inhibiteurs de la transcriptase inverse. Cela nécessite une adaptation posologique. Seules les associations fixes de « backbone » ne peuvent pas être utilisées, car on ne peut adapter la dose. Il peut exister des impossibilités de recours aux inhibiteurs de la transcriptase inverse du VIH, pour les patients porteurs de l'allèle HLA-B*5701 qui ne pourraient pas avoir recours à l'abacavir (risque d'hypersensibilité) et pour les patients qui auraient développé une tubulopathie sous ténofovir disoproxil fumarate.

En pratique, moins d'une dizaine d'ATU nominatives a été octroyée depuis février 2015. Il s'agit essentiellement de patients avec antécédent de tubulopathie au ténofovir disoproxil fumarate, avec co-infection VIH-VHB et souche virale VHB résistante à la lamivudine. Il est attendu que les demandes d'ECFTAF concernent les seuls patients pour lesquels le maintien ou l'initiation d'un traitement par ténofovir est indispensable, mais pour lesquels le recours au ténofovir disoproxil fumarate n'est pas possible.

Le laboratoire estime que l'ECFTAF répondrait à 70 situations cliniques individuelles par an. Il a fait état de mises à disposition précoces en Europe (Danemark, Autriche, Pays-Bas, Royaume-Uni, Suisse, etc.) et aux Etats-Unis.

Les questions suivantes sont donc posées aux membres de la commission :

« *Etes-vous favorable à l'octroi d'une ATU de cohorte à l'ECFTAF ?* »

« Si oui, dans quelle indication ? »

Willy ROZENBAUM remercie Nathalie MORGENSZTEJN pour cette présentation d'un sujet complexe. Il rappelle qu'une ATU de cohorte permet aux patients d'accéder à des traitements alors qu'il n'existe pas d'alternative thérapeutique. Il signale par ailleurs que le tenofovir disoproxil auquel le TAF est supposé se substituer passera dans le domaine public à terme. Enfin, il observe que les doses de tenofovir sont moindres que celles de TAF, ce qui peut expliquer la moindre toxicité rénale, inhérente à tous les nucléotides. Ce produit sera proposé aux patients présentant une insuffisance rénale, alors que le cobicistat, inclus dans la combinaison, entraîne une augmentation de la créatininémie par diminution de la clairance, ce qui compliquera le travail des cliniciens. Il importe ainsi de se demander s'il existe véritablement des circonstances dans lesquelles il faudra donner cette combinaison, dont le seul produit pertinent est la substitution du TDF par le TAF, et s'il n'existe des alternatives. Il n'a pour sa part identifié aucune situation sans alternative.

Willy ROZENBAUM précise qu'il existe des alternatives pour l'hépatite B, même si elles ne sont pas totalement satisfaisantes en cas de résistance au 3TC, comme le Baraclude®. Pour le VHB, les résistances aux 3TC ne sont apparues qu'après cinq ans. Il rappelle que le choix est de donner du TAF ou de poursuivre le tenofovir. Il n'est pas certain que le TAF soit la solution en cas de tubulopathie occasionnée par le tenofovir.

Michel BIOUR demande si, en complément des comparaisons de moyennes de créatinémie présentées, il existe d'autres analyses, comme par exemple le taux de patients qui passent d'une fonction rénale normale à anormale ?

Nathalie MORGENSZTEJN signale que les patients des études de phase III naïfs de traitement avaient en moyenne une fonction rénale normale. Elle était altérée dans l'étude dédiée menée chez les patients présentant une insuffisance rénale, et dans cette étude une amélioration a été constatée.

Michel BIOUR indique que sans données individuelles, il n'est pas convaincu de l'amélioration de la fonction rénale. Les moyennes peuvent en effet cacher des situations très diverses.

Nathalie MORGENSZTEJN indique que le différentiel de risque rénal est lié à l'exposition systémique.

Willy ROZENBAUM rappelle que les nucléotides occasionnent des atteintes tubulaires. La situation est déjà grave lorsque la créatinine commence à être perturbée. Or le laboratoire Gilead table ses évaluations sur la créatinine. Les marqueurs des atteintes tubulaires sont plus compliqués. L'un des premiers stigmates de la tubulopathie est l'hypo-uricémie.

Nathalie MORGENSZTEJN précise que le laboratoire a analysé plusieurs marqueurs de la tubulopathie, tous en faveur du TAF. Dans le développement clinique, il a été observé des hyperuricémies et non des hypouricémies en lien avec le métabolisme du TAF, ceci est d'ailleurs à suivre.

Albert TRINH-DUC demande si dans le cadre du plan de suivi du Stribild®, il existe des informations sur l'altération de la fonction rénale.

Nathalie MORGENSZTEJN indique que des mesures conservatrices ont été prises, avec notamment des critères d'arrêt et de suivi. Il n'y a pas eu de tubulopathie sur les 2 573 patients exposés à l'ECFTAF. Il n'existe pas d'inquiétudes particulières.

Claire GUY signale que le problème de tubulopathie est très important sous tenofovir. Elle demande s'il existe une comparaison avec le TAF seul, en nombre de patients et en incidence de tubulopathie. Claire GUY souhaite par ailleurs savoir si l'évolution individuelle des patients passés de tenofovir au TAF est connue.

Nathalie MORGENSZTEJN indique que ces patients passant au TAF pouvaient représenter un biais de sélection. Le recul sur ce sujet reste limité. Elle précise qu'aucune tubulopathie n'a été observée au cours du développement clinique.

Albert TRINH-DUC observe que le dossier fait état de 70 patients potentiels selon l'indication proposée par Gilead. L'ANSM propose des restrictions, ce qui réduira encore le nombre de patients qui auront accès à l'ATU de cohorte. Il demande comment se situe le Stribild® dans l'arsenal thérapeutique.

Nathalie MORGENSZTEJN précise qu'il ne s'agit pas de substituer l'ECFTAF au Stribild®, mais de traiter une niche de patients ayant une co-infection VIH-VHB et des résistances à la lamivudine. La demande pourrait tout à fait être gérée en ATU nominatives. La demande d'ATU de cohorte ne semble donc pas prioritaire, car il s'agit d'une situation à gérer cas par cas.

Willy ROZENBAUM revient sur le sujet des alternatives thérapeutiques. En cas d'insuffisance rénale liée à l'utilisation antérieure du tenofovir, il n'existe pas de données justifiant que le TAF occasionnera moins

d'insuffisance rénale que le tenofovir. Par ailleurs, lorsque l'insuffisance rénale n'est pas liée au tenofovir, l'intérêt de donner du TAF peut être identifié, mais on ne peut imposer une combinaison de molécules aussi complexe. Willy ROZENBAUM rappelle qu'à une époque, le laboratoire préconisait de donner du tenofovir y compris en cas d'insuffisance rénale qui ne serait pas due à une tubulopathie. En cas d'insuffisance rénale avec co-infection, il doit être possible de maintenir le tenofovir sans tubulopathie sous-jacente, et d'utiliser l'entécavir de manière transitoire, en attendant le TAF, les résistances se développant sur une longue durée.

Nicolas ALBIN constate que la proposition de l'ANSM est plus restreinte que l'indication demandée par le laboratoire et demande la niche visée par l'ANSM.

Nathalie MORGENSZTEJN précise qu'il s'agit des patients pour lesquels le maintien ou l'initiation d'un traitement par tenofovir est indispensable, mais pour lesquels le recours au TDF n'est pas possible.

Willy ROZENBAUM demande si des données dans le dossier présentent l'effet du TAF chez des patients présentant une tubulopathie.

Nathalie MORGENSZTEJN indique de telles données sont très limitées à ce stade mais que la probabilité d'avoir une nouvelle tubulopathie est moindre sous TAF que sous TDF.

Hélène POLLARD constate que les ATU nominatives de ce produit semblent aisées à obtenir. En outre, alors que la tendance est à l'allègement du nombre de molécules et de principes actifs, il lui semble incohérent de donner d'emblée une telle combinaison aux patients. Enfin, puisqu'il existe des besoins pour des jeunes adultes ou enfants traités dans les six pays bénéficiant de la mise à disposition de l'ECFTAF, Hélène POLLARD estime nécessaire de préciser quels sont les patients éligibles à cette ATU de cohorte.

Nathalie MORGENSZTEJN précise que le laboratoire a présenté dans le cadre de l'AMM une revendication sur l'adolescent. Les situations de besoin restent marginales et le développement clinique, et le développement clinique dans la prise en charge du VHB, est en cours.

S'agissant de la multithérapie, Nathalie MORGENSZTEJN estime également que le plus cohérent serait de n'administrer que le TAF ou FTAF.

Willy ROZENBAUM observe que le laboratoire pousse à changer une combinaison thérapeutique qui fonctionne, dans un environnement très concurrentiel, en particulier sur cette indication. Il précise que la combinaison Stribild® est aujourd'hui la plus onéreuse de toutes les combinaisons de traitement anti-VIH.

Nathalie MORGENSZTEJN indique que l'avis du CHMP sur l'ECFTAF (Genvoya®) est attendu pour fin septembre.

Jean-Benoît CHENIQUE observe qu'il n'existe pas de cas sans alternative.

Albert TRINH-DUC demande le profil des patients ayant bénéficié d'une ATU nominative. Il s'interroge sur la poursuite des ATU nominatives dans le cas où l'ATU de cohorte serait refusée.

Nathalie MORGENSZTEJN indique qu'il s'agit de patients avec antécédents de tubulopathie, co-infectés VIH-VHB, avec résistance à la lamivudine. Elle estime délicat de mettre une emphase particulière sur le VHB dans le cadre d'une ATU de cohorte alors même que le développement clinique est en cours.

Un évaluateur de l'ANSM estime possible de refuser une ATU de cohorte telle que proposée par le laboratoire au motif que, dans cette indication, il existe des alternatives thérapeutiques. Si un médecin identifie une situation dans laquelle il n'y en a pas, l'Agence étudiera la possibilité d'octroyer une ATU nominative.

Marie-Lise MIGUERES estime que le sujet est passé au stade de la délibération, Hélène POLLARD doit ainsi quitter la salle.

Albert TRINH-DUC indique que les patients traités dans le cadre des ATU nominatives représentent une population identifiée, il suggère de reprendre le libellé sur la base du profil de ces patients pour l'ATU de cohorte.

L'évaluateur de l'ANSM rappelle que les études cliniques sont encore en cours dans cette population et que le caractère indispensable dans cette population n'est pas prouvé.

Nathalie MORGENSZTEJN indique que pour passer d'une ATU nominative à une ATU de cohorte, le différentiel tient à la masse critique d'informations disponibles.

Willy ROZENBAUM rappelle qu'il ne s'agit pas d'une situation d'urgence extrême qui justifie de changer l'une des molécules en imposant de donner aux patients une nouvelle combinaison. Il considère donc qu'il peut éventuellement exister une niche pour une ATU nominative pour le TAF.

L'évaluateur de l'ANSM confirme que l'on peut s'étonner que le TAF ne soit pas disponible en accès seul.

Albert TRINH-DUC ne comprend pas l'intérêt de distinguer deux populations d'une même étude en quatre groupes.

Nathalie MORGENSZTEJN souligne que les études pivotales ont reposé sur le même schéma.

Albert TRINH-DUC insiste sur le fait qu'il ne s'agit pas de deux randomisations sur les deux études, il s'agit d'une unique randomisation sur les deux études

Willy ROZENBAUM observe que la commission ne se penche pas aujourd'hui sur l'AMM du produit qui sera discutée par ailleurs.

« *Etes-vous favorable à l'octroi d'une ATU de cohorte à l'ECFTAF ?* »

La Commission, après en avoir délibéré, est défavorable, par 8 voix contre et une abstention, à l'utilisation de l'association ELVITEGRAVIR/COBICISTAT/EMTRICITABINE/TENOFOVIR ALAFENAMIDE 150mg /150mg/ 200mg/ 10mg, comprimé pelliculé dans le cadre d'une ATU de cohorte.

Contre : Nicolas ALBIN, Gwenaëlle ALLAIN-VEYRAC, Michel BIOUS, Jean-Benoît CHENIQUE, Claire GUY, Willy ROZENBAUM, Stéphane TELLEZ, Albert TRINH-DUC

Abstention : Martine TEBACHER ALT

Hélène POLLARD était sortie au moment du vote.

5.1.2. Strensiq® (asfotase alpha)

Caroline SEMAILLE indique que Strensiq® est un traitement enzymatique substitutif indiqué dans le traitement d'une maladie métabolique rare, l'hypophosphatasie, à l'origine d'atteintes osseuses, de problèmes respiratoires et de troubles de la motricité. Les manifestations osseuses sont la cible de ce traitement.

Ce produit est indiqué comme traitement substitutif au long cours chez les patients atteints d'hypophosphatasie dont les premiers signes sont apparus avant l'âge de 18 ans. Ce traitement est administré par voie sous-cutanée. La demande d'AMM a fait l'objet d'une opinion positive du CHMP en juin 2015 et a été octroyée par la Commission européenne fin août. Le laboratoire a déposé une demande d'ATU de cohorte début août dont le libellé était exactement superposable à l'indication de l'AMM. Au moment de l'instruction du dossier, il n'existait aucune demande d'ATU nominative. Un essai clinique était en cours chez les enfants de moins de 5 ans. Pour ces différentes raisons, l'Agence n'a donc pas donné de suite favorable à ce dossier. En cas de demande pour des patients ne pouvant pas rentrer dans un essai clinique, il sera possible de faire des autorisations d'importation, l'essai clinique venant de se terminer.

Un évaluateur de l'ANSM rappelle que l'ATU ne vise pas à mettre à disposition un produit pendant la période qui va jusqu'à la négociation du prix, mais un produit n'ayant pas d'AMM. La demande d'ATU de cohorte est arrivée le 4 août, avec une AMM attendue pour le 28 août, dans une indication très large, identique à celle de l'AMM, avec un essai clinique mené chez les jeunes enfants encore ouverts aux inclusions au moment du dépôt. Le besoin thérapeutique était couvert via l'essai clinique en cours d'inclusion. L'Agence n'avait donc aucune raison de mettre à disposition ce produit qui allait recevoir l'AMM trois semaines plus tard.

La séance est suspendue de 12 heures 15 à 13 heures 10.

5.1.3. Farydak® (panobinostat)

Marc MARTIN indique que Farydak® (panobinostat) a été développé en cancérologie et en hématologie dans le traitement du myélome multiple. Il s'agit d'un inhibiteur de l'histone désacétylase qui par son mode d'action induit une augmentation de l'instillation des histones et une activation de la transcription et l'expression de gènes suppresseurs de tumeur. Ce produit a une cible épigénétique.

Le dossier d'ATU de cohorte a été déposé sur la base des données fournies dans le cadre de la demande d'AMM instruite au niveau européen depuis 2014. Le CHMP a donné une opinion positive fin juin 2015, alors que le laboratoire avait déposé sa demande d'ATU de cohorte auparavant.

Cette demande d'ATU de cohorte est centrée sur une étude de phase III multicentrique randomisée en aveugle contrôlée *versus* placebo pour des patients atteints de myélome multiple en rechute ou en rechute réfractaire, qui avaient reçu une à trois lignes de traitement. C'est un essai comparatif panobinostat+bortézomib+dexaméthasone *versus* placebo. Le produit est administré sur des cycles de trois

semaines, avec un traitement en gélules pendant deux semaines et l'absence de traitement la troisième semaine. Le critère de jugement était la survie sans progression.

L'évaluation européenne a mis en évidence un bénéfice sur un sous-groupe de l'essai clinique qui était traité par bortézomib et un agent immunomodulateur, et chez des patients ayant reçu antérieurement au moins deux lignes de traitement, soit 147 patients. Dans cette population, la médiane de survie sans progression était de 12,5 mois *versus* 5 mois pour le bras contrôle.

S'agissant du profil de toxicité, le produit génère quelques troubles hématologiques (thrombopénie, etc.) et des événements cardiaques (augmentation de l'intervalle QT) ainsi que des problèmes gastriques et hépatiques. Le produit nécessite une surveillance renforcée avec des contrôles à l'initiation du traitement.

Compte tenu de l'identification d'une niche de patients pouvant bénéficier d'une amélioration de la survie sans progression, cette ATU de cohorte a été autorisée.

Nicolas ALBIN observe que ce médicament arrive en troisième ligne selon l'AMM. Le traitement est toxique, car il est associé avec d'autres médicaments Velcade Dexaméthasone. Nicolas ALBIN demande si l'indication de l'ATU de cohorte est la même que celle de l'AMM.

Marc MARTIN confirme que le libellé de l'indication de l'ATUc est identique à celui de l'AMM.

5.2. Recommandations temporaires d'utilisation de médicaments (RTU)

5.2.1 Point sur les RTU

Willy ROZENBAUM introduit ce bilan des RTU et indique avoir souhaité un point sur une RTU demandée deux ans auparavant, notamment par les associations de patients, pour l'utilisation de la PrEP, traitement préventif en préexposition, du risque de contamination par le VIH.

Un évaluateur de l'ANSM propose de présenter un bilan des Recommandations temporaires d'utilisation (RTU), 3 ans après la publication du décret initial qui permettait leur mise en œuvre et modifié en décembre 2014. Les RTU s'adressent aux spécialités disposant d'une AMM en France et commercialisées. L'Agence ne peut élaborer des RTU qu'en l'absence de spécialité de même principe actif, de même dosage et de même forme pharmaceutique avec AMM ou ATU dans l'indication ou conditions d'élaboration des RTU. Le rapport bénéfice/risque doit être présumé favorable. Un suivi doit être mis en place et financé par le laboratoire. La durée de la RTU, au départ limitée à 3 ans maximum, est désormais renouvelable sans précision de durée. La nouvelle mention sur l'ordonnance « prescription sous RTU » devrait permettre de distinguer ces prescriptions de celles hors AMM. La prise en charge est élargie à toutes les RTU, quelle que soit la pathologie traitée, et n'est plus limitée aux maladies rares et aux affections de longue durée. La convention entre l'Agence et le laboratoire a été supprimée.

Le décret définit les signaleurs : la ministre de la Santé, les centres de référence labellisés « maladies rares », la HAS, les associations de patients, l'InCA et l'Uncam.

Les signalements reçus par l'ANSM correspondent à l'utilisation hors AMM d'un médicament dans une situation clinique, de plusieurs médicaments dans une situation clinique voire de plusieurs médicaments dans plusieurs situations cliniques.

Avant le décret RTU de mai 2012, l'Agence a été amenée à évaluer des situations « hors AMM », dans un objectif de remboursement, dans deux situations : pour des médicaments inscrits sur la liste T2A, avec la mise en place de protocoles temporaires de traitement (PTT) (57 PTT ont ainsi été élaborés), et pour le traitement de maladies rares ou d'affections de longue durée dans le cadre de l'article 56 du PLFSS 2007 (36 situations).

Depuis le décret RTU de 2012, l'Agence a reçu un certain nombre de signalements, notamment issus de l'enquête DGS/DGOS auprès des centres de référence maladies rares, à laquelle 92 centres sur 131 ont répondu, pour un total de 550 signalements (47 non recevables). A l'issue de deux relances demandant aux centres de référence de justifier leurs signalements, l'Agence a reçu 98 signalements de 25 centres, dont 81 étaient recevables. L'Agence a également reçu des signalements d'autres horizons. L'Agence a donc reçu au total 261 signalements.

A ce jour, 8 RTU ont été octroyées, correspondant à 13 signalements :

- Baclofène®, dans la prise en charge de l'alcool-dépendance, avec seulement 6 000 patients inclus sur plus de 100 000 estimés ;
- Roactemra®, dans la maladie de Castleman, n'incluant à ce jour aucun patient sur 60 estimés ;
- Remicade®, dans la maladie de Takayasu, avec 8 patients inclus sur une centaine estimée ;
- Velcade®, en hématologie, avec 3 patients inclus sur des milliers estimés ;
- Thalidomide®, 1 patient inclus sur 40 traités en réalité (données de l'Observatoire) ;

- Avastin®, dans la DMLA néovasculaire, RTU débutée au 1^{er} septembre avec une population estimée à 40 000 ;
- Circadin®, dans le traitement des troubles du sommeil chez l'enfant souffrant de maladies neurodégénératives, RTU qui va bientôt commencer ;
- Verapamil®, dans l'algie vasculaire de la face, population estimée à 65 000 patients.

4 RTU sont en cours de finalisation :

- Nplate® et Revolade® dans le PTI de l'enfant ;
- Stelara®, en dernier recours dans la maladie de Crohn chez l'adulte;
- Methotrexate® dans la grossesse extra-utérine.

La RTU sur l'utilisation de vaccins chez les immunodéprimés n'a elle pas été octroyée devant l'évolution constante des recommandations du Haut Conseil de la Santé publique (10 000 patients étaient concernés).

Deux RTU seront présentées à la Commission au cours de la présente séance : Xalkori® et Hémangioli®.

Il reste alors environ 160 situations à analyser pour l'Agence.

Le processus RTU est long et complexe. Il permet d'une part d'apporter aux patients une information appropriée, avec un suivi sécurisé et facilite le remboursement. Pour le prescripteur, la RTU a l'avantage de partager les responsabilités. Elle permet à la collectivité de recueillir de l'information en vie réelle sur le médicament dans la situation hors AMM. Mais le dispositif s'avère lourd pour tous et n'est pas adapté aux situations de niche. Le dispositif est temporaire, sans obligation d'extension de l'indication pour les laboratoires. Et les prescripteurs ne sont pas contraints à prescrire conformément à la RTU. L'analyse des RTU reçues à ce jour montre un mélange entre enjeu de santé publique et remboursement.

Pour rappel, l'objectif des RTU est de sécuriser la prescription hors AMM. Tout signalement hors AMM ne fera pas l'objet d'une RTU. L'Agence a analysé le bien-fondé et la pertinence clinique des situations relevant d'une instruction pour donner lieu ou non à une RTU et a défini des critères d'instruction des signalements : une utilisation hors AMM établie sur la base de données scientifiques, un profil de sécurité du médicament nécessitant un encadrement de la prescription (mode d'administration différent de l'AMM, posologie supérieure à l'AMM, population différente de celle de l'AMM, prescripteurs différents de ceux visés par l'AMM) et le hors AMM avec impact populationnel fort. A contrario, les situations telles que le relais d'essai clinique en attente de l'AMM, l'extension d'indication en cours, l'essai clinique en cours, l'insuffisance de données fournies ou l'identification d'alternatives ne feront pas l'objet d'une instruction par l'Agence.

Cécile DELVAL précise que l'ANSM révisé la façon dont elle instruit les RTU de façon à prendre en compte l'enjeu de sécurité sanitaire. La question du hors AMM et du hors RTU est assez vaste. Il est surprenant de constater que très peu de patients sont aujourd'hui inclus dans les RTU. Il serait intéressant de réaliser un suivi des prescriptions hors AMM, car il semble qu'un avis favorable de la commission crée un appel d'air en termes de hors AMM sans que les patients soient pour autant suivis dans le cadre de la RTU. Le souhait de l'Agence est de faire évoluer le dispositif pour encadrer l'utilisation hors AMM et limiter le mésusage des prescripteurs.

Carole LE SAULNIER confirme que peu de patients sont inclus dans les RTU le dispositif étant très lourd. Il faut réfléchir avec la tutelle (DGS, DGOS et DSS) pour améliorer le dispositif et le rendre plus efficient.

Albert TRINH-DUC demande le rôle de la HAS dans la mise en place des RTU.

L'évaluateur de l'ANSM précise que la HAS évalue la prise en charge sur la base des RTU, conformément au décret.

Albert TRINH-DUC en déduit que, dans le cadre de l'indication de la RTU, un médicament peut avoir un taux de remboursement différent de celui de l'AMM.

Albert TRINH-DUC demande comment interpréter la non-inclusion de patients dans certaines RTU.

Cécile DELVAL précise que toute situation hors AMM ne fera pas l'objet d'une RTU. L'ANSM a reçu un nombre important de signalements et a ainsi mené une réflexion pour catégoriser ceux à traiter ou non.

Albert TRINH-DUC souhaite savoir les critères qui ont permis de prioriser les RTU.

Cécile DELVAL indique que, jusqu'à présent, les informations reçues étaient très hétérogènes, le travail de catégorisation a nécessité la réouverture de tous les dossiers de signalement reçus. Les dossiers ont été répartis par situations cliniques, auxquelles pouvaient correspondre plusieurs signalements et/ou

médicaments. En fonction de la situation clinique et de l'enjeu de santé publique, l'Agence décidera de l'opportunité de démarrer l'instruction d'une RTU. A titre d'exemple, elle cite le cas des maladies rares qui font l'objet de nombreux signalements ; une fois notifiées, l'ANSM constate que les protocoles des RTU n'incluent pas de patients. La RTU n'est ainsi peut-être pas le moyen le plus adapté. Ce sujet fait l'objet d'une réflexion à venir.

Albert TRINH-DUC demande si une RTU comme celle du baclofène serait encore mise en place avec les nouveaux critères

Philippe VELLA précise que pour le baclofène, selon les estimations fournies par la CNAM, environ 100 000 patients sont traités hors AMM et hors RTU, contre 6 200 dans le cadre de la RTU. Il a donc semblé opportun de se pencher sur le cadre de cette RTU. Les modalités d'enregistrement des données par les médecins prescripteurs et le protocole, qui peut être un frein à l'enregistrement de patients, seront revus. L'objectif est d'augmenter la proportion de patients inclus dans la RTU pour diminuer l'usage hors AMM et hors RTU. Plusieurs axes de travail ont été définis : discussion avec les deux laboratoires concernés, Novartis et Sanofi, mise en place un comité scientifique spécialisé temporaire avec un groupe d'experts *ad hoc*. L'objectif serait d'être en mesure de proposer un nouveau protocole de la RTU pour le premier trimestre 2016.

Cécile DELVAL déplore que certains laboratoires détournent les RTU pour mettre à disposition un produit lorsqu'un essai clinique s'arrête et que l'AMM est encore attendue dans cette indication. L'Agence considère qu'il faut privilégier les essais cliniques. Le laboratoire peut prévoir des essais cliniques en ouvert en relais des essais de phase III jusqu'à ce que le produit soit mis à la disposition des patients.

Pour Nicolas ALBIN, la RTU est un bon outil, auquel il faut laisser sa chance. Les données cliniques pourraient mettre en avant un rapport bénéfice/risque positif. Il importe de bien montrer que dans l'instruction d'un dossier de RTU il faut distinguer les données cliniques qui permettent d'évaluer le rapport bénéfice/risque, et les questions réglementaires ou administratives qui se posent.

Willy ROZENBAUM adhère totalement à ce propos. Il souhaite par ailleurs aborder le sujet de la RTU Truvada®, demandée par les associations depuis deux ans. Il y a deux ans, Truvada® a obtenu l'AMM aux USA pour l'utilisation du traitement en préexposition pour éviter la contamination VIH. Selon les Américains, 42 % de contaminations auraient été évitées chez les sujets qui ont pris un traitement continu. Des essais menés chez des couples hétérosexuels, avec des traitements locaux, auraient donné des résultats contradictoires. Les données montrent que l'efficacité est corrélée à l'observance. Deux essais ont été développés au cours des dernières années : un essai anglais *Proud*, publié, et un essai mené en France lpergay, publié prochainement. Ce traitement empêcherait 100 % des contaminations sur les cohortes de personnes entrant dans le programme.

Caroline SEMAILLE indique que cette RTU a beaucoup mobilisé l'équipe, notamment sur la gestion des liens d'intérêts et précise qu'elle présente un point d'avancement, l'instruction étant prévue en octobre. A la suite de l'arrêt des essais Proud et lpergay fin 2014, le processus d'instruction de la RTU Truvada® a été accéléré. Cette instruction a été organisée en s'appuyant sur un Comité spécialisé spécifique temporaire (CSST), qui s'est réuni en janvier, avril et juin. Lors du premier CSST, les résultats de l'enquête Proud n'étaient pas encore publiques, cette réunion a permis de dresser un état des lieux et d'auditionner la société civile sur le positionnement particulier, en préventif, de cette RTU, demandée par l'association AIDES.. La deuxième réunion a été l'occasion de statuer sur le rapport bénéfice/risque, les résultats des deux études étant disponibles, en fonction des populations à haut risque d'acquisition (homosexuels et hétérosexuels à haut-risque, usagers de drogues). La dernière réunion, le 30 juin, avait pour objectif de discuter du suivi. L'inclusion dans les RTU n'est pas une évidence : l'objectif était de formuler une proposition acceptable par la communauté des cliniciens. Le comité a auditionné la Société française de lutte contre le sida et un groupe d'experts sur le VIH coordonné par le Professeur Morlat, qui s'était réuni pour travailler sur les populations à haut risque dans le cadre de la PrEP RTU Truvada® en parallèle de l'instruction. Les compte-rendus de ces trois réunions du CSST sont publiés sur le site internet de l'Agence. Le dossier sera présenté pour avis à la Commission lors de la séance du 29 octobre 2015.

Albert TRINH-DUC demande si le laboratoire a déposé une demande d'extension d'AMM.

Caroline SEMAILLE indique qu'à ce stade le laboratoire a uniquement présenté un plan pédiatrique. Il faut le temps de l'évaluation et des débats menés au niveau européen, aucune décision européenne ne devrait être prise avant la fin de l'année prochaine.

Nathalie MORGENSZTEJN précise que les associations de patients ont exercé une certaine pression pour que le laboratoire fasse évoluer le libellé de l'AMM au niveau européen, afin qu'une position européenne soit prise sur la PrEP.

Willy ROZENBAUM précise que le laboratoire n'a jamais émis la volonté de déposer un dossier de demande d'AMM au niveau européen. Il signale que ce produit passera bientôt dans le domaine public.

Hélène POLLARD insiste sur le fait que la PrEP est très largement utilisée sans encadrement, avec de nombreux risques de mauvaise utilisation et d'effets secondaires. Elle estime que l'urgence est réelle.

Caroline SEMAILLE indique que c'est pour cette raison que l'instruction de la RTU a été accélérée.

Cécile DELVAL indique que le temps nécessaire sera consacré à ce dossier lors de la séance suivante.

Willy ROZENBAUM signale qu'il est très facile d'obtenir un traitement antirétroviral aujourd'hui, en évoquant par exemple un accident d'exposition dans un service d'urgence. Les chiffres de la consommation ont beaucoup augmenté en région parisienne. Il n'existe aucun contrôle et on ne sait pas combien de traitements post-exposition sont dispensés en France à l'heure actuelle. Willy ROZENBAUM signale que les antirétroviraux ont un statut particulier dérogatoire, ils sont pris en charge à 100 % pour tous.

5.2.2. Point sur la RTU Avastin®

Philippe VELLA rappelle que la commission a rendu un avis favorable le 19 mars 2015 à la mise en place d'une RTU pour l'utilisation d'Avastin® pour le traitement des patients atteints de dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) dans sa forme néovasculaire.

Les remarques formulées par la commission en mars 2015 ont été prises en compte pour procéder à des aménagements du protocole de cette RTU, transmis au laboratoire Roche dans le cadre de la procédure contradictoire prévue par la réglementation, d'une durée d'un mois plus un mois sur demande. Le laboratoire Roche a été auditionné par l'Agence pour faire valoir ses arguments à l'encontre de la mise en place de cette RTU.

Au terme de cette procédure contradictoire, le 24 juin 2015, l'ANSM a pris une décision établissant cette RTU, publiée sur le site de l'Agence le 25 juin 2015, pour une entrée en vigueur de la RTU au 1^{er} septembre 2015.

Le laboratoire Roche ayant fait part de son refus d'assurer le suivi des patients dans le cadre de cette RTU, l'Agence a mis en place un dispositif de suivi alternatif. Une nouvelle version du protocole a donc été diffusée sur le site Internet de l'Agence le 11 septembre 2015. Le dispositif alternatif de suivi des patients repose sur l'intervention des Hospices civils de Lyon (Pharmacie à usage intérieure-PUI et Direction de la recherche clinique) et du Centre régional de pharmacovigilance de Lyon, destinataire de toutes les informations en provenance des PUI qui réaliseront des préparations d'Avastin® pour injection intravitréenne chez des patients atteints de DMLA.

La fiche de suivi élaborée vise à garantir une adhésion optimale des prescripteurs. Elle sert à la fois à la prescription et à la collecte d'information sur le patient (acuité visuelle, etc.). Elle est transmise à la PUI, qui collige elle aussi des informations de traçabilité concernant notamment le lot auquel appartient la seringue remise au prescripteur. Le protocole a fait l'objet d'aménagements à la marge à la suite de remontées de terrain, concernant essentiellement les instructions relatives à la préparation des seringues pour injection intravitréenne.

Le laboratoire Roche s'est opposé à l'établissement de cette RTU, refusant le suivi qui lui incombait, et a déposé selon une procédure d'urgence un référé-suspension auprès du Conseil d'Etat pour demander la suspension de la décision établissant cette RTU. Il a également déposé un recours pour excès de pouvoir pour demander l'annulation de cette décision ; le même recours ayant aussi été déposé par le laboratoire Novartis.

Carole LE SAULNIER rappelle qu'ont également été déposés des recours en annulation contre le décret de 2014 sur les RTU. Il semblerait enfin que le dispositif français fasse également l'objet d'une plainte devant la Commission européenne.

Le référé-suspension a fait l'objet d'une audience le 15 septembre 2015. Le juge des référés du Conseil d'Etat a rendu son ordonnance le 21 septembre 2015. Pour obtenir la suspension, il existe deux conditions cumulatives : l'urgence et le doute sérieux sur la légalité de la décision prise par l'administration.

Le Conseil d'Etat s'est prononcé assez fortement sur la légalité de la décision de l'Agence, qu'il n'a pas à ce stade considérée comme incompatible avec les dispositions communautaires.

Il a considéré notamment que l'ANSM n'avait pas l'obligation de comparer le produit objet de la RTU avec d'autres spécialités sur le marché, considérant que les textes ne prévoyaient pas une comparaison entre les spécialités concernées. En outre, le conseil d'Etat a également considéré que les textes relatifs aux RTU ne portaient pas atteinte à la liberté d'entreprendre, la responsabilité du laboratoire n'étant pas aggravée du fait de la RTU. Enfin il a considéré que la législation relative aux RTU était dérogatoire aux dispositions relatives à la définition de la préparation hospitalière et permettait de qualifier le produit de préparation hospitalière. Pour l'ensemble de ces motifs, le juge des référés a donc considéré que l'Agence était en droit de prendre cette RTU.

La prochaine étape sera l'examen par le Conseil d'Etat du recours sur la légalité de la décision et du recours sur le décret RTU, sachant qu'alors il pourra ne pas juger dans le même sens que le juge des référés.

Philippe VELLA indique que la RTU a débuté le 1^{er} septembre 2015. Les Hospices de Lyon sont chargés de colliger les informations sur le suivi. Ils dresseront régulièrement des bilans sur le nombre de patients traités, ainsi que sur les données de sécurité et d'efficacité.

Willy ROZENBAUM demande si la charge financière du suivi est supportée par le laboratoire Roche.

Carole LE SAULNIER indique que la validation de la RTU par le Conseil d'Etat impose à Roche son obligation d'assurer ce suivi et qu'il conviendra de permettre de trouver les moyens pour permettre effectivement la prise en charge de ce suivi.

5.2.3. RTU Hémangiolo® (propranolol)

Un évaluateur de l'ANSM présente la demande de RTU déposée par le laboratoire Pierre Fabre pour la spécialité Hémangiolo®, solution buvable de propranolol, qui a obtenu une AMM en avril 2014 dans le traitement des hémangiomes infantiles prolifératifs nécessitant un traitement systémique, chez les enfants âgés de 5 semaines à 5 mois, pour une durée de 12 mois. La prescription, initialement hospitalière, est réservée à des médecins expérimentés dans le diagnostic, le traitement et la prise en charge des hémangiomes infantiles, dans un environnement clinique contrôlé, avec des installations adéquates pour la prise en charge des réactions indésirables, y compris celles nécessitant des mesures d'urgence. Ce traitement nécessite une phase de titration, avec une augmentation des doses sous surveillance médicale.

Les indications revendiquées dans le cadre de cette RTU sont l'hypertension artérielle, l'insuffisance cardiaque, la cardiomyopathie, les troubles du rythme, la tétralogie de Fallot, le QT long congénital et le syndrome de Marfan. La population cible concerne les enfants de 0 à 6 ans. On estime que 300 à 500 patients seraient concernés par cette RTU chaque année.

Pour chaque indication, le laboratoire s'est appuyé sur une revue de la littérature et sur différents *guidelines* (HAS notamment) et consensus. Le laboratoire s'est également appuyé sur des données cliniques car Syprol® (solution buvable) a obtenu une AMM au Royaume-Uni dans la tétralogie de Fallot et le syndrome de Marfan. Pour l'hypertension artérielle, le laboratoire s'est appuyé sur des *guidelines* et une revue de la littérature avec une dose initiale recommandée de 1 à 2 mg/kg/j. Pour les arythmies, ils se sont appuyés sur les données de l'AMM accordée au Royaume-Uni (1 à 3 mg/kg/j). Pour le syndrome du QT long, l'insuffisance cardiaque et les cardiomyopathies, les données s'appuient sur une revue de la littérature et un consensus.

Syprol® est actuellement utilisé en France dans le cadre d'une ATU nominative. Syprol® dispose d'une AMM au Royaume-Uni dans la tétralogie de Fallot, les arythmies, la migraine, le phéochromocytome et l'hyperthyroïdie chez les enfants. Le nombre de patients concernés par cette ATU nominative est en augmentation constante. L'objectif est ainsi de remplacer cette ATU par la RTU d'Hémangiolo®.

Les modalités d'utilisation d'Hémangiolo® dans le cadre de cette RTU sont identiques à celles de l'AMM. La prescription initiale se ferait à l'hôpital et serait réservée aux médecins expérimentés dans le diagnostic, le traitement et la prise en charge de la pathologie concernée (cardiologues, pédiatres, néphrologues, cardiopédiatres, néphropédiatres et néonatalogistes).

Hémangiolo® serait prescrit dès la naissance, quel que soit le terme de la grossesse, avec une dose initiale recommandée d'au moins 0,5 mg/kg/jour, répartie en deux à trois prises. Il est recommandé d'augmenter la dose jusqu'à l'atteinte de la réponse thérapeutique attendue, sous surveillance médicale, par paliers de 24 heures.

Les affections considérées étant de longue durée, l'arrêt ne se fera que sur décision du médecin, sans nécessité de prévoir une diminution progressive des doses.

Le groupe de travail de cardiologie du 10 septembre 2015 a rendu un avis favorable à la demande de RTU, avec une remarque sur l'hypertension artérielle, sur laquelle il existe une spécialité ayant reçu l'AMM pédiatrique, Sectral® (acébutolol), en solution buvable. L'Agence souhaite néanmoins maintenir cette indication pour la RTU Hémangiolo®, du fait de la présence d'alcool dans Sectral®.

L'avis de la Commission est ainsi sollicité sur l'utilisation d'Hémangiolo® dans le cadre d'une RTU dans la prise en charge de l'hypertension artérielle, de l'insuffisance cardiaque et cardiomyopathie, des troubles du rythme, de la tétralogie de Fallot, du QT long congénital et du syndrome de Marfan, chez les enfants dès la naissance (quel que soit le terme de grossesse) avec une prescription initiale hospitalière, réservée aux

médecins expérimentés dans le diagnostic, traitement et prise en charge de la pathologie concernée : cardiologues, pédiatres, néphrologues, cardiopédiatres, néphropédiatres, néonatalogistes.

Willy ROZENBAUM demande si le laboratoire déposera une demande d'extension d'indication.

Un évaluateur de l'ANSM indique que cela n'est pas envisagé à ce jour. Le laboratoire n'a pas non plus déposé un plan d'investigation pédiatrique dans ces indications.

Albert TRINH-DUC demande ce qui prime dans le cadre réglementaire entre l'ATU nominative devenant une ATU de cohorte (Syprol®) ou une RTU pour un médicament existant déjà.

Un évaluateur de l'ANSM indique que le laboratoire titulaire de l'AMM Syprol® au Royaume-Uni n'a pas l'intention de déposer de demande d'ATU de cohorte ou d'AMM en France. La seule possibilité pour l'Agence est donc de le mettre à disposition dans le cadre d'une ATU nominative.

Un évaluateur de l'ANSM ajoute que Syprol® n'est pas une spécialité pédiatrique, au contraire d'Hémangirol®.

Un évaluateur de l'ANSM précise qu'une ATU de cohorte nécessite une volonté du laboratoire d'aller vers l'AMM. L'ANSM peut prendre une RTU, même si le laboratoire n'y est pas favorable. L'Agence a convaincu le laboratoire à se diriger vers la RTU, qui n'avait pas l'intention d'aller vers un autre créneau thérapeutique que les hémangiomes.

Un évaluateur de l'ANSM ajoute qu'au niveau européen, dans le plan de gestion des risques de l'Hémangirol®, un suivi de l'utilisation hors AMM est prévu. Il sera possible d'agir au niveau européen en cas d'usage très large en cardiopédiatrie comparativement à l'usage dans l'AMM.

Albert TRINH-DUC s'étonne de la présence d'alcool dans un médicament pédiatrique.

Un évaluateur de l'ANSM précise que les quantités restent acceptables pour une utilisation pédiatrique, mais que l'Agence a préféré maintenir l'indication de l'hypertension artérielle dans la RTU d'Hémangirol® pour maintenir une alternative dans cette indication.

Un plan de communication sera prévu auprès des PUI et des prescripteurs pour organiser le passage des ATU nominatives de Syprol® à la RTU Hémangirol®. Tous les documents développés pour l'AMM dans les hémangiomes (fiches de suivi, fiches d'alerte) seront mis à la disposition des parents de patients dans le cadre de la RTU.

Claire GUY observe que, sur l'hypertension artérielle, acébutolol et propranolol ne sont pas exactement identiques. Elle demande si cela justifie d'inclure l'hypertension artérielle dans la RTU du propranolol.

Un évaluateur de l'ANSM indique que le propranolol fait partie des recommandations en pédiatrie. Deux études cliniques développées par le laboratoire soutiennent cette utilisation dans cette indication.

Claire GUY demande si les cardio-pédiatres se plaignent aujourd'hui de l'utilisation de l'acébutolol dans l'hypertension artérielle de l'enfant.

Un évaluateur de l'ANSM indique qu'elle n'a pas eu de retour sur ce sujet. L'objectif est de laisser le choix aux prescripteurs.

La Commission, après en avoir délibéré, est favorable à l'unanimité à la mise en place d'une Recommandation temporaire d'utilisation (RTU) pour Hémangirol® (propranolol) chez l'enfant (dès la naissance et quel que soit l'âge gestationnel) atteint d'une hypertension artérielle, d'une insuffisance cardiaque, d'une cardiomyopathie, d'un trouble du rythme, d'une tétralogie de Fallot, d'un QT long congénital ou d'un Syndrome de Marfan.

Dans les conditions de prescription et de délivrance suivantes :

Prescription initiale hospitalière, réservée aux médecins expérimentés dans le diagnostic, traitement et prise en charge de la pathologie concernée : cardiologues, pédiatres, néphrologues, cardiopédiatres, néphropédiatres, néonatalogistes.

Pour : Nicolas ALBIN, Gwenaëlle ALLAIN-VEYRAC, Michel BLOUR, Jean-Benoît CHENIQUE, Claire GUY, Hélène POLLARD, Willy ROZENBAUM, Martine TEBACHER ALT, Stéphane TELLEZ, Albert TRINH-DUC

5.2.4. RTU Xalkori® (crizotinib)

Un évaluateur de l'ANSM rappelle que crizotinib est un inhibiteur sélectif du récepteur à activité tyrosine kinase anaplastic lymphoma kinase qui a obtenu en octobre 2012 une AMM européenne, pour laquelle la France était rapporteur, dans l'indication du traitement des patients adultes ayant reçu au moins un traitement antérieur pour un cancer du poumon non à petites cellules (CBNPC) anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positif et avancé. Une instruction est en cours pour étendre l'AMM à une première ligne de traitement dans le CBNPC ALK+.

Crizotinib est également un inhibiteur du récepteur à activité tyrosine kinase du facteur de croissance des hépatocytes (HGFR, cMET), du RTK ROS1, et du récepteur d'origine nantais (RON). Des études précliniques et cliniques ont montré une activité anti-ROS1.

En février 2015, l'InCA a signalé à l'ANSM un risque d'utilisation hors AMM suite à l'arrêt des inclusions dans la cohorte ROS1+ de l'essai AcSé prévu en mars 2015, et a donc suggéré d'élaborer une RTU.

En avril 2015, le laboratoire Pfizer a donc été sollicité par l'ANSM pour déposer les informations dont il disposait dans l'indication cancer du poumon non à petites cellules localement avancé ou métastatique avec réarrangement de ROS1 chez des patients en impasse thérapeutique pour l'instruction d'une RTU.

Cette RTU pourrait concerner chaque année 150 patients atteints de CBNPC ROS1+ localement avancé ou métastatique en impasse thérapeutique d'après Pfizer, et 450 patients atteints de CBNPC ROS1+ localement avancé ou métastatique d'après l'InCA (dont 360 en 2^{ème} ligne, et 240 en 3^{ème} ligne).

Pour ces CBNPC ROS1+, il n'existe pas de thérapie ciblant le réarrangement ROS1. En première ligne, la recommandation est la chimiothérapie à base de doublet de platine. En deuxième ligne, docetaxel, pemetrexed et erlotinib sont recommandés. Il n'existe pas de recommandation de médicaments ayant l'AMM au-delà.

Quelques essais cliniques sont en cours dans cette indication (des essais de phases I et II en France notamment).

Les données d'efficacité disponibles pour cette indication reposent sur trois études.

L'étude A8081001 du laboratoire Pfizer est une étude de phase I/II multicentrique non comparative en ouvert, avec quatre cohortes dont la cohorte CPNPC ROS1+. L'objectif principal était d'évaluer le taux de réponse objective à huit semaines. L'objectif secondaire était la PFS et l'OS. Les résultats intermédiaires ont été publiés en avril 2014 dans la cohorte CPNPC ROS1+, qui incluait 53 patients, avec un âge médian de 50 ans et une majorité de femmes et de non-fumeurs, avec très peu de patients traités en 1^{ère} ligne. L'essai rapportait un ORR de 66 % et une PFS médiane de 19 mois. Au niveau de la sécurité, aucun signal particulier n'est remonté.

L'étude française AcSé multicentrique en ouvert de phase II évaluait crizotinib dans un grand nombre de tumeurs et d'altérations génétiques. Une cohorte concernait les CBNPC avec translocation ROS1. L'objectif principal était l'ORR à huit semaines et l'objectif secondaire la PFS et l'OS. Les données d'efficacité ont porté sur 24 des 32 patients inclus, avec un ORR de 62,5 %. Au niveau de la sécurité, aucun signal particulier n'est remonté.

L'étude rétrospective EUROS1 a été menée dans six pays européens sur des patients porteurs d'un CPNPC ROS1+ traités hors AMM par crizotinib. L'objectif était d'évaluer rétrospectivement l'efficacité et la tolérance. Les 31 patients avaient un âge médian de 50 ans, avec une majorité de femmes et de non-fumeurs. Un seul patient a été traité en première ligne, 9 patients en deuxième ligne. Les données d'efficacité portent sur 30 patients, avec un ORR de 80 % et une PFS médiane de 9,1 mois. Les données de sécurité étaient très limitées, mais ne faisaient état d'aucun signal particulier.

Les données rapportées dans ces trois études portant sur 115 patients montrent des résultats d'efficacité concordant en termes d'ORR qui varie de 62,5 % à 80 %. Les résultats différents concernant la PFS médiane peuvent s'expliquer par une différence de méthodologie. Pour ce cancer, les alternatives thérapeutiques présentent une efficacité moindre tout profil moléculaire confondu. Au vu de ces données, il semble exister un bénéfice à l'utilisation de crizotinib dans le traitement des CPNPC ROS1+ localement avancé ou métastatique. Les données de sécurité n'appellent pas de commentaire au vu du profil de sécurité connu.

Au total, le rapport bénéfice/risque du crizotinib dans cette population semble a priori favorable. Les modalités de surveillance ne devraient pas être modifiées.

Le Groupe de travail des médicaments en oncologie et hématologie (GTOH), lors de sa réunion du 11 septembre 2015, a considéré le rapport bénéfice/risque du crizotinib favorable dans la population CBNPC ROS1+ en échec thérapeutique. Il n'a pas souhaité indiquer de ligne de traitement à partir de laquelle

crizotinib pourrait être utilisé et a préféré la notion d'échec thérapeutique définie au cas par cas dans des réunions de concertation pluridisciplinaires. Il a considéré qu'il n'apparaissait pas de nécessité, en termes de sécurisation des patients, de mesures de surveillance supplémentaires par rapport à celles déjà décrites dans le RCP du produit.

Vincent GAZIN indique que la question se pose de déterminer si la RTU est le moyen réglementaire le plus adéquat à mettre en œuvre pour permettre l'utilisation hors AMM, du crizotinib.

La RTU est un moyen, dans le cadre de l'utilisation hors AMM d'un médicament assez massive, de proposer un cadre qui sécurise les patients, avec un protocole permettant d'ajouter des modalités de surveillance tenant compte de posologies, de populations ou de durées de traitement très différentes de celles de l'AMM. Dans le cas présent, il n'y a pas de différence majeure en termes de sensibilité au traitement et la posologie et la durée de traitement sont identiques. Si une RTU était mise en place, il est proposé d'effectuer une surveillance ou un protocole *a minima*, avec une fiche d'initiation de traitement et une fiche de fin de traitement, permettant d'identifier et de suivre les patients dans la RTU, sans produire d'examen de surveillance supplémentaires à ceux effectués dans le cadre du RCP.

Vincent GAZIN attire l'attention sur le fait que cette RTU ressemble beaucoup à une anticipation de l'extension d'indication. Il n'existe pas d'engagement de Pfizer pour un dépôt d'AMM. Cette situation de produits autorisés dans une indication et en développement dans des essais cliniques est assez fréquente, notamment en cancérologie. Si les résultats des essais cliniques étaient très favorables, la question de la mise à disposition et de l'encadrement de l'utilisation hors AMM, avec ou sans RTU se posera pour tous. Pour Xalkori®, il s'agit d'une utilisation hors AMM mineure : la population, la durée de traitement et la posologie ne changeant pas.

Nicolas ALBIN observe qu'un cancer du poumon peut être épidermoïde ou adénocarcinome. En France, en cas d'adénocarcinome pulmonaire, une analyse moléculaire séquentielle est effectuée. Si le patient est EGFR muté, il bénéficie d'une thérapie « stratifiée » (Iressa® ou Tarceva®). Si le patient est EGFR non muté, l'analyse détermine s'il est ALK-muté ou non. S'il est ALK-muté, une deuxième thérapie ciblée, reposant sur le crizotinib, est indiquée.

Dans l'AMM, crizotinib n'intervient qu'en deuxième ligne, après chimiothérapie. Pour les patients qui ne sont pas ALK mutés, la cohorte ROS a démontré un avantage à l'utilisation du crizotinib.

Les essais se concentrent de plus en plus sur de petites cohortes, « individualisant » le traitement, chez lesquelles l'effet médicament est souvent majeur. Le plus difficile est de déterminer si l'utilisation est préférable en première, deuxième ou troisième ligne. La difficulté de ces faibles cohortes est qu'il est difficile de mettre en place une étude avec un effectif important pour une anomalie moléculaire touchant moins d'1 % des patients. Aux Etats-Unis, dans le cadre d'une procédure de *Breakthrough Therapy*, ce médicament a obtenu une indication sans précision de ligne. Les données cliniques apparaissent solides pour un effet médicament conséquent.

Albert TRINH-DUC indique que si la population des études est faible, il est difficile d'affirmer que le médicament est efficace.

Willy ROZENBAUM rappelle qu'il n'est pas question de donner une AMM, mais d'une suspicion de rapport bénéfice/risque favorable. Il n'y a pas de raisons que le crizotinib occasionne plus d'effets indésirables dans ce type de cancers.

Albert TRINH-DUC estime l'argumentaire biologique de Nicolas ALBIN plus pertinent que l'argumentaire scientifique s'appuyant sur 60 % de réussite et reposant sur 3 analyses de cohorte avec 100 patients.

Nicolas ALBIN estime ce propos très dur, il rappelle que le pronostic vital de cette maladie est de quelques mois. Une cohorte sur laquelle le crizotinib est efficace a été identifiée. Dans ce cas, l'une des possibilités est de conduire une étude de phase III comparant le crizotinib à la chimiothérapie, ce qui nécessitera de *screener* énormément de malades pour avoir une réelle puissance statistique et pose une question éthique.

Albert TRINH-DUC observe que le cadre est quasiment celui des maladies orphelines, avec de petites populations chez lesquelles la preuve est impossible à démontrer de façon rigoureuse.

Nicolas ALBIN estime important de reconnaître que le rapport bénéfice/risque de ce médicament est positif. L'Agence peut certes s'étonner qu'aucune suite n'ait été prévue pour un médicament avec effet majeur. Il demande si la RTU peut être limitée dans la durée.

Vincent GAZIN précise qu'il n'existe aucun calendrier pour le dépôt de la demande d'extension d'indication de l'AMM, qui ne devrait pas être déposée avant une année.

Willy ROZENBAUM juge le sujet compliqué et considère qu'il revient à la HAS de prendre ses responsabilités, la RTU impliquant la prise en charge par la collectivité.

Cécile DELVAL précise que cela reste sous réserve d'un avis favorable de la HAS.

Nicolas ALBIN observe que pour la Commission, il s'agit de répondre à une question clinique et non pas à une question réglementaire.

Cécile DELVAL rappelle que l'avis de la commission ne vaut pas décision, celle-ci sera prise par l'ANSM.

Michel BIOUR suggère de mentionner désormais, dans le protocole des essais cliniques, l'obligation pour le laboratoire d'assurer le suivi jusqu'à la mise sur le marché. Il considère que c'est à l'Agence de statuer sur cette question.

Vincent GAZIN indique que le sujet de la fin de traitement est pris en compte dans l'évaluation des essais cliniques. L'Agence veille à ce que le promoteur ne prévoit pas de demander une ATU en fin de traitement. L'Agence demande que la poursuite du traitement chez un patient pour lequel il a été efficace soit prévue. Se pose la question des patients qui n'étaient pas inclus dans l'essai clinique, mais qu'il serait souhaitable de traiter, éventuellement *via* un nouvel essai clinique.

Il rappelle que la décision de faire ou non une RTU revient à l'ANSM. En termes de surveillance, il n'a pas paru nécessaire d'effectuer un protocole de suivi complexe. La proposition de protocole a été transmise à la commission. Il ajoute que la question de l'utilisation de Xalkori® dans le CBNPC ROS1+ localement avancé ou métastatique en échec thérapeutique dans le cadre d'une RTU, pourrait être complétée par le principe d'un suivi très allégé.

Willy ROZENBAUM demande si la Commission doit répondre indépendamment aux deux questions.

Vincent GAZIN le confirme, car il existe deux sujets : le rapport bénéfice/clinique de l'extension de l'indication et les modalités d'encadrement de cette utilisation.

Willy ROZENBAUM demande s'il existe une alternative à la RTU pour la mise à disposition de ce produit.

Vincent GAZIN lui répond que l'alternative serait l'essai clinique, piste qui ne peut pas être explorée dans le cas présent. L'Agence souhaite avant tout éviter que cette RTU fasse jurisprudence.

Willy ROZENBAUM observe qu'il n'est pas possible d'imposer une étude de phase IV au laboratoire.

Nicolas ALBIN n'est pas certain qu'il soit possible d'atteindre un niveau de preuve important. Il rappelle qu'avec les anti PDL-1, les premières études avaient été menées sur de petites cohortes et qu'ils ont été enregistrés sur des études de phase III classiques.

Vincent GAZIN rappelle que le médicament est déjà disponible étant donné qu'il est déjà autorisé dans une indication. Il s'agit de se demander si le prescripteur pourrait prescrire le médicament en dehors des indications de l'AMM, à la suite des communications du laboratoire et des publications. L'Agence peut attendre de constater une utilisation hors AMM massive ou des effets indésirables particuliers occasionnés par un mésusage massif pour mettre en place une RTU. Vincent GAZIN rappelle que les situations d'utilisation hors AMM sont nombreuses avec les médicaments anticancéreux. L'InCA, dans le cadre d'un rapport, a montré qu'il existait des AMM majeures et des AMM mineures. La communauté devrait s'accorder sur les interprétations de l'utilisation hors AMM (simple absence de remboursement, problème de sécurité, etc.) et des réponses à y apporter. L'Agence est en relation avec l'InCA et les Omedit sur ce sujet et sur l'opportunité de mettre en place une RTU en fonction des situations.

Willy ROZENBAUM demande si, lorsqu'un médecin présente son patient lors d'une Réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) pour obtenir l'autorisation d'utiliser le crizotinib dans cette indication, un refus de remboursement est possible.

Nicolas ALBIN estime qu'une telle demande aboutira certainement, mais qu'un contrôle du médecin inspecteur est nécessaire, ce qui est complexe avec un traitement par voie orale.

Nicolas ALBIN observe que l'avantage de la RTU est d'apporter un cadre précis et d'obtenir des données si nécessaire.

Vincent GAZIN ajoute que la RTU permet de communiquer grandement sur la possibilité d'utiliser un médicament chez les patients ROS1+, ce qui favorise l'équité de traitement de tous ces patients en France, avec une opinion unique de référence sur l'utilisation du crizotinib dans cette indication.

Cécile DELVAL note que l'équité est subordonnée à la condition que tous les patients rentrent dans la RTU.

Nicolas ALBIN estime qu'il est possible de faire en sorte qu'il y ait un passage obligatoire en RCP.

Willy ROZENBAUM se dit assez sensible à l'idée d'équité. Si la RTU ne permet pas d'avoir l'équivalent d'un suivi en phase IV de ce produit, mais elle permet de savoir ce que deviennent les patients traités au crizotinib dans cette indication.

Claire GUY demande s'il existe des moyens d'obligation d'inscription dans une RTU.

Vincent GAZIN indique que les documents de RTU sont souvent considérés comme administrativement trop lourds. L'allègement des documents administratifs pourrait peut-être permettre que la RTU soit plus suivie.

Willy ROZENBAUM observe que les pharmaciens hospitaliers participent au RCP et veillent à ce que les fiches de RTU soient renseignées.

Nicolas ALBIN suggère d'ajouter que l'avis d'une réunion de concertation pluridisciplinaire spécifique de la pathologie est nécessaire avant la prescription.

Albert TRINH-DUC rappelle que le niveau de preuve est limité. Il n'estime pas nécessaire de faire figurer le passage par une RCP dans le libellé mais plutôt dans les conditions.

Nicolas ALBIN propose de préciser plutôt « en échec thérapeutique défini par une réunion de concertation pluridisciplinaire ».

Il est convenu de ne pas voter sur la question « *Etes-vous favorables à la mise en place d'une RTU pour encadrer l'accès à l'utilisation de Xalkori® ?* ».

Vincent GAZIN observe que la question aurait pu être : « *Etes-vous d'accord sur le fait qu'aucun élément supplémentaire de sécurisation ne soit nécessaire pour encadrer cette utilisation ?* »

Albert TRINH-DUC ne voit pas de raison pour opter, sur ce produit, pour un suivi « allégé ».

Michel BIOUR observe qu'il s'agit d'un suivi différent des suivis classiques car moins lourd.

Vincent GAZIN indique qu'il s'agit d'un suivi clinique habituel tel que prévu par le RCP, avec documents administratifs allégés.

La Commission, après en avoir délibéré, est favorable, à l'unanimité à la mise en place d'une Recommandation temporaire d'utilisation (RTU) pour Xalkori® (crizotinib) dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules localement avancé ou métastatique avec réarrangement de ROS1 chez des patients en situation d'impasse thérapeutique définie lors d'une réunion de concertation pluridisciplinaire.

Le suivi dans le cadre de cette RTU sera identique à celui préconisé dans le cadre de l'AMM.

Pour : Nicolas ALBIN, Gwenaëlle ALLAIN-VEYRAC, Michel BIOUR, Claire GUY, Hélène POLLARD, Willy ROZENBAUM, Martine TEBACHER ALT, Stéphane TELLEZ, Albert TRINH-DUC.

5.2.5. ATUc Palbociclib

Un évaluateur de l'ANSM indique que Palbociclib a obtenu une AMM aux Etats-Unis en février 2015 en première ligne de traitement avec le létrozole. Une demande d'AMM a été déposée au niveau européen, pour laquelle la France est pays co-rapporteur. Le rapport est prévu pour début novembre. En parallèle, le laboratoire a soumis une demande d'ATU de cohorte en France. Les indications thérapeutiques revendiquées sont les suivantes : *en association* à une hormonothérapie pour le traitement du cancer du sein localement avancé et/ou métastatique dans les cancers du sein hormono-sensibles et HER2 négatifs, avec le létrozole comme traitement initial hormonal chez la femme ménopausée ou avec le fulvestrant chez la femme ayant reçu un traitement préalable. Le médicament se présente sous forme de gélules (75, 100 et 125 mg), avec une posologie de 125 mg/jour pendant 21 jours sur un cycle de 28 jours.

Vincent GAZIN indique que la substance active est produite en Irlande, en trois étapes. La stabilité à long terme a été démontrée. Le palbociclib est une molécule chimique, un inhibiteur sélectif et réversible des kinases cyclines dépendantes 4 et 6, qui agissent comme *check-point* du passage de la phase G1 à la phase de synthèse de la mitose cellulaire. Le palbociclib bloque les cellules en phase G1 en empêchant la fixation du facteur de transcription E2F, inactif lorsqu'il est associé à la protéine pRB. Ce complexe est dissocié par action de la cycline dépendante kinase 4 et 6, elle-même activée par la cycline D. En cas d'inhibition de la cycline dépendante kinase, E2F reste fixé à pRB et le processus de mitose cellulaire ne s'engage pas.

L'efficacité a été testée en modèle préclinique sur des tumeurs xénogreffées RB+. En termes de pharmacologie de sécurité, les effets cardiovasculaires n'ont pas été retrouvés au cours des essais cliniques et aucun effet n'a été relevé au niveau du système nerveux central et respiratoire. La toxicologie a été effectuée de façon adéquate par rapport à la posologie revendiquée (125 mg/jour pendant 21 jours + 7 jours sans traitement). Les effets toxiques observés concernaient surtout les organes hématolymphopœïétiques, les organes reproducteurs mâles et les os, cibles assez courantes pour des cytotoxiques. Une altération du métabolisme du glucose a été observée. Le palbociclib n'est ni phototoxique ni génotoxique aux doses cliniques. Il est fœtotoxique et tératogène et doit être considéré comme reprotoxique.

Un évaluateur de l'ANSM indique que le dossier fourni comprenait une étude de phase 2, PALOMA-1, qui investiguait le palbociclib en association au létrozole chez 165 patientes, et l'étude PALOMA-3, supportive de l'association palbociclib+fulvestrant, menée chez 521 patientes. L'étude de phase 3 PALOMA-2 est en cours, pour l'association palbociclib-létrozole. Les résultats seront disponibles dans quelques mois.

L'étude PALOMA-1 a permis d'obtenir l'AMM aux Etats-Unis. Elle a été menée en deux parties. La première concernait les femmes à récepteurs hormonaux positifs et HER2 négatives. La seconde concernait les femmes ayant en plus une amplification sur le gène CCND1 ou une perte de la protéine p16, donc des patientes susceptibles de répondre mieux au traitement. 84 patientes étaient dans le bras palbociclib+létrozole et 81 dans le bras létrozole. Ces femmes, toutes ménopausées, étaient majoritairement en stade métastatique, avec un score ECOG de 0 ou 1, avec en majorité un statut rétinoblastome positif. Le critère primaire était la survie sans progression évaluée par l'investigateur. Le gain de PFS était de 10 mois avec le palbociclib, ce qui était statistiquement significatif. Néanmoins, la PFS a été également évaluée par un comité indépendant qui a mis en évidence un gain similaire sur la survie sans progression, mais avec des données brutes (sur les progressions et censures) relativement discordantes avec celles des investigateurs. Le gain sur la survie globale n'est pas statistiquement significatif. Etant donné qu'il s'agit d'une étude de phase 2, il n'existe pas de données en PFS2 ou en temps jusqu'au traitement suivant.

L'étude PALOMA-3 en association avec le fulvestrant, chez des femmes préménopausées, périménopausées et ménopausées, ayant reçu un traitement préalable pour leur maladie avancée ou métastatique, a été arrêtée précocement, car l'objectif primaire avait été atteint. Les femmes étaient majoritairement ménopausées (80 % dans chaque groupe). Le score ECOG était de 0/1.

Un gain était observé par l'investigateur en termes de survie sans progression (5,4 mois avec l'association palbociclib+fulvestrant), les données actualisées en mars 2015 confirment ce gain sur la PFS (4,9 mois). Les deux sont statistiquement significatifs.

Il existe des différences non significatives dans certains sous-groupes représentant un pourcentage faible de patientes. Il n'existe pas de résultats sur la survie globale, car les données sont trop prématurées.

Il est à noter que la survie sans progression du bras fulvestrant seul est uniquement de 3,8 mois alors que le RCP du fulvestrant évoque une survie sans progression de 5,4 mois après inhibiteur d'aromatase et de 8,6 mois après anti-œstrogènes. Au niveau statistique, une PFS de 6 mois était prévue avec le fulvestrant.

Au niveau de la sécurité, les effets indésirables graves et les effets indésirables de grades 3-4 sont plus nombreux avec le palbociclib (neutropénie, leucopénie) en association au létrozole qu'avec le létrozole seul. Le même profil de sécurité a été observé avec l'association avec le fulvestrant.

En résumé, des données de sécurité ont été récoltées auprès de 428 patientes présentant un cancer du sein avancé ou métastatique ayant reçu du palbociclib en association au létrozole ou au fulvestrant. Le profil de sécurité est essentiellement caractérisé par des neutropénies et des leucopénies. Très peu de cas de neutropénies fébriles ont été identifiés (5 cas dans l'étude 1008 en cours et 3 cas dans l'étude Paloma 3).

En ce qui concerne le signal QT, il n'existe pour l'heure pas de signal au niveau des données cliniques. Une sous étude dans l'étude 1008 est en cours pour évaluer l'impact du palbociclib sur l'allongement du QT.

Le GTOH du 11 septembre 2015 s'est déclaré défavorable à l'octroi d'une ATU de cohorte dans l'indication en association au létrozole comme traitement initial hormonal chez la femme ménopausée pour le traitement du cancer du sein localement avancé et/ou métastatique à récepteurs hormonaux positifs et HER2 négatifs et favorable à l'octroi d'une ATU de cohorte dans l'indication en association au fulvestrant chez la femme ménopausée ayant reçu un traitement préalable ayant inclus un anti-aromatase et l'everolimus, pour le traitement du cancer du sein localement avancé et/ou métastatique à RH positifs et HER2 négatifs.

Il est demandé à la commission si elle est d'accord avec le libellé retenu par le GTOH pour l'ATU de cohorte.

Nicolas ALBIN observe que, dans le cancer du sein, il existe deux types de situations métastatiques. La maladie métastatique viscérale relève plus d'une chimiothérapie et ne correspond pas au profil de cette prise en charge. Dans la situation des femmes à récepteurs hormonaux positifs et HER2 négatifs, les possibilités thérapeutiques sont les anti-œstrogènes (Nolvadex® ou Faslodex®) ou les anti-aromatases. La nouveauté des dernières années est l'association anti-aromatase et Afinitor® (évérolimus), thérapie ciblée avec un bénéfice réel *versus* un anti-aromatase seul. Le palbociclib présente aujourd'hui un autre mécanisme d'action différent, avec deux possibilités d'utilisation, en association avec l'anti-aromatase létrozole ou en association

avec un anti-œstrogène le fulvestrant. Le vote défavorable du GTOH sur l'association avec le létrozole tient au fait que les données sont préliminaires, avec une phase 1-2, face à des données plus matures, avec une étude de phase 3.

Compte tenu de l'existence éventuelle d'alternatives thérapeutiques, le libellé a été modifié et place ce médicament après les anti-aromatases et l'Afinitor®. Il note que la toxicité hématologique est incontestable.

Cécile DELVAL quitte la séance à 15 heures 55.

Martine TEBACHER ALT considère que la toxicité hématologique était prévisible compte tenu du mécanisme d'action, et que les neutropénies fébriles doivent être mentionnées. Ces neutropénies fébriles répondent probablement à la définition d'une agranulocytose. Elle demande si une surveillance hématologique particulière est prévue sur cette population de femmes particulière.

L'évaluateur de l'ANSM indique qu'une surveillance mensuelle est prévue après une surveillance à J1 et J14 pour les deux premiers cycles.

Michel BIOUR observe que l'OS était non significative pour la première étude.

Willy ROZENBAUM constate que l'association à laquelle le GTOH est défavorable a reçu une AMM aux Etats-Unis.

Vincent GAZIN précise que le GTOH a rendu un avis défavorable pour l'ATU, car les données sont préliminaires mais aussi parce qu'il existe des alternatives thérapeutiques en première ligne. Dans le cadre de l'AMM, la question de l'alternative ne se pose pas.

L'évaluateur de l'ANSM indique que les résultats de l'étude de phase 3 pour le létrozole seront disponibles en cours de procédure.

Willy ROZENBAUM demande si, aux Etats-Unis, la firme a demandé une extension de l'AMM à l'autre association.

L'évaluateur de l'ANSM précise que les résultats de l'utilisation du palbociclib en association avec le fulvestrant ont été publiés récemment. Le laboratoire devait initialement demander une ATU uniquement pour la première indication. Il est possible que l'extension d'indication soit prévue aux Etats-Unis.

Michel BIOUR suggère d'ajouter « en échec » au libellé de l'ATUc.

Nicolas ALBIN précise « en échec ou en intolérance ».

L'évaluateur de l'ANSM estime que cela est implicite. Ces femmes ont reçu un traitement, mais la maladie a continué à progresser ensuite.

Vincent GAZIN indique qu'il était question de préciser « intolérance à l'évérolimus ».

Nicolas ALBIN propose d'écrire « ayant reçu (échec ou intolérance) ».

Albert TRINH-DUC demande sous quel délai un retour sur les patients suivis dans PALOMA-3 est attendu.

L'évaluateur de l'ANSM indique que les décès sont indiqués : 6 sont survenus durant l'étude et 15 pendant la période de *follow-up*, sur plus de 500 patientes.

Albert TRINH-DUC observe que les décès sont plus nombreux dans la période de *follow-up* avec l'association. Il estime que les données sont mauvaises en termes de mortalité. Pendant la période de suivi, 15 patientes décèdent avec l'association et 7 avec le comparateur seul. Le critère de mortalité parle plus qu'un critère de PFS. L'étude a été arrêtée car la PFS, critère de jugement principal, est significative, ce qui implique que les résultats sur la mortalité ne sont pas interprétés.

Nicolas ALBIN confirme qu'une amélioration en PFS n'implique pas une amélioration en survie globale. En situation métastatique, la survie globale reste un critère majeur.

Michel BIOUR propose de prévoir une ATU conditionnelle, limitée aux résultats de la survie globale.

L'évaluateur de l'ANSM indique que l'analyse intermédiaire sur les données de survie globale sera effectuée après 97 décès.

Willy ROZENBAUM rappelle que les ATU sont toujours conditionnelles.

Un évaluateur de l'ANSM confirme qu'elles sont conditionnelles, car elles peuvent évoluer. La question, aujourd'hui, est de trancher sur le fait qu'au vu des éléments disponibles, il existe ou non un besoin thérapeutique non couvert, qui pourrait être couvert par cette spécialité pour apporter un bénéfice clinique aux patientes.

Willy ROZENBAUM demande s'il existe d'autres situations dans lesquelles l'effet sur la mortalité est inverse à l'effet sur la PFS.

Nicolas ALBIN indique que la corrélation entre PFS et survie globale n'est pas évidente et que l'inverse existe également. Il précise que beaucoup de médicaments autorisés montrent un avantage en PFS mais pas toujours en survie globale. Il confirme qu'il est préférable d'avoir un avantage sur le critère de survie globale, mais sur ce dossier les données sont parlantes.

Albert TRINH-DUC insiste sur la nécessité de permettre au patient de donner son consentement éclairé.

Nicolas ALBIN observe dans ce cas qu'il existe plusieurs alternatives et possibilités de traitement. Le palbociclib offre une nouvelle alternative. Le colloque singulier avec le patient en France est légèrement différent des Etats-Unis ou Royaume-Uni. En France, on apporte une information générale sur le produit. Il insiste sur le fait que ce médicament semble donner des résultats intéressants.

Albert TRINH-DUC maintient que la tendance est plutôt négative en termes de décès et qu'il n'existe qu'une présomption d'efficacité.

Michel BIOUR estime qu'une explication possible des décès peut être la toxicité hématologique.

Willy ROZENBAUM observe que l'existence de l'ATUc n'obligerait pas les prescripteurs à utiliser ce traitement.

L'évaluateur de l'ANSM indique avoir été interpellée, lors du GTOH, concernant l'existence d'alternatives thérapeutiques chez ces patientes.

Nicolas ALBIN observe que le problème de ce dossier est la définition de l'alternative thérapeutique. La chimiothérapie peut être considérée comme une alternative.

L'évaluateur de l'ANSM demande s'il y aurait une perte de chance pour une patiente dans cette situation à ne pas être traitée.

Nicolas ALBIN indique que la perte de chance est liée à l'absence d'alternative. Si une patiente a des métastases viscérales, une chimiothérapie lui sera proposée. Selon lui, les patientes pouvant bénéficier de ce traitement sont les patientes pauci-métastatiques avec que des métastases osseuses, qui évoluent sur le plan biologique, après une anti-aromatase et une association anti-aromatase/Affinitor®. La chimiothérapie peut être une alternative recevable.

Willy ROZENBAUM demande sous quel délai le laboratoire doit déposer une AMM.

L'évaluateur de l'ANSM précise que la demande a déjà été déposée.

Willy ROZENBAUM en déduit que si l'ATU de cohorte n'était pas accordée, une décision serait prise pour l'AMM en 2016.

L'évaluateur de l'ANSM estime qu'il faudrait pour cela un avis favorable dès le premier tour.

Vincent GAZIN évoque un délai de 18 mois.

Albert TRINH-DUC rappelle que les neutropénies représentent 80 % dans le bras traité, alors qu'il n'y en a aucune dans l'autre bras.

Nicolas ALBIN en prend acte et rappelle que les problèmes hématologiques sont liés au palbociclib.

Vincent GAZIN indique que ce point majeur nécessitant une surveillance a été identifié lors du GTOH.

Nicolas ALBIN estime dommage que la mortalité soit un point bloquant, considérant qu'il n'est pas possible de tirer des conclusions définitives sur ce sujet. Il rappelle qu'on observe un doublement de la PFS.

L'évaluateur de l'ANSM indique que tel est le cas uniquement pour l'association avec létrozole. Elle précise que lorsque l'objectif primaire est la PFS, le CHMP demande au moins une tendance positive sur la survie globale.

Willy ROZENBAUM demande si des données de mortalité consolidées seront disponibles début novembre.

Un évaluateur de l'ANSM n'en est pas certaine, car il faut attendre que 98 décès soient survenus sur PALOMA-3.

Vincent GAZIN précise que les décès semblent attribuables à la maladie, mais que cela n'est pas vérifié. Il suggère de se tourner vers le laboratoire pour savoir quand il pourra fournir une analyse intermédiaire sur les 98 décès à présenter à la commission.

Nicolas ALBIN propose de surseoir la décision du fait du besoin de données complémentaires pour se décider.

Willy ROZENBAUM propose, compte tenu de cette discussion, de surseoir à la décision.

Dans l'attente de données complémentaires, la Commission, après avoir délibéré, a décidé à l'unanimité de surseoir à statuer sur l'utilisation du palbociclib 75, 100 et 125 mg, gélule dans le cadre d'une ATU de cohorte.

Pour : Nicolas ALBIN, Gwenaëlle ALLAIN-VEYRAC, Michel BIOUS, Claire GUY, Hélène POLLARD, Willy ROZENBAUM, Martine TEBACHER ALT, Stéphane TELLEZ, Albert TRINH-DUC

Commentaire post-séance : après vérification, il s'avère que les patientes de PALOMA-3 étaient randomisées selon un schéma 2 :1, ce qui pourrait expliquer la mortalité plus élevée observée dans le bras palbociclib.

En l'absence de questions, le Président clôt la séance à 16 heures 25.

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

Willy ROZENBAUM