

**Commission évaluation initiale du
rapport entre les bénéfices et les
risques des produits de santé N°16
23 avril 2015**

Compte-rendu de la séance du 19 mars 2015

PARTICIPANTS

Membres de la Commission :

Nicolas ALBIN
Gwenaëlle ALLAIN-VEYRAC
Michel BIOUS
Isabelle DEBRIX (matin)
Christophe DUGUET
Christian FLAISSIER
Claire GUY
Pierre-Yves HATRON (après-midi)
Hélène POLLARD
Willy ROZENBAUM
Martine TEBACHER ALT
Stéphane TELLEZ
Albert TRINH-DUC

Excusé :

Jean-Benoît CHENIQUE

Directeur général de l'ANSM ou son représentant :

Cécile DELVAL, directrice de l'évaluation
Mahmoud ZUREIK, directeur de la Stratégie et des affaires internationales

Secrétariat de la Commission :

David MORELLE
Magali RODDE
Corinne CHARDAVOINE
Patricia ESTRELLA

Participants externes :

Brigitte FAUROUX (conférence téléphonique)
Jean Christophe ZECH

Participants de l'ANSM :

Ridha BELAIBA, Direction de l'évaluation

Lotfi BOUDALI, Direction des médicaments en cardiologie, endocrinologie, gynécologie et urologie

Julie CAVALIER, Direction des affaires juridiques et réglementaires

Laetitia CROUX, Direction des médicaments en oncologie, hématologie, immunologie et néphrologie

Pierre DEMOLIS, Directeur adjoint de l'évaluation

Céline DRUET, Direction des médicaments en cardiologie, endocrinologie, gynécologie et urologie

Gwennaëlle EVEN, Direction des médicaments en cardiologie, endocrinologie, gynécologie et urologie

Claire FERARD, Direction des médicaments en neurologie, psychiatrie, antalgie, rhumatologie, pneumologie, ORL, ophtalmologie, stupéfiants

Augusto FERNANDEZ, Direction des médicaments en neurologie, psychiatrie, antalgie, rhumatologie, pneumologie, ORL, ophtalmologie, stupéfiants

Vincent GAZIN, Direction des médicaments en oncologie, hématologie, immunologie et néphrologie

Gaëlle GUYADER, Direction générale

Mouna HOUDON, Direction de la stratégie et des affaires internationales

Carole LE SAULNIER, Directrice des affaires juridiques et réglementaires

Annie LORENCE, Direction de l'évaluation

Françoise MANCEL, Direction de l'évaluation

Marie-Caroline PESQUIDOUS, Direction des médicaments en neurologie, psychiatrie, antalgie, rhumatologie, pneumologie, ORL, ophtalmologie, stupéfiants

Nathalie RICHARD, Directrice adjointe des médicaments en neurologie, psychiatrie, antalgie, rhumatologie, pneumologie, ORL, ophtalmologie, stupéfiants

Cécile ROCHE, Direction des médicaments en neurologie, psychiatrie, antalgie, rhumatologie, pneumologie, ORL, ophtalmologie, stupéfiants

Philippe VELLA, Directeur des médicaments en neurologie, psychiatrie, antalgie, rhumatologie, pneumologie, ORL, ophtalmologie, stupéfiants

Philippe ZAMIA, Direction de l'évaluation

Prestataires :

Céline LEVESQUE, rédacteur société Ubiquis

Lisa BLIN, Films de l'Arche

Julien ROCTON, Films de l'Arche

Ordre du jour réalisé

1. APPROBATION DU COMPTE-RENDU DE LA SEANCE DU 29 JANVIER 2015	4
2. RETOUR DE LA REUNION DU <i>COMMITTEE FOR MEDICINAL PRODUCTS FOR HUMAN USE</i> (CHMP) DE FEVRIER 2015.....	4
3. ANNONCE DES CONFLITS D'INTERETS.....	5
4. RECOMMANDATIONS TEMPORAIRES D'UTILISATION (RTU) – AVASTIN® (BEVACIZUMAB)	5
5. ATUC RAXONE.....	18
6. ATUC NIVOLUMAB	21
7. ATUC COBIMETINIB	23
8. ATUC LCZ 696	26

Le quorum est atteint avec 12 membres présents

Le président ouvre la séance à 9 heures 36.

1. Approbation du compte-rendu de la séance du 29 janvier 2015

Le compte rendu du 29 janvier 2015 est adopté à l'unanimité.

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

2. Retour de la réunion du **Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)** de février 2015

Pierre DEMOLIS fait un point sur les dossiers discutés lors de la réunion du CHMP de février 2015.

- Zykadia (ceritinib)

Zykadia (ceritinib) est indiqué dans le traitement du cancer du poumon non à petites cellules chez les patients présentant des mutations ALK (ALK+) et précédemment traités par crizotinib. Ces cas représentent une très faible portion des patients atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules (de l'ordre de 4 à 5 %). Le céritinib appartient à la même famille que le crizotinib qui apporte une durée de réponse prolongée par rapport aux chimiothérapies et une bonne tolérance. Au vu des résultats concluants d'un essai non contrôlé qui inclut des patients ayant reçu différents traitements, le CHMP a donné une opinion favorable conditionnelle à son utilisation en deuxième ligne. Le laboratoire requérait aussi une opinion du CHMP sur la première ligne, qui lui a été refusée, faute d'une comparaison avec le crizotinib. L'AMM de la Commission européenne devrait suivre dans les prochains mois.

Un évaluateur de l'ANSM ajoute qu'une ATU de cohorte est en cours pour ce produit depuis octobre 2014. En 5 mois, 66 patients ont été traités dans le cadre de cette ATUc en deuxième ligne du cancer du poumon ALK+, c'est-à-dire dans la même indication que celle validée par le CHMP.

- Jinarc (tolvaptan)

Jinarc (tolvaptan) est un antagoniste de la vasopressine. Ce médicament n'avait pas obtenu d'opinion favorable dans le traitement des insuffisances cardiaques sévères. Un dossier pour une nouvelle indication dans le traitement de la maladie polykystique rénale a été déposé au CHMP. Le critère de jugement retenu initialement par l'étude était la taille des reins, pour suivre l'évolution de la taille des kystes. Les résultats de l'étude montrent que l'arrivée des kystes était plus lente chez les patients traités avec le tolvaptan par rapport au placebo. Considérant toutefois que ce critère était insuffisant pour démontrer que les reins étaient mieux protégés, il a été demandé que l'étude porte également sur le suivi de la fonction rénale. La phase II de l'étude démontre une moindre augmentation de la taille des reins et un effet significatif sur la pente de la créatinine sur trois ans avec l'utilisation du tolvaptan *versus* placebo. Ce traitement pourrait retarder l'insuffisance rénale terminale chez les patients les plus avancés. Le CHMP a donc rendu un avis favorable.

Willy ROZENBAUM souhaite savoir si l'efficacité du produit a été évaluée sur d'autres kystes.

Pierre DEMOLIS répond par la négative, seul l'effet sur les kystes rénaux a été évalué par le laboratoire. Pierre DEMOLIS estime qu'il sera plus facile de convaincre dans d'autres localisations après avoir fait la démonstration dans le traitement du kyste rénal.

- Adenuric (febuxostat)

Adenuric (febuxostat) a une AMM en dernière ligne du traitement de la goutte sévère, peu sensible aux autres traitements de 1^{ère} intention. Le laboratoire a déposé un dossier pour une indication dans la prévention des accidents dans les syndromes de lyse tumorale. Les essais présentés étaient assez convaincants chez les patients à haut risque sous chimiothérapie. Le CHMP a rendu un avis favorable pour cette extension d'indication.

- Soliris (eculizumab)

Soliris (eculizumab) a obtenu une autorisation pour une indication dans les hémoglobinuries paroxystiques nocturnes mais aussi dans le syndrome hémolytique et urémique. Pour les hémoglobinuries paroxystiques

nocturnes, les données avaient été obtenues uniquement chez les patients dépendant des transfusions. L'indication avait été limitée à ces patients. Depuis, le laboratoire a demandé que le traitement ne soit pas proposé uniquement à cette population. Sur le plan clinique, cette demande est justifiée car l'hémoglobininurie paroxystique nocturne peut être sévère même chez les patients non dépendants des transfusions. Pour autant, il n'apparaît pas utile de donner Soliris à tous les patients, il a donc fallu définir une population de patients éligibles. La difficulté est que le laboratoire a présenté une étude non randomisée, les caractéristiques des patients étaient ainsi très différentes. Il a néanmoins été possible d'identifier les caractéristiques des patients qui s'amélioraient sous Soliris, avec les paramètres d'activité de la maladie (MDH et conséquences cliniques de la maladie). L'extension a ainsi reçu un avis favorable.

- Rienso (ferumoxytol)

Rienso (ferumoxytol) est un fer injectable. Il y a quelques années, un arbitrage européen sur les fers injectables en général avait conduit à des modifications de RCP en lien avec des réactions d'hypersensibilité. Le dossier déposé depuis pour Rienso montre que les accidents d'hypersensibilité sont relativement fréquents. Le produit a une AMM aux Etats-Unis, malgré ces réactions d'hypersensibilité établies. Certains pays, dont la France, ont signé un *minority statement* en désaccord avec l'AMM accordée chez les patients insuffisants rénaux. Le laboratoire a déposé une demande d'extension d'indication de son médicament au-delà des insuffisants rénaux. Le CHMP n'a pas accédé à cette demande, essentiellement pour des raisons de sécurité. Depuis, le laboratoire a demandé l'abrogation de l'AMM du produit.

Willy ROZENBAUM demande s'il existe d'autres fers injectables.

Pierre DEMOLIS le confirme. Il existe de nombreux produits.

- Point sur le dossier GVK

Six laboratoires ont déposé une demande d'arbitrage en appel de la décision du CHMP de suspension d'un certain nombre d'AMM. Tous ces laboratoires ont été dans l'incapacité de fournir des données de bioéquivalence ou des justifications scientifiques de la bioéquivalence. Il convient de rappeler que, dans le cadre d'une procédure d'appel, il est interdit de fournir de nouvelles données. Le rapport du CHMP devrait sortir en avril. Les rapporteurs de l'appel sont les Pays-Bas et la Norvège. La première décision sera probablement confirmée : la Commission européenne pourra alors prononcer les suspensions. A ce stade, toutes les décisions prises par l'ANSM en France ont été confirmées par le CHMP.

La République indienne a envoyé des courriers de plaintes à la France et à l'EMA sur la manière dont GVK a été traité. Une délégation indienne est d'ailleurs reçue ce jour à l'ANSM. La France étant à l'origine de la plainte, il a été décidé que la France ne serait pas responsable du dossier d'appel. Beaucoup d'industriels qui ont vu leur médicament suspendu n'ont pas fait appel de la décision. Celle-ci semble unanimement acceptée sauf par ces 6 laboratoires. Le dossier est entre les mains de la Commission européenne.

Pierre DEMOLIS quitte la réunion à 9 heures 55.

3. Annonce des conflits d'intérêts

David MORELLE annonce qu'aucun conflit d'intérêt majeur avec les sujets traités ce jour n'a été identifié.

4. Recommandations temporaires d'utilisation (RTU) – Avastin® (bévacizumab)

Philippe VELLA rappelle que ce dossier a été présenté pour information à la Commission en mai 2014. L'avis de la commission est aujourd'hui sollicité sur l'élaboration d'une recommandation temporaire d'utilisation (RTU) pour Avastin® (bévacizumab) dans l'indication de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) exsudative. La présentation du dossier débutera par une présentation de la pathologie et de sa prise en charge par le Pr. Zech, ophtalmologue à Lyon. Carole le Saulnier présentera ensuite la réglementation et le contexte juridique encadrant le dispositif des RTU qui a récemment évolué. Enfin, il présentera la situation au niveau international, le produit et les données disponibles sur l'utilisation d'Avastin dans une utilisation intra-vitréenne et les propositions d'encadrement de cette utilisation dans le traitement de la DMLA exsudative.

- Présentation de la pathologie et de sa prise en charge

Jean-Christophe ZECH rejoint la réunion à 9 heures 50.

David MORELLE précise que Monsieur ZECH est membre du Conseil d'administration de la société française d'ophtalmologie laquelle reçoit des financements de l'industrie pharmaceutique pour l'organisation de son congrès annuel. Après son exposé, Monsieur ZECH quittera la salle de réunion.

Jean-Christophe ZECH commence son exposé par quelques rappels anatomiques. La rétine mesure 0,5 à 0,7 millimètres d'épaisseur et tapisse la paroi postérieure de l'œil. Le nerf optique est le point de départ des fibres optiques qui quittent la rétine pour rejoindre le cortex occipital qui, lui-même, interprète toutes les images en termes de relief, couleur, contraste et netteté. La macula, quant à elle, est la zone centrale de la rétine : la macula est une zone fondamentale de l'œil qui assure une vision nette de l'environnement. Vers l'extérieur de l'œil, se situent la choroïde qui est l'enveloppe vasculaire et la sclère qui est la paroi externe de l'œil. La rétine neurosensorielle est composée de cellules neurologiques et de photorécepteurs qui ont une fonction de photo-transduction. Ces photorécepteurs ont pour fonction de transformer l'énergie lumineuse en énergie électrique qui est transférée de cellule en cellule dans la rétine, puis aux fibres optiques et enfin au cortex occipital. Les cellules neurosensorielles reposent sur l'épithélium pigmentaire qui revêt essentiellement une fonction nutritionnelle et correspond à l'interface entre la rétine sensorielle et la choroïde. La rétine dispose d'une vascularisation interne et externe avec la choroïde qui nourrit les couches externes de la rétine et élimine les déchets. Le débit sanguin dans la choroïde est le plus important de l'organisme.

Jean-Christophe ZECH présente ensuite sommairement la pathologie DMLA. La dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) se caractérise par une diminution ou une perte de l'acuité visuelle centrale. Dans une forme grave, elle peut évoluer vers une cécité complète. Les facteurs de risques sont parfaitement connus. Ce sont les indicateurs suivants : l'âge, les facteurs génétiques, le tabagisme, un indice de masse corporelle (IMC) élevé, un régime alimentaire pauvre en antioxydants et éventuellement l'exposition aux UV, facteur qui n'est pas retrouvé dans toutes les études.

En ce qui concerne la physiopathologie, les stades débutants du vieillissement rétinien se caractérisent par une altération modérée et progressive du fonctionnement de l'épithélium pigmentaire, qui a un rôle d'échanges nutritionnels et d'élimination des déchets entre la choroïde et la rétine. Avec le temps, l'épithélium pigmentaire fonctionne moins bien. Sous la rétine, des zones arrondies jaunâtres peuvent alors s'accumuler sous l'épithélium pigmentaire. Elles sont dénommées druses ou drusens.

La forme précoce de la maladie peut évoluer vers une forme atrophique (ou forme sèche, forme la plus fréquente pour laquelle il n'existe pas de thérapeutique à ce jour) ou vers une forme néovasculaire (ou forme humide). Dans ce cas, les cellules photo-réceptrices sont en hypoxie. En réaction, on constate la sécrétion d'un facteur de croissance appelé VEGF (*vascular endothelial growth factor*). Ce signal angiogénique stimule alors la fabrication de néovaisseaux pour essayer de contrecarrer le dysfonctionnement rétinien. Ces néovaisseaux sont de mauvaise qualité sur le plan anatomique car fenêtrés. Ils sont suivis d'un œdème rétinien qui est à l'origine d'une baisse de l'acuité visuelle. Ces néovaisseaux peuvent rester sous l'épithélium pigmentaire, et dans ce cas ne sont pas visibles sur le fond d'œil, on les appelle des néovaisseaux occultes (85 à 90 % des cas). Lorsqu'ils franchissent l'épithélium pigmentaire, ils sont sous la rétine neurosensorielle, on parle alors de néovaisseaux visibles (10 à 15 % des cas). Sur le plan clinique, l'altération de la macula entraîne une diminution progressive de l'acuité visuelle centrale et une déformation des images.

Jean-Christophe ZECH précise que plusieurs examens complémentaires sont disponibles pour confirmer le diagnostic : l'angiographie, consistant à injecter un produit de contraste qui permet de mettre en évidence les néo-vaisseaux, et l'OCT (*Ocular Coherence Tomography*) qui permet visualiser la rétine dans son épaisseur et de la mesurer. Cet examen se fait sans injection et donc sans risque d'allergie.

Avant les thérapeutiques actuelles, aucun traitement n'était disponible sauf à proposer des traitements au laser permettant d'assécher les néo-vaisseaux pour soulager le patient. Cette technique laissait des cicatrices centrales assez importantes. En 1991, une méthode chirurgicale a été proposée en vue d'extraire la membrane néo-vasculaire sous rétinienne mais cette méthode laissait des cicatrices et la récurrence était assez fréquente. Dans les années 2000, la technique de photothérapie dynamique (PDT) a été utilisée, avec une injection intra-veineuse de vertéporfine associée à l'utilisation d'un laser, pour activer le photosensibilisateur en vue de créer une coagulation spécifique des néo-vaisseaux. Plus récemment, les anti-VEGF ont été proposés comme thérapeutique de la DMLA. L'objet est ici d'apporter le médicament au plus près de la rétine et de la macula par injection intra-vitréenne.

Il existe aujourd'hui 3 formes d'anti-VEGF : Lucentis® (ranibizumab), Eylea® (AVGF trap-eye) et Avastin® (bêvacizumab).

Les premières études pivotales, Marina et Anchor, portaient sur l'utilisation du Lucentis® et ont été menées auprès de 1000 patients. La première étude compare le produit au placebo et la 2^e à un traitement par PDT. Ces études ont démontré que l'acuité visuelle pouvait être conservée à plus de 95 % en utilisant les anti-VEGF et qu'elle pouvait même être améliorée.

Albert TRINH-DUC souhaite obtenir des précisions sur le critère de jugement servant de mesure de l'acuité visuelle, et plus précisément sur l'utilisation de l'échelle EDTRS. Par ailleurs, les patients inclus dans les études présentent des acuités visuelles très diverses. Il sollicite donc des précisions sur les mesures de l'acuité visuelle et sur le choix des critères.

Jean-Christophe ZECH explique que l'échelle utilisée n'est pas l'échelle décimale utilisée lors des consultations d'ophtalmologie classiques (c'est-à-dire celle se basant sur une acuité cible de 10 dixièmes). Cette échelle ne convient pas pour les patients souffrant de DMLA pouvant présenter des acuités très faibles (moins de 1/10^e). On utilise alors une échelle EDTRS (5 lettres par ligne), posée à 4 mètres du patient pour mesurer le nombre de lettres ou de lignes lues en vue de mesurer son acuité visuelle. Si la vision est trop basse, il est possible de rapprocher l'échelle du patient. Cette méthode a pour avantage d'être reproductible.

Cécile DELVAL demande si l'on peut comparer l'échelle classique à l'échelle EDTRS.

Jean-Christophe ZECH répond qu'une vision de 10 dixièmes correspond à la lecture de 75 lettres selon l'échelle EDTRS.

Jean-Christophe ZECH précise que l'angiographie est aujourd'hui moins utilisée que par le passé. Les critères de surveillance de l'acuité visuelle utilisés aujourd'hui sont l'échelle EDTRS et l'OCT.

Le traitement actuel comprend une phase d'induction (une injection tous les mois pendant trois mois), suivie d'une phase d'entretien (une injection tous les mois) pour maintenir l'acuité visuelle du patient en contrôlant les néo-vaisseaux. C'est le schéma qui a conduit à l'obtention de l'AMM par Lucentis®. Devant l'augmentation des patients atteints de cette maladie, il s'avère que ce traitement est lourd du point de vue de l'organisation du centre de traitement.

Un nouveau protocole a donc été proposé : la stratégie PRN (*Pro-re-nata*) selon laquelle le patient est suivi tous les mois. Selon ce schéma, le patient suit un premier traitement de trois mois avant de revoir ensuite son médecin tous les mois. En fonction de son acuité visuelle et des résultats de l'OCT, le praticien prendra la décision de traiter de nouveau ou non son patient. Cette stratégie pose cependant problème, car si le patient voit son acuité se détériorer au bout de deux semaines, alors que son rendez-vous sera pris dans un mois, son confort de vision sera altéré dans l'intervalle.

Aujourd'hui le schéma « inject and extend » est ainsi privilégié. Il repose toujours sur un protocole d'induction de trois injections avant de revoir le patient dans un délai de six semaines. En l'absence de récurrence, l'ophtalmologiste injectera le produit avant de revoir son patient à 8 (6+2) semaines. Dans le cas d'une récurrence, le patient recevra une injection mais sera revu dans un délai de 4 (6-2) semaines. Le principe est d'identifier pour chaque patient le délai de récurrence.

Albert TRINH-DUC s'enquiert de la définition de la récurrence.

Jean-Christophe ZECH explique que l'on peut refaire une angiographie pour savoir si la récurrence est monofocale ou multifocale, ce qui n'est pas envisageable. De plus, ce n'est pas le point important du point de vue du patient. La question est de déterminer s'il y a un œdème au niveau maculaire qui impacte la vie du malade par la baisse de vision. Si c'est le cas, le principe est de le traiter que le problème soit mono ou multifocal.

Albert TRINH-DUC demande si cet impact sera mesuré au niveau de l'OCT ou de l'acuité visuelle.

Jean-Christophe ZECH souligne que les deux paramètres seront considérés. Le patient évoquera une baisse de son acuité visuelle et des déformations. Dans d'autres cas plus sensibles, le patient évoquera son impression que les images se déforment de nouveau, mais l'examen OCT ne donnera aucun signe de l'existence d'un œdème. Dans ce cas, aucun traitement ne sera proposé mais la surveillance sera accentuée.

Christian FLAISSIER souhaite avoir confirmation que le traitement sera basé sur les signes cliniques, c'est-à-dire en fonction des impressions du patient, et non en fonction des résultats des examens.

Jean-Christophe ZECH le confirme, le traitement se fait quand il y a baisse de la vision. Après trois premières injections, le patient sera revu dans un délai de 6 semaines. Si le patient indique que sa vision est altérée, la surveillance sera rapprochée. En l'absence de récurrence, la surveillance sera élargie car il sera possible d'établir que la récurrence n'interviendra qu'entre 6 semaines et 8 semaines. A chaque rendez-vous, la surveillance sera relâchée de 2 semaines jusqu'à un maximum de 3 mois. Cette méthode permet d'ajuster le traitement thérapeutique en fonction du patient, sans le sur-traiter.

Claire GUY souhaite savoir si l'OCT est une méthode standard et si son accès est égalitaire sur le territoire.

Jean-Christophe ZECH le confirme. L'OCT reste un matériel cher à l'achat, mais la concurrence permet une diminution des prix.

Isabelle DEBRIX souhaite savoir si cette stratégie est propre à Lucentis® ou dépend du traitement anti-VEGF considéré.

Jean-Christophe ZECH rappelle que Lucentis® est utilisé depuis 7/8 ans, les médecins bénéficient d'un certain recul. Alors qu'Eylea® est disponible depuis peu sur le marché. Ce qui importe, c'est de présenter la démarche qui permet d'ajuster le traitement à la pathologie de chaque patient et non le produit utilisé.

Gwenaëlle ALLAIN-VEYRAC demande s'il arrive que des patients ne récidivent pas après 3 mois.

Jean-Christophe ZECH répond que les patients atteints de DMLA récidivent souvent avant ce délai. Par ailleurs, certains patients récidivent systématiquement en dépit des traitements. Chez certains patients, on note aussi que l'efficacité d'un traitement diminue avec le temps. Dans ce cas, on traite le patient avec un autre produit. Il est aussi possible de revenir au premier traitement si l'efficacité du deuxième diminue. En conclusion, il indique que le traitement de référence est l'injection intra-vitréenne d'anti-VEGF avec plusieurs molécules à disposition des praticiens. Il s'agit aujourd'hui de définir un protocole thérapeutique qui permette d'administrer le moins de produit possible au patient pour le soulager et maintenir son acuité visuelle.

Willy ROZENBAUM souhaite savoir comment le diagnostic de la maladie est posé et la surveillance organisée. Un seul examen suffit-il pour poser le diagnostic ?

Jean-Christophe ZECH signale que le diagnostic de la maladie n'est pas remis en cause après l'OCT, la mesure de l'acuité visuelle et le fond d'œil. Les trois examens sont nécessaires. S'il existe une pathologie associée (par exemple, un diabète), il est possible d'y ajouter une angiographie. Pour la surveillance, le praticien propose une mesure de l'acuité visuelle et l'OCT uniquement.

Cécile DELVAL s'enquiert de la place de la rétinographie.

Jean-Christophe ZECH explique que cet examen permet de faire une photographie du fond d'œil et revêt peu d'intérêt dans le cas présent. De plus, le résultat n'est pas reproductible d'un examen à l'autre, même si la rétinographie peut venir en complément d'une angiographie dans certains cas. L'OCT, en revanche, permet de visualiser un œdème et de mesurer de façon reproductible l'épaisseur de la rétine.

Nicolas ALBIN souhaite savoir si la stratégie PRN qui vient d'être exposée s'applique aux trois médicaments qui existent sur le marché ou seulement aux deux produits qui ont l'AMM.

Jean-Christophe ZECH signale que son cabinet n'utilise pas Avastin®.

Nicolas ALBIN constate que le protocole établi ne respecte pas l'AMM de Lucentis® en ce qui concerne la fréquence des injections.

Jean-Christophe ZECH le confirme et rappelle que, dans la pratique, l'objectif est de proposer au patient une injection au plus près de la pathologie.

Michel BLOUR souhaite savoir si les patients peuvent obtenir facilement un rendez-vous sous deux semaines en ville, alors que chacun sait que les cabinets d'ophtalmologie sont très sollicités.

Jean-Christophe ZECH explique que c'est le cas. Les ophtalmologistes s'organisent pour recevoir ces patients. C'est un sujet prioritaire pour les médecins, il existe en effet une variété importante de formes et de thérapeutiques.

Albert TRINH-DUC demande si les patients les moins atteints voient également une amélioration de leur acuité visuelle et s'il est nécessaire de traiter le plus précocement possible pour noter des effets bénéfiques.

Jean-Christophe ZECH explique que les règles de bon sens prévalent : moins la rétine est abîmée plus le traitement produira son effet. Cependant, même si le patient présente un état grave, il perdure un intérêt à le traiter. En effet, lorsque l'acuité visuelle du patient est très faible, le peu d'amélioration obtenue grâce au traitement permet d'améliorer considérablement la qualité de vie des patients dans la vie quotidienne.

Jean-Christophe ZECH quitte la réunion à 10 heures 55.

- Contexte réglementaire

Carole LE SAULNIER revient sur l'encadrement réglementaire des Recommandations temporaires d'utilisation (RTU).

La loi du 29 décembre 2011 pose le principe des RTU et introduit de nouvelles obligations pour les exploitants de médicaments. Ces derniers doivent contribuer au bon usage des médicaments qu'ils commercialisent en veillant à ce qu'ils soient prescrits conformément à leur autorisation : AMM, RTU, ATU, AIP (autorisation

d'importation parallèle), enregistrement des médicaments homéopathiques. Ils doivent aussi prendre toutes les mesures d'information vis-à-vis des prescripteurs et informer l'ANSM lorsqu'ils constatent des prescriptions non conformes au bon usage de leurs spécialités. Cette loi pose le principe des RTU qui apparaît comme une dérogation à la prescription d'une spécialité non conforme à son AMM ou ATU si, en l'absence d'alternative médicamenteuse appropriée, une RTU est établie par l'ANSM ou si le prescripteur le juge indispensable au regard des données acquises de la science, après information du patient et si la prescription est motivée dans son dossier médical.

La loi du 17 décembre 2012 de financement de la sécurité sociale pour 2011 stipule qu'une RTU peut être élaborée par l'ANSM à titre exceptionnel en présence d'alternative médicamenteuse appropriée disposant d'une AMM pour remédier à un risque avéré pour la santé publique ou pour éviter des dépenses ayant un impact significatif pour l'assurance-maladie. Il s'agit du principe des RTU dites « économiques ».

Cette disposition a, depuis lors, été abrogée par la loi de financement de la sécurité sociale rectificative du 8 août 2014 qui abroge l'encadrement précédant pour instaurer de nouvelles dispositions sur les RTU.

D'après les termes de cette loi, une spécialité pharmaceutique peut faire l'objet d'une prescription non conforme à son AMM en l'absence de spécialité de même principe actif, de même dosage et de même forme pharmaceutique disposant d'une AMM ou d'une ATU dans l'indication ou les conditions d'utilisation considérées si une RTU est établie par l'ANSM pour sécuriser l'utilisation de ladite spécialité dans cette indication ou les conditions d'utilisation concernées, et si le prescripteur le juge indispensable au regard des données acquises de la science pour améliorer ou maîtriser l'état clinique de son patient. Par ailleurs, en l'absence de RTU et d'alternative médicamenteuse appropriée, une spécialité pharmaceutique peut aussi faire l'objet d'une prescription non conforme à son AMM si le prescripteur le juge indispensable au regard des données acquises de la science pour améliorer ou maîtriser l'état clinique. Pour résumer, la RTU a donc pour objet de sécuriser la prescription d'un médicament non conforme à son AMM, par un prescripteur qui, pour répondre à des besoins spéciaux du patient, appréciés à l'issue d'un examen effectif de ce dernier, et en se fondant sur les considérations thérapeutiques qui lui sont propres, lui prescrit ce médicament selon la forme galénique et la posologie qu'il estime appropriées, en l'absence de spécialité ayant le même principe actif, la même forme pharmaceutique et le même dosage disposant d'une AMM ou d'une ATU dans l'indication ou les conditions d'utilisation considérées.

La prescription hors AMM d'une spécialité, comme auparavant, peut être signalée à l'ANSM par les ministres chargés de la santé et la sécurité sociale, la Haute Autorité de Santé (HAS), l'Union nationale des caisses d'assurance-maladie, l'Institut national du cancer (InCa), les centres de référence des maladies rares, et les associations de patients.

Alors, l'ANSM examine l'opportunité d'élaborer une RTU. Si une RTU est envisagée, l'ANSM demande au titulaire d'AMM ou à l'exploitant un certain nombre d'informations. Le laboratoire dispose de 3 mois pour transmettre à l'ANSM ces données. Parallèlement, l'Agence sollicite dans le même délai : l'InCa si la RTU concerne le traitement d'un cancer, l'avis du centre de référence compétent si la RTU concerne le traitement d'une maladie rare.

Après évaluation des données disponibles et si le rapport bénéfice/risque est présumé favorable, l'ANSM élaborera la RTU. Il faut signaler qu'il n'y a plus de convention entre l'ANSM et les laboratoires. La RTU est établie de manière unilatérale par l'ANSM et mise en ligne sur son site Internet. Les laboratoires ont une obligation de suivi des patients et doivent remettre à l'Agence des rapports périodiques. La spécialité pourra être remboursée en fonction de l'avis rendu par la HAS.

Albert TRINH-DUC s'enquiert des conséquences de l'abrogation de la signature d'une convention conjointe.

Carole LE SAULNIER explique que cette modification a peu d'impact puisque la convention reprenait des obligations qui étaient déjà mentionnées dans la loi ou dans le décret ou le protocole. En fait, cette convention était redondante avec les dispositions prévues réglementairement ou législativement, comme l'obligation faite au laboratoire de présenter des rapports périodiquement sur l'efficacité et la sécurité de sa spécialité. De plus, ce format ralentissait le processus d'élaboration.

Christophe DUGUET rappelle toutefois que l'existence des conventions permettait de répartir la charge de suivi entre plusieurs laboratoires le cas échéant.

Carole LE SAULNIER indique qu'il est déjà prévu, dans les textes législatifs et réglementaires, que lorsque plusieurs laboratoires sont concernés par une RTU, ils peuvent se répartir les coûts de suivi des patients. Par ailleurs, la RTU mentionne pour chaque spécialité concernée : l'indication, la posologie et le mode d'administration, les effets indésirables, les conditions de prescription et de délivrance, sa durée de validité, un argumentaire faisant apparaître les données disponibles qui ont permis l'évaluation des bénéfices et des risques, les modalités de suivi des patients et de recueil des informations relatives à l'efficacité, la sécurité et aux conditions réelles d'utilisation du produit ainsi que la périodicité et les modalités d'envoi à l'Agence des rapports de synthèse de ces données.

La loi du 8 août 2014 indique que la durée de la RTU est de 3 ans renouvelables. Au titre des nouveautés, il faut aussi signaler que le prescripteur doit mentionner sur l'ordonnance « Prescription sous RTU », alors que seule la mention « Prescription hors AMM » était requise par le passé.

A ce jour, l'ANSM a élaboré 4 RTU concernant Baclofène, Roactemra, Remicade et Velcade.

Nicolas ALBIN demande si la mention indiquant « si le prescripteur le juge indispensable » signifie que le prescripteur peut décider unilatéralement d'une prescription RTU.

Carole LE SAULNIER explique que le prescripteur peut prescrire dans le cadre d'une RTU qui existe. En revanche, s'il n'existe pas de RTU, le prescripteur peut prescrire hors AMM dans les conditions rappelées dans les textes, s'il le juge indispensable pour son patient. L'idée du législateur est de motiver la prescription hors AMM.

Nicolas ALBIN demande confirmation que le prescripteur peut alors prendre une décision de manière isolée sans se référer aux protocoles.

Carole LE SAULNIER répète que cette possibilité est ouverte si c'est indispensable dans l'intérêt du patient.

Willy ROZENBAUM ajoute que le prescripteur peut prendre cette liberté, s'il la juge indispensable. Cependant, cette prescription se fera alors hors AMM et le produit, en principe, ne sera pas remboursé.

Isabelle DEBRIX constate que ce changement législatif vient élargir considérablement le champ hors AMM. Elle demande des précisions sur le remboursement de ces thérapies en ville comme à l'hôpital. Cette disposition pourrait par ailleurs freiner les laboratoires dans leurs demandes d'AMM.

Christophe DUGUET objecte que les prescriptions hors AMM ne seront pas remboursées en ville comme à l'hôpital. Cette nouveauté législative ouvre donc le champ des possibles, cependant le patient ne pourra pas, sauf cas très exceptionnels, y accéder en raison du prix des molécules.

Isabelle DEBRIX estime que le verbatim est différent. Auparavant, les argumentaires de prescription hors AMM portaient sur l'absence d'alternative et les données de la science. Désormais, la justification de prescriptions reposera essentiellement sur les données de la science. Par ailleurs, à l'hôpital, lorsqu'elles sont justifiées, les prescriptions hors AMM sont financées.

Cécile DELVAL souligne que le champ du remboursement ne fait pas partie du périmètre de compétence de la Commission. Elle demande donc aux membres de la Commission de limiter leurs interventions aux thèmes de l'encadrement sanitaire.

Carole LE SAULNIER ajoute que la future loi santé pourrait introduire des amendements sur ce volet.

Hélène POLLARD souhaite savoir qui prend la décision de renouveler la RTU et s'il existe une limite au nombre de renouvellements.

Carole LE SAULNIER rappelle que le texte de 2011 fixait une durée de 3 ans de la RTU sans acter ce qu'il adviendrait ensuite. Il est aujourd'hui ouvert une possibilité de renouvellement, à la main de l'Agence. Par ailleurs, il n'est pas fixé de limites dans les renouvellements, étant entendu que l'objectif reste que les laboratoires déposent une demande de modification de l'AMM à l'issue de la RTU.

Cécile DELVAL ajoute que le caractère temporaire de la RTU perdure. L'ANSM ne laissera pas une RTU durer indéfiniment, elle sera très vigilante sur ce point.

Albert TRINH-DUC rappelle que le laboratoire Roche, titulaire de l'AMM d'Avastin®, n'était pas favorable à l'utilisation proposée. Il souhaite savoir si sa position a évolué.

Carole LE SAULNIER, sur le plan strictement juridique, précise que l'Agence a le pouvoir de prendre une RTU sans que le laboratoire ne puisse s'opposer au suivi des patients.

Nicolas ALBIN demande si le rôle de la Commission est d'évaluer le rapport bénéfice/risque d'Avastin® dans l'indication proposée dans le cadre d'une RTU.

Cécile DELVAL précise que son rôle est plutôt d'évaluer le bien-fondé de l'élaboration d'une RTU sur la base des données présentées et suivant l'encadrement proposé.

Isabelle DEBRIX s'étonne que le volet économique du dossier ne soit pas traité alors qu'Avastin® est bel et bien proposé car il est plus économique que Lucentis®.

Cécile DELVAL rappelle que la question est posée car il existe un usage hors AMM. La question posée à la Commission est de savoir s'il faut encadrer cet usage hors AMM et selon quelles modalités.

Isabelle DEBRIX maintient que la question économique anime ce dossier.

Willy ROZENBAUM indique, avant tout, que la question est de déterminer si les deux produits peuvent être proposés pour la même indication, s'il est admis qu'ils sont équivalents.

Albert TRINH-DUC estime que la raison pour laquelle le prescripteur choisit ce médicament plutôt qu'un autre est sans doute économique, alors même qu'il existe aujourd'hui un produit équivalent ayant une AMM.

- Présentation du dossier

Philippe VELLA indique qu'il va successivement présenter un panorama de la situation internationale de l'utilisation d'Avastin® dans la prise en charge des patients atteints de DMLA, puis les caractéristiques du produit, les aspects de pharmacocinétique et de pharmacodynamie, les données cliniques disponibles et enfin l'encadrement du produit proposé dans la prise en charge des patients atteints de DMLA exsudative dans le cadre de la RTU.

Il rappelle que l'Agence a été saisie en septembre 2014 pour étudier l'opportunité d'une RTU d'Avastin® administré en injection intravitréenne (IVT) chez des patients atteints de DMLA exsudative (ou néovasculaire ou forme humide) et de procéder à l'élaboration de cette RTU, le cas échéant.

L'ANSM a interrogé en décembre 2014 ses homologues européens sur l'existence d'une utilisation hors AMM d'Avastin® dans la DMLA. Quinze Etats membres ont répondu. Treize ont indiqué que le recours à des prescriptions hors AMM relevait de la responsabilité du prescripteur sans contrôle par les agences (Belgique, Allemagne, Espagne, Finlande, Islande, Irlande, Lichtenstein, Lettonie, Norvège, Portugal, Suède et Slovénie et Royaume-Uni). En revanche, la Hongrie et l'Italie ont mis en place un cadre juridique pour contrôler les prescriptions hors AMM.

En Hongrie, l'utilisation d'Avastin® hors AMM est interdite sauf autorisation nominative sous conditions, c'est-à-dire que les patients doivent en être informés par le biais d'une note d'information, les instructions pour l'injection doivent être formalisées et un rapport mensuel sur l'efficacité et la sécurité sur l'utilisation du médicament dans ce cadre doit être transmis par l'ophtalmologue à l'agence hongroise. Depuis l'instauration de ce dispositif en 2012, 1 370 autorisations ont été délivrées pour une utilisation d'Avastin® dans ce cadre. En Italie, il est possible d'inscrire un médicament sur une liste « hors-AMM remboursable ». L'inscription sur cette liste est possible même s'il existe des alternatives thérapeutiques après évaluation par l'agence italienne du médicament de la pertinence scientifique de cette utilisation et de la prise en compte de paramètres économiques. Dans le cas particulier d'Avastin® dans le traitement de la DMLA exsudative, l'agence italienne a également sollicité l'avis d'un comité scientifique consultatif qui a rendu un avis favorable à cette utilisation sous réserve que la préparation d'Avastin® se fasse en pharmacie hospitalière dans le respect des bonnes pratiques de fabrication, que les patients signent un consentement éclairé, et que soit mis en place un registre de surveillance (acuité visuelle des patients, examens effectués, traitement en cours et mention de l'échec ou de la réussite du traitement). Depuis juin 2014, 3 352 traitements ont été initiés dans ce cadre.

Aux Etats-Unis, la prescription hors AMM est libre et ne relève pas de la compétence de la FDA, sauf si la pratique hors AMM est dangereuse. Si le traitement n'est pas approuvé par la FDA, les compagnies d'assurance peuvent refuser le remboursement mais cette situation se rencontre rarement si le traitement est considéré efficace par la communauté scientifique et à coût moindre, comme c'est le cas pour Avastin®. Il précise qu'en 2010, les données de prise en charge de l'organisme d'assurance de santé Medicare montrent que 60 % des patients atteints de DMLA étaient traités avec Avastin® et 40 % par Lucentis®.

Philippe VELLA rappelle qu'Avastin® (bevacizumab) dispose d'une AMM européenne centralisée depuis janvier 2005 dont le titulaire est le Laboratoire Roche. La première indication est le cancer colorectal métastatique. L'AMM a depuis été étendue au traitement d'autres cancers. C'est une solution à diluer pour perfusion intraveineuse, disponible en flacons de 4 ml et 16 ml. Le produit est en réserve hospitalière, la prescription est réservée aux oncologues ou aux médecins compétents dans le domaine de l'oncologie. Le bevacizumab est un anticorps monoclonal humanisé de type IgG1 qui comprend un fragment Fc et deux fragments Fab. Cet anticorps agit en inhibant la liaison du VEGF-A à ses récepteurs. Cette neutralisation du VEGF entraîne la régression des vaisseaux tumoraux, la normalisation des vaisseaux restants et l'inhibition de la formation de nouveaux vaisseaux tumoraux.

En ce qui concerne les données de pharmacocinétique et de pharmacodynamie, Philippe VELLA précise que le primate est le modèle animal le plus pertinent pour l'étude de la DMLA.

Trois études ont ainsi été retenues, elles se sont intéressées à l'exposition systémique d'Avastin® après injection intra-vitréenne. L'exposition systémique apparaît supérieure avec Avastin® par rapport à Lucentis®,

ce qui peut s'expliquer par l'absence de fragment Fc pour le Lucentis®, qui ne comporte que des fragments Fab et par une demi-vie des fragments Fab plus courte que celle de l'anticorps entier.

Dans les données de pharmacocinétique chez l'homme, l'étude d'Avery et Al. (septembre 2014) compare le passage systémique d'Avastin® *versus* Lucentis® après administration IVT. Cette étude montre une exposition systémique d'Avastin® supérieure à celle de Lucentis® avec des ratios de moyennes géométriques de Cmax, Cmin et AUC d'Avastin® supérieures à Lucentis® après la 1^{ère} dose et après la 3^e dose. Entre la dose 1 et la dose 3, on ne note pas d'accumulation du Lucentis® pour un facteur d'accumulation d'Avastin® compris entre 156 % et 195 %. On observe donc une nette surexposition avec Avastin® à la dose de 1,25 mg. Ce résultat est cohérent avec la demi-vie d'Avastin® qui est de 20 jours pour une demi-vie de Lucentis® de 2 heures. Par ailleurs, il faut retenir que les concentrations plasmatiques avec Avastin® en oncologie sont 1 000 fois supérieures à celles observées après une administration IVT de cette spécialité. Philippe VELLA ajoute que d'autres études non comparatives confirment la surexposition avec Avastin® par rapport à Lucentis®.

Trois études récentes (dont celle d'Avery) comparent l'évolution des taux de VEGF circulant après traitement IVT par Avastin® et Lucentis®. Elles démontrent une baisse significativement plus élevée des taux de VEGF avec Avastin®. Ce résultat était attendu du fait de la surexposition systémique avec Avastin®. Cependant, malgré cette surexposition, il n'y a pas de déplétion totale des taux de VEGF et donc une activité proliférative semble être maintenue. Les concentrations plasmatiques avec Lucentis® sont généralement inférieures à l'IC 50 et généralement supérieures à l'IC 50 avec Avastin®. Toutefois, la signification clinique de ces différences est difficile à établir, notamment en termes de sur-risque de survenue d'effets indésirables, dans la mesure où les IC 50 ont été estimées dans des modèles non cliniques.

Sur le plan clinique, les études rétrospectives sur l'utilisation d'Avastin® en IVT seul ou *versus* un produit de référence n'ont pas été retenues en raison de leur faiblesse méthodologique. En revanche, ont été utilisées des études prospectives randomisées et institutionnelles, conduites en Europe et aux Etats-Unis. Elles comparent l'efficacité et la sécurité d'Avastin® contre Lucentis® dans le cadre de la DMLA. Cinq essais ont été publiés dans des revues internationales entre 2011 et 2014 (CATT, IVAN, GEFAL, MANTA et LUCAS). Ces cinq essais institutionnels s'adressaient à des patients âgés de plus de 50 ans et présentant une DMLA exsudative. La dose était de 1,25 mg/injection pour Avastin® et 0,5 mg/injection pour Lucentis®. Selon les protocoles, les injections étaient fixes ou à la demande sauf pour une étude (étude LUCAS avec un schéma « treat and extend »). Il s'agit de 5 essais de non infériorité, multicentriques, randomisés, en double insu. Le principal critère d'évaluation de ces études était l'évolution de l'acuité visuelle mesurée avec l'échelle ETDRS. La borne d'infériorité a été fixée à 3.5, 5 ou 7 lettres selon les études. Les critères secondaires étaient d'autres critères fonctionnels, morphologiques et le recueil des effets indésirables. Les études GEFAL, MANTA et LUCAS ont été conduites sur 1 an, CATT et IVAN sur 2 ans.

La première étude est l'étude CATT menée aux Etats-Unis sur 44 sites en 2008 et 2009 auprès de 1 185 patients randomisés dans 4 groupes sur une durée de deux ans. Une analyse principale a été effectuée au bout d'une année, avec une réallocation possible de certains patients traités mensuellement la première année dans des groupes en mode variable. La borne de non infériorité avait été fixée à 5 lettres. Cette étude ne présentait pas de défaut méthodologique majeur hormis le fait que l'analyse d'efficacité était en intention de traiter et non per protocole. Cette étude a abouti à une conclusion de non infériorité à un an même si de petites différences ont été notées sur quelques paramètres morphologiques, mais sans impact sur l'acuité visuelle. Il a été noté par ailleurs un petit déficit d'efficacité pour l'injection variable *versus* l'administration mensuelle. A deux ans, l'infériorité a été également démontrée pour les groupes sans modification des modalités d'administration. Chez les patients soumis à un espacement des injections, il a été noté une petite dégradation des critères visuels (- 2,2 lettres en moyenne) sans réellement affecter l'efficacité des produits. L'étude montre que la majorité des gains visuels sont obtenus la première année. En termes de tolérance, l'étude CATT montre une augmentation du risque d'événement indésirable grave (EIG) systémique mais sans effet particulier identifié. Il est à noter dans cette étude que les critères de gravité étaient larges, ils englobaient l'effet « médicalement important », laissé à l'appréciation de l'investigateur.

La deuxième étude est l'étude IVAN menée au Royaume-Uni sur 23 sites de 2008 à 2010. Elle a couvert 628 patients randomisés dans 4 groupes (avec un effectif de 525 patients la deuxième année). La borne de non-infériorité a été fixée à 3,5 lettres. Cette étude ne présentait pas de défaut méthodologique majeur hormis une analyse d'efficacité en intention de traiter. A un an, l'étude IVAN n'a pas démontré la non infériorité pour la borne 3,5 lettres mais ses résultats ont été cohérents avec l'étude CATT pour la borne de 5 lettres. Quelques différences ont été notées pour quelques paramètres morphologiques. A deux ans, la non infériorité n'a pas été démontrée pour la borne de 3,5 lettres alors que la non infériorité est démontrée avec 5 lettres. En termes de tolérance, on observe une augmentation non significative du risque d'EIG systémiques, qui ne confirme donc pas les résultats de l'étude CATT. Cette augmentation à 2 ans est moins importante qu'à un an (7 % d'EIG systémiques à deux ans contre 35 % à un an). Philippe VELLA insiste sur le fait que les patients inclus dans l'étude IVAN étaient relativement plus jeunes que dans l'étude CATT (deux

ans de moins). Ces patients présentaient aussi moins d'antécédents d'accidents vasculaires cérébraux ou d'infarctus du myocarde.

La troisième étude est l'étude GEFAL menée en France dans 38 sites par les Hospices Civils de Lyon, en 2009 et 2012. Elle a inclus 501 patients randomisés en 2 groupes sur une année. La borne de non infériorité a été fixée à 5 lettres. Aucun défaut méthodologique majeur n'a été identifié. La non infériorité a été démontrée sur deux populations (ITT et PP) avec un petit déficit d'efficacité d'Avastin® sur les paramètres morphologiques, sans impact sur l'amélioration de l'acuité visuelle. La tolérance observée était identique à celle rapportée dans l'étude IVAN.

La quatrième étude est l'étude MANTA menée en Autriche dans 10 sites entre 2008 et 2011. Elle a inclus 321 patients sur une durée d'un an. La borne de non infériorité a été fixée à 5 lettres. Quelques défauts méthodologiques ont été identifiés. Il s'agissait en effet d'une étude de supériorité et pas de non infériorité, avec un gain attendu de 0 lettre avec Avastin®, *versus* 7 lettres avec Lucentis®. Par ailleurs, aucune information n'était donnée sur l'écart type utilisé. Les résultats étaient assez mal présentés et parfois incomplets. En termes d'efficacité, elle démontre l'équivalence à un an. Les critères secondaires visuels et anatomiques sont améliorés dans les deux groupes. En termes de tolérance, on note une augmentation non significative du risque d'EIG systémique pour Avastin®. Il convient par ailleurs de noter que des patients à haut risque cardiovasculaire ont été exclus.

La cinquième étude est l'étude LUCAS menée en Norvège sur 10 sites entre 2009 et 2012 auprès de 441 patients. La borne de non infériorité a été fixée à 5 lettres. Le protocole d'administration était un schéma « treat and extend ». Cette recherche ne présentait pas de défaut méthodologique majeur. En termes d'efficacité, la non infériorité a été démontrée sur les deux populations, per protocole et en intention de traiter, mais un petit déficit d'efficacité a été constaté sur les paramètres morphologiques pour Avastin® malgré un peu plus d'injections, sans impact sur l'amélioration de l'acuité visuelle. En termes de tolérance, il est noté une diminution non significative du risque de présenter un EIG systémique pour Avastin®.

Philippe VELLA ajoute que, au-delà de ces cinq études, deux méta-analyses ont également été retenues. Ce sont deux méta-analyses Cochrane publiées en 2014 : SOLOMON et MOJA. Ces deux méta-analyses portent sur des patients atteints de DMLA néo-vasculaire, comparant Avastin® *versus* Lucentis® en injection IVT. Les doses utilisées s'élevaient à 1,25 mg pour Avastin® et 0,5 mg pour Lucentis®. Elles incluent notamment les cinq études randomisées citées précédemment. Pour SOLOMON, l'objectif principal retenu était le critère de l'efficacité des traitements tandis que la tolérance apparaissait comme l'un des objectifs secondaires. En revanche, dans l'étude MOJA, l'objectif principal et secondaire portaient uniquement sur la tolérance.

La méta-analyse SOLOMON inclut 12 études randomisées, dont 6 études de non infériorité comparant Avastin® à Lucentis® et 6 autres études. Il a été noté une hétérogénéité modérée entre les études pouvant avoir un léger impact sur les résultats. Le critère d'évaluation principal de cette méta-analyse était l'acuité visuelle. En termes d'efficacité, cette méta-analyse n'a pas montré de différence entre les deux groupes Avastin® et Lucentis® mais a noté une évolution de l'acuité visuelle comparable. En termes de tolérance, il a été observé un risque plus important de présenter un EIG systémique sous Avastin® sans pouvoir identifier un événement particulier. Le risque relatif a été établi à 1,27.

La méta-analyse MOJA, pour sa part, a retenu comme critère principal une différence en termes de décès ou d'EIG systémiques et, comme critères secondaires, les EIG systémiques spécifiques, comme les infarctus du myocarde, les accidents vasculaires cérébraux (AVC), d'autres événements thromboemboliques artériels et les perforations gastro-intestinales, entre autres. Neuf études ont été sélectionnées dont 6 études publiées en 2014 (Biswas, Subramanian, CATT, IVAN, GEFAL, MANTA) et 3 études non publiées en 2014 (LUCAS publiée en 2015, BRAMD, VIBERA). Les résultats de MOJA démontrent qu'il n'y a pas d'augmentation significative du risque de présenter un EIG systémique, malgré la plus grande puissance de cette étude, avec un risque relatif de 1,08. En revanche, il a été observé une augmentation des effets gastro-intestinaux, sans pour autant identifier un effet précis.

Philippe VELLA souligne que des résultats de tolérance étaient présentés dans les deux méta-analyses mais les objectifs poursuivis par ces deux méta-analyses n'étant pas identiques, cela peut expliquer certaines différences. Pour SOLOMON, le choix des essais visait à faire une démonstration de l'efficacité tandis que MOJA, ayant pour seul objectif la tolérance, a inclus plus de patients exposés (3 665 patients pour MOJA contre 2 597 pour SOLOMON). MOJA présente donc une plus grande précision des estimations statistiques des données de tolérance.

D'après les données disponibles depuis la mise sur le marché d'Avastin®, plusieurs EIG ont été rapportés lors de l'utilisation en injection intravitréenne. L'utilisation hors AMM d'Avastin® en IVT est listée dans le plan de gestion de risque comme un risque important identifié, dans la DMLA comme pour d'autres indications. Les EIG rapportés avec cette utilisation sont suivis dans les PSUR (rapport périodique de sécurité) en

oncologie. Toutefois, il faut retenir que ces données post-mise sur le marché présentent des limites, en raison d'une utilisation hors AMM. En d'autres termes, les EIG recensés peuvent être sous-estimés. Les EIG relevés sur l'utilisation d'Avastin® en IVT sont des effets oculaires, potentiellement liés au produit ou à l'injection. Les plus fréquents sont des effets inflammatoires ou infectieux (endophtalmie, uvéite, iritis) mais aussi non inflammatoires (acuité visuelle diminuée, douleur oculaire, décollement de rétine, sensation de vision trouble ou de corps flottants vitréens).

Philippe VELLA souligne que 16 clusters d'endophtalmies concernant 101 patients ont été rapportés en 2012 et 2013. Ils peuvent être liés à des problèmes de qualité et de transmission d'agent infectieux. Les rapports font état aussi d'effets systémiques dont l'imputabilité à Avastin® est difficile à évaluer. Les effets les plus fréquents sont l'hypertension artérielle, l'AVC ou l'infarctus du myocarde. Ont été notés aussi des effets thromboemboliques veineux, des hémorragies non oculaires ainsi que des perforations gastro-intestinales. Ce sont des effets connus d'Avastin® lorsqu'il est utilisé en oncologie à des doses plus élevées et lors d'une administration intraveineuse. Des effets ont aussi été enregistrés liés à un manque d'efficacité.

Par ailleurs, les données de tolérance disponibles avec le Lucentis® évoquent les effets oculaires liés au Lucentis® ou à l'injection IVT mais aussi des effets systémiques. Certains sont estimés comme très fréquents (supérieurs à 10 %) comme les arthralgies, les céphalées et les rhino-pharyngites. D'autres sont moins fréquents comme les toux, les nausées et les réactions cutanées, par exemple. Des cas ont aussi été rapportés dans les essais cliniques et en post-marketing, comme les effets thromboemboliques artériels (AVC, infarctus du myocarde) et les hémorragies. Pour ces cas, le lien avec Lucentis® n'a pas été confirmé, mais ces effets ont été listés dans son RCP et décrits dans son Plan de gestion de risque dans la mesure où il a été considéré qu'il pouvait exister une plausibilité pharmacologique liée à la classe des anti-VEGF, car un passage systémique dans la circulation sanguine n'était pas exclu et que ces effets correspondent aux principaux effets systémiques identifiés avec Avastin® dans les essais cliniques lors d'une utilisation IV en oncologie à des doses environ 400 fois supérieures à celles administrées pour traiter la DMLA.

En conclusion, l'ensemble de ces travaux montrent une efficacité d'Avastin® utilisé en IVT dans le traitement de la DMLA exsudative et une non infériorité d'Avastin® à Lucentis® en termes d'efficacité fonctionnelle sur l'acuité visuelle. En revanche, sur les critères morphologiques rétinien, l'évolution pourrait être un peu moins favorable chez les patients traités par Avastin®, mais les conséquences cliniques sont, à ce stade, difficiles à appréhender et restent du domaine de la recherche clinique. Concernant la tolérance, les effets oculaires observés d'Avastin® sont des effets attendus des anti-VEGF utilisés en IVT. Le risque d'infection est principalement lié au mode de préparation d'Avastin® en IVT, qui serait donc à encadrer par des recommandations de préparation très strictes. Il n'a pas été démontré l'existence d'une différence significative pour les EIG systématiques avec Avastin® par rapport à Lucentis®, excepté pour les EIG gastro-intestinaux. Il faut noter que l'évaluation des données de tolérance se base sur des études randomisées conçues pour évaluer l'efficacité d'Avastin® et non son profil de sécurité. Par conséquent, il est difficile de déterminer de façon certaine la sécurité d'Avastin® administré en IVT. Il semble aussi nécessaire de prendre en compte les facteurs de risque cardiovasculaires et hémorragiques. Il semble donc nécessaire de collecter des données en vie réelle pour consolider le profil de sécurité.

Le projet de protocole proposé par l'Agence détaille les modalités pratiques de prescription, de délivrance et d'administration d'Avastin® en IVT, dans l'hypothèse où une RTU serait mise en place. Il y est suggéré de conserver ce produit en réserve hospitalière et de réserver la prescription aux ophtalmologistes. La prescription serait réservée à des patients adultes atteints d'une DMLA exsudative. Le protocole inclut des contre-indications, des mises en garde et des précautions d'emploi. La posologie proposée est celle retenue dans les essais randomisés, à savoir une dose de 1,25 mg d'Avastin® par injection IVT. Le schéma d'administration serait celui retenu pour l'AMM du Lucentis®, à savoir une injection par mois pendant 3 mois, puis une adaptation de celui-ci en fonction du patient. Le projet de protocole pose le principe de visites de suivi mensuelles, rappelle les effets indésirables attendus, décrit les critères d'interruption du traitement et donne des informations sur le recueil des données.

Ce projet de protocole s'accompagne d'annexes dont l'une porte sur les instructions à suivre pour la réalisation de préparations hospitalières d'Avastin®. Il y est demandé que les préparations soient faites par des pharmacies à usage intérieur autorisées pour la réalisation de préparations hospitalières injectables. Le mode opératoire est détaillé dans le document avec l'utilisation d'un matériel stérile à usage unique, la réalisation de la préparation dans une zone d'atmosphère contrôlée équipée d'un flux d'air laminaire ou d'un isolateur, environnements qui ne doivent pas être destinés à la préparation de médicaments de chimiothérapie cytotoxique. L'annexe précise aussi les conditions de conservation, d'étiquetage et de transport. Plusieurs seringues pourront être réalisées à partir d'un même flacon d'Avastin® (jusqu'à 40 seringues par flacon).

Une note d'information au patient figure aussi en annexe. Elle donne des informations générales sur le cadre de la RTU et des informations sur l'existence d'alternatives thérapeutiques, sur la possibilité de refuser le

cadre de la RTU, sur les modalités d'administration d'Avastin® en IVT, sur les effets indésirables éventuels, sur les mises en gardes et précautions et sur les modalités de déclaration des effets indésirables.

Des fiches de suivi médical seront aussi à compléter par le prescripteur. Ces informations porteront sur le patient (âge, sexe, pathologies concomitantes, etc.) sur la pathologie (œil traité, traitements antérieurs, date du diagnostic initial, acuité visuelle avant et au cours du traitement, résultats d'examens complémentaires), des informations sur le traitement par Avastin® (date, posologie, tolérance, interruption), des informations sur l'arrêt du traitement et le nom du prescripteur.

Ainsi, compte-tenu des données présentées et des modalités d'encadrement proposées, la Commission est-elle favorable à l'élaboration d'une RTU de la spécialité Avastin® dans l'indication du traitement de la DMLA exsudative ?

- Discussion et vote

Michel BLOUR constate que les données sont plus importantes sur un an que sur deux ans. Il souhaite savoir s'il existe des données à plus longue échéance.

Philippe VELLA le confirme. La prise en charge des patients présentant une DMLA est susceptible d'aller au-delà de deux ans. Aussi, si la Commission est favorable à l'utilisation d'Avastin® dans le cadre d'une RTU, il sera utile de collecter les données d'efficacité, ce qui permettra de modifier le cadre de la RTU en fonction des données collectées voire de la suspendre ou de l'arrêter.

Sachant que Lucentis® est utilisé depuis 8 ans, Michel BLOUR souhaite savoir si des données permettent de dire qu'il y a une évolution du rapport bénéfice/risque, notamment une dégradation de la tolérance, au fil du temps.

Philippe VELLA indique que Lucentis® fait l'objet d'un plan de gestion des risques et les données de tolérance sont toujours suivies. A ce jour, aucune donnée ne permet de remettre en cause le profil de sécurité du produit.

Albert TRINH-DUC constate que les études retiennent des critères et des populations identiques. De plus, il s'étonne que le nombre de sujets soit variable suivant les études.

Cécile DELVAL indique que l'Agence ne dispose pas du calcul du nombre de sujets nécessaires. Toutes les études se basent sur une borne de non-infériorité de 5 lettres, qui est le critère reconnu dans les publications et les *guidelines* du CHMP.

Un évaluateur de l'ANSM précise que l'échelle de 3,5 lettres n'est pas forcément légitime. Les écarts types ne sont pas les mêmes, mais il n'y a pas de justification clinique à ce choix. En règle générale, c'est le critère de 5 lettres qui a été retenu, y compris dans les méta-analyses.

Albert TRINH-DUC demande si des analyses en sous-groupes ont été réalisées et si certaines populations affichent de meilleurs résultats. Notamment si les patients ayant une DMLA à un stade plus avancé présentent des résultats plus nets.

Un évaluateur de l'ANSM indique qu'il n'a pas vu d'analyses en sous-groupes pertinentes. Les analyses principales ont été réalisées sur l'ensemble de la population.

Albert TRINH-DUC constate que les sujets inclus dans les études voyaient 60 lettres sur 75, c'est-à-dire que ces sujets avaient une bonne acuité visuelle et étaient donc peu atteints par la maladie.

Willy ROZENBAUM rappelle que des analyses de sensibilité ont été faites.

Un évaluateur de l'ANSM le confirme. Cependant, ces analyses de sensibilité effectuées dans les méta-analyses portent essentiellement sur les techniques d'analyse statistique et sur l'homogénéité des populations.

Willy ROZENBAUM signale qu'une publication éditée dans le *New England Journal of Medicine* la semaine précédente porte sur la comparaison des trois molécules (ranibizumab, aflibercept et bevacizumab) et semble indiquer que le bévacizumab (Avastin®) n'est pas le plus défavorable en termes de tolérance. Une différence significative a même été mise en évidence.

Philippe VELLA indique que cette étude est citée dans le rapport de l'Agence mais n'est pas prise en compte car les patients retenus dans le cadre de cette étude ne présentent pas une DMLA mais un œdème maculaire

diabétique. De plus, la dose de Lucentis® utilisée n'était pas celle qui correspond à la dose retenue dans l'AMM (0,5 mg par injection contre une dose de 0,3 mg par injection dans l'étude citée).

Albert TRINH-DUC s'enquiert du positionnement de la troisième molécule (Eylea® - aflibercept) et notamment si dans les études cette molécule a été comparée au Lucentis®.

Philippe VELLA indique que le recul d'utilisation d'Eylea® est plus faible que pour les deux autres molécules. Aucune étude ne vient comparer aujourd'hui cette nouvelle molécule à Avastin® en IVT. Il confirme que dans les études Eylea® a été comparé à Lucentis®.

Nicolas ALBIN note que les AMM des produits proposent des schémas différents. Pour Lucentis l'AMM prévoit 3 injections puis une adaptation en fonction de la réponse. Pour Eylea, l'AMM prévoit un traitement continu. Le Pr Zech indiquait réaliser 3 injections et adapter le traitement en fonction des résultats (schéma PRN). Il demande des précisions sur le schéma d'administration proposé dans le projet de protocole de la RTU.

Philippe VELLA souligne que les propositions s'approchent des préconisations faites dans le cadre de l'AMM de Lucentis®, c'est-à-dire une administration mensuelle les trois premiers mois, un suivi mensuel et un retraitement en fonction du besoin du patient.

Christophe DUGUET s'enquiert des posologies d'Avastin® les plus utilisées aujourd'hui en France.

Philippe VELLA signale que la préparation hospitalière ne peut être envisagée lorsque l'on dispose d'une spécialité ayant une AMM ou une ATU dans la même indication, ce qui est le cas. La Direction générale de la santé a fait un rappel de la réglementation *via* une circulaire diffusée en 2012 qui précisait qu'il n'est pas envisageable de faire des préparations hospitalières d'Avastin® dans la mesure où il existe sur le marché une spécialité disposant d'une AMM dans la même indication. L'utilisation d'Avastin® a alors fortement diminué.

Albert TRINH-DUC souhaite savoir si des critères d'arrêt de traitement pour inefficacité ont été définis.

Philippe VELLA répond qu'ils ne sont pas définis de manière précise, ils sont laissés à l'appréciation de l'ophtalmologue en fonction du bénéfice ressenti par le patient en termes de qualité de vie. Si le patient revendique un bénéfice en termes de confort visuel, le traitement peut être poursuivi.

Claire GUY constate que le projet de protocole n'évoque pas les effets gastro-intestinaux pourtant soulignés dans la méta-analyse MOJA. Elle souhaite par ailleurs savoir si le passage systémique du produit a été mesuré. Le cas échéant, elle s'étonne que ce point ne soit pas mentionné dans le protocole d'utilisation.

Philippe VELLA annonce que le passage systématique du produit est évoqué dans la partie « Argumentaire » (annexe jointe au protocole). Par ailleurs, les effets gastro-intestinaux ont été relevés sans que l'on soit en mesure d'identifier des effets particuliers. Des perforations intestinales sont notées lors de l'administration d'Avastin® en intraveineuse en oncologie. Le protocole a donc pointé le fait qu'il faut prendre en compte des facteurs de risque cardiovasculaires ainsi que des facteurs de risque hémorragiques, lesquels incluent les facteurs de risque gastro-intestinaux. La formulation dans le protocole peut être modifiée pour le rendre plus explicite.

Isabelle DEBRIX s'interroge, sachant qu'il y a plus d'effets systémiques avec Avastin®, sur les risques à long terme sachant que ces malades seront traités à vie.

Philippe VELLA signale que les études ne montrent pas de déplétion totale du VEGF. On peut donc supposer qu'une activité proliférative persiste. Toutefois, les données de tolérance qui seront collectées en utilisation réelle du produit permettront de surveiller ce risque systémique.

Un évaluateur de l'ANSM explique que les trois produits anti-VEGF font l'objet d'un passage systémique après injection IVT (environ 80 % du produit). Cependant, la persistance plasmatique est plus importante avec Avastin®. Ces passages peuvent avoir un impact biologique, même si ces molécules ont une activité hautement spécifique. Toutefois, malgré ce passage, on note une persistance d'une activité VEGF dans l'organisme, ce qui peut laisser supposer que ces passages n'ont pas d'effets importants. Des conclusions ne pourront être tirées qu'avec des observations sur le long terme.

Claire GUY considère que le point doit être mieux détaillé dans le protocole afin que les cliniciens sachent que ce phénomène existe.

Cécile DELVAL note la remarque. Cette précision sera apportée.

Michel BIOUR estime que les ophtalmologues ont une certaine pratique avec l'utilisation de bêtabloquants en collyre.

Philippe VELLA ajoute que les concentrations plasmatiques d'Avastin® administré en intraveineuse en oncologie sont 1 000 fois supérieures à celles observées en IVT pour la DMLA.

Gwenaëlle ALLAIN-VEYRAC souligne que le médecin qui arrêtera le traitement après avoir noté des effets indésirables ne remplira pas forcément la fiche de suivi. La déclaration ne sera donc pas exhaustive.

Mahmoud ZUREIK précise que, au-delà de la pharmacovigilance, dans l'hypothèse où une RTU serait accordée, l'Agence mettrait aussi en place une étude de pharmaco-épidémiologie pour suivre les patients et recueillir les événements indésirables graves. Cette étude permettra également d'avoir des informations sur l'utilisation à long terme. Il s'agit d'une double surveillance. Il rappelle que le protocole prévoit une utilisation très encadrée en milieu hospitalier ce qui simplifiera le suivi des patients.

Gwenaëlle ALLAIN-VEYRAC souligne qu'il ne sera pas possible d'effectuer des études sur des données incomplètes.

Isabelle DEBRIX ne voit pas comment réaliser une préparation hospitalière avec 24 heures de stabilité comme le préconise le projet de protocole. Elle souhaite par ailleurs savoir quels malades seront concernés par ce traitement. Il sera aussi important de communiquer sur les process de formation du personnel pour respecter les bonnes pratiques de fabrication, notamment sur les questions de stérilité, sachant qu'il existe des risques potentiels, notamment infectieux. De plus, si un flacon permet de préparer 40 seringues, il sera difficile sur un même site de traiter 40 malades.

Willy ROZENBAUM souhaite savoir ce que représente ce traitement à l'hôpital par rapport aux traitements dispensés en ville.

Philippe VELLA souligne que 10 % environ des patients atteints de DMLA exsudative sont pris en charge en secteur hospitalier. Par ailleurs, il est possible de réaliser 40 seringues avec un flacon, mais ce n'est pas une obligation. En d'autres termes, si seuls 10 patients se présentent sur une même journée, le flacon ne sera utilisé que pour 10 patients, quitte à conserver quelques doses pour les patients programmés le lendemain. Le protocole proposé a été élaboré en fonction des informations disponibles, notamment dans le cadre de l'étude GEFAL. Il n'existe pas de données sur la stabilité au-delà des 24 heures et il a donc été choisi de se caler sur les préconisations du RCP d'Avastin®, sauf si le prescripteur dispose d'autres données de stabilité. Dans tous les cas, le risque infectieux doit être contrôlé.

Isabelle DEBRIX fait observer que l'aspect économique devient moins intéressant si le même flacon ne permet pas de préparer 40 injections.

Nicolas ALBIN s'étonne que seuls 10 % des patients souffrant de DMLA sont suivis en secteur hospitalier.

Philippe VELLA confirme que 90 % des patients pris en charge pour une DMLA avec une administration d'anti-VEGF sont suivis hors secteur hospitalier.

Nicolas ALBIN note un phénomène inverse sur son secteur géographique. Il relève par ailleurs qu'il faut utiliser une hotte pour préparer le produit et que celle-ci ne peut être utilisée pour la chimiothérapie. Les établissements devront donc se doter d'une hotte spécifique pour la préparation.

Philippe VELLA le confirme. Cependant, cette demande n'est pas spécifique à la RTU pour Avastin® et répond à une règle de bonne pratique de préparation de produits injectables stériles.

Isabelle DEBRIX confirme que cette séparation doit exister. Il faut distinguer la chimiothérapie des autres techniques et même disposer de salles blanches. Cependant, il n'est pas forcément nécessaire de disposer d'une hotte dédiée d'autant qu'Avastin® est un anticancéreux. Cependant, comme l'usage est différent, la pratique pourra être différente suivant les sites. Ce qui importe, c'est que la préparation se déroule dans un environnement adéquat et normé.

Willy ROZENBAUM suggère de préciser sur les fiches de suivi les résultats attendus pour chaque examen complémentaire.

Philippe VELLA retient la remarque.

Michel BIOUR rappelle qu'il ne faut pas nier le fait que les fiches ne sont pas remplies en milieu hospitalier. Il faut peut-être voir l'organisation en conséquence et ne donner la seringue qu'après avoir rempli la fiche.

En l'absence d'autres questions, Willy ROZENBAUM invite la commission à se prononcer sur la question posée : compte-tenu des données présentées et des modalités d'encadrement proposées, la Commission est-elle favorable à l'élaboration d'une RTU de la spécialité Avastin® dans l'indication du traitement de la DMLA exsudative ?

Christophe DUGUET souhaite savoir si la commission est appelée à se prononcer sur l'avantage d'Avastin® sur Lucentis® ou sur le seul rapport bénéfice/risque.

Stéphane TELLEZ s'enquiert de l'intérêt de prescrire Avastin® sur Lucentis® compte tenu des contraintes de préparation associées. Hormis l'aspect économique, il voit mal le bénéfice d'Avastin® sur Lucentis®. De plus, aucune information n'est donnée sur le possible relais de l'Avastin® s'il est noté que l'effet de Lucentis® s'émousse.

Albert TRINH-DUC estime que, vu du patient, le Lucentis® présente un avantage ne serait-ce par le fait qu'il ne nécessite pas de préparation. De même, en termes de santé publique, pourquoi faire prendre des risques au patient alors qu'il existe une alternative thérapeutique non inférieure.

Hélène POLLARD souhaite savoir ce que sont devenus les patients traités par Avastin® avant la circulaire de 2012. Ont-ils été traités ensuite par Lucentis®. ? Existe-t-il un suivi de ces patients ?

Nicolas ALBIN rétorque que cinq études randomisées de qualité ainsi qu'une méta-analyse montrent la non-infériorité d'Avastin®. Il n'existe pas de signes d'alerte. Il existe donc une troisième alternative dont les modalités de prescription et d'utilisation sont différentes des deux précédentes. Selon lui, ces motifs ne doivent pas conduire à refuser cette alternative.

Albert TRINH-DUC observe que les études ne permettent pas de démontrer qu'Avastin® apporte une réponse de qualité quand Lucentis® doit être arrêté.

Willy ROZENBAUM souligne que, comme rappelé par Monsieur ALBIN, plusieurs études institutionnelles de qualité démontrent que les produits sont équivalents.

Albert TRINH-DUC note ces arguments mais rappelle que l'Agence a insisté sur le fait que le contexte économique n'entraîne pas dans le champ de compétences de la Commission. Il rappelle que les données fournies sont de bonne qualité; néanmoins, il faut distinguer un produit prêt à être utilisé et un produit qui nécessite une préparation avant d'être administré.

Michel BIOUR indique que les pharmacies des structures hospitalières qui ont un service d'ophtalmologie sont équipées et habituées à réaliser des préparations pour des injections intra-vitréennes. Il n'y a pas de perte de chance pour les patients.

Willy ROZENBAUM procède au vote.

Compte-tenu des données et des modalités d'encadrement proposées, La Commission est favorable à l'unanimité à l'élaboration d'une RTU de la spécialité Avastin® dans l'indication du traitement de la DMLA exsudative.

Pour : Nicolas ALBIN, Gwenaëlle ALLAIN-VEYRAC, Michel BIOUR, Isabelle DEBRIX, Christophe DUGUET, Christian FLAISSIER, Claire GUY, Hélène POLLARD, Willy ROZENBAUM, Martine TEBACHER ALT, Stéphane TELLEZ et Albert TRINH-DUC.

Isabelle DEBRIX demande si les modalités de préparation seront revues avec les données de stabilité disponibles.

Philippe VELLA répond par l'affirmative.

La séance est suspendue de 13 heures 07 à 14 heures 06. Isabelle DEBRIX quitte la séance. Pierre-Yves HATRON rejoint la réunion

5. ATUc Raxone

Le Pr Brigitte FAUROUX assiste à cette partie de la réunion, en tant qu'expert externe, par conférence téléphonique.

Un évaluateur de l'ANSM présente la demande. L'idébénone est enregistrée en Italie pour traiter les troubles cognitifs (Mnesis® 45 mg, comprimés enrobés, Laboratoires Takeda) et au Japon, pour le traitement des

démences vasculaires ou dégénératives. Au Canada, l'idébénone (Catana®) a été autorisée, sous conditions, dans le traitement de l'ataxie de Friedreich mais abandonnée en 2013. En France, le produit est actuellement disponible en ATU de cohorte dans la neuropathie optique de Leber (AMM européenne en cours d'évaluation), et disponible en ATU nominative dans l'ataxie de Friedreich et dans d'autres pathologies des mitochondries.

L'indication revendiquée dans le cadre de cette demande d'ATU de cohorte pour Raxone® est le traitement des patients atteints de dystrophie musculaire de Duchenne et non traités par corticostéroïdes pour ralentir la perte de fonction respiratoire. La posologie concerne l'adulte et l'enfant de plus de 8 ans à une dose journalière recommandée de 900 mg, répartis en 3 doses de 2 comprimés par jour.

La myopathie de Duchenne, ou dystrophie musculaire de Duchenne (DMD), est une maladie génétique d'hérédité récessive liée au chromosome X. Elle est due à un déficit en dystrophine dans le muscle squelettique et cardiaque. 99,9 % des malades sont des garçons. La myopathie de Duchenne est une maladie rare, elle touche 1 pour 3 300 naissances de garçons en France. Environ 2 500 personnes sont affectées par la maladie en France. Le diagnostic est clinique. Le traitement est symptomatique et pluridisciplinaire.

L'évaluateur de l'ANSM précise que le dossier repose sur deux études mais le laboratoire n'a fourni que le synopsis de ces études. L'étude DELPHI est une étude de phase IIb randomisée, en double-aveugle, avec l'utilisation de l'idébénone versus placebo pendant 12 mois pour ralentir la perte de la fonction cardiaque. Cette étude a inclus 21 patients âgés de 8 à 16 ans. Le critère d'efficacité retenu est la déformation radiale anormale systolique de la paroi inféro-latérale du ventricule gauche. Cette étude montre une amélioration du groupe traité par rapport au groupe placebo dont l'état s'est aggravé. En revanche, cette différence n'est pas statistiquement significative. Parmi les critères secondaires, il faut noter que la fonction respiratoire présente une légère amélioration pour le groupe traité par idébénone par rapport au groupe placebo. L'étude DELOS, quant à elle, est une étude de phase III, randomisée, en double-aveugle, auprès de 64 patients âgés entre 10 et 18 ans, atteints de la maladie de Duchenne avec atteinte respiratoire et non traités par corticoïdes. Le critère principal est la modification du pourcentage du débit expiratoire de pointe et les critères secondaires la modification du pourcentage de la capacité vitale forcée et du volume expiratoire maximum. Sur le critère principal, on observe que la dégradation est moins lente pour le groupe traité. Sur les critères secondaires, on peut noter une aggravation pour les deux groupes, mais dans une moindre mesure pour le groupe traité.

L'évaluateur de l'ANSM souligne que les effets indésirables se rencontrent plus fréquemment chez les patients du groupe traité, mais ne sont pas liés à la molécule. Il n'a pas été observé des modifications des signes vitaux ou des paramètres biologiques en dehors d'une augmentation du cholestérol et/ou des transaminases.

En conclusion, en ce qui concerne les données d'efficacité, on dispose d'une étude de phase IIb négative pour le critère principal (fonction cardiaque), suggérant un effet positif sur la fonction respiratoire, et d'une étude de phase III dans laquelle on observe une aggravation moins importante sur le critère primaire dans le groupe traité par rapport au groupe placebo, mais avec une différence qui n'est pas cliniquement significative. Même si les données de tolérance sont rassurantes, au vu des données d'efficacité, on ne peut pas présumer que le rapport bénéfice/risque de Raxone est positif dans l'indication revendiquée.

Willy ROZENBAUM note que l'Agence relève que le critère d'évaluation principal n'est sans doute pas pertinent. Il sollicite l'avis de l'expert à ce sujet.

Le Pr Brigitte FAUROUX est responsable d'une unité de ventilation non invasive et de sommeil à l'hôpital Necker, et spécialiste des troubles des muscles respiratoires en particulier dans les maladies neuromusculaires.

Elle souligne qu'elle a envoyé un article qui porte sur le suivi pendant 10 ans d'une cohorte de garçons atteints d'une myopathie de Duchenne, sans corticoïdes et sans traitement par ventilation pour déterminer quels paramètres fonctionnels respiratoires ainsi que quels paramètres évaluant les muscles respiratoires peuvent être utilisés pour surveiller ces patients. Cette étude démontre que le débit expiratoire de pointe, le débit de pointe à la toux et la pression inspiratoire et expiratoire maximales ont une variabilité trop importante pour être utilisés dans la myopathie de Duchenne. Chez un même patient, cette étude menée sur dix ans montre que la variabilité est très importante d'une année à l'autre. Les seuls paramètres montrant un déclin linéaire et constant pour tous les patients sont la capacité vitale, la pression nasale lors du reniflement, la pression gastrique à la toux et un index d'endurance des muscles respiratoires. Toutes les études qui évaluent la fonction respiratoire sur la pression inspiratoire et expiratoire maximale sont ainsi à prendre avec précaution. Les autres publications internationales n'utilisent d'ailleurs jamais ce paramètre pour évaluer l'efficacité d'un médicament.

L'étude DELPHI avait un objectif principal cardiologique et non respiratoire. Selon le Pr Brigitte FAUROUX, ce fait invite à ne pas retenir cette étude pour évaluer l'idébénone dans l'amélioration d'un paramètre respiratoire. Le nombre de patients est de plus très faible (18 patients). Or la firme ne fournit le pourcentage

que pour l'ensemble de la population sans le renseigner au niveau individuel. Sans ces informations, il n'est pas possible de savoir si les paramètres de certains patients s'améliorent, stagnent ou se dégradent.

Par ailleurs, le Pr Brigitte FAUROUX n'explique pas le déclin du groupe placebo du démarrage de l'étude à la semaine 26, avant une stabilité voire une amélioration de l'indicateur principal entre la semaine 26 et la semaine 52. Pour interpréter justement ces résultats, il conviendrait de disposer des données individuelles. De même, pour la capacité vitale forcée, le groupe traité et le groupe placebo affichent une tendance identique entre la semaine 26 et la semaine 52, alors que des tendances contraires sont notées au démarrage. Pour le volume inspiratoire et expiratoire maximal, la même remarque peut être formulée. C'est d'autant plus étonnant que la myopathie de Duchenne est une maladie lente, régulière, sans de tels décrochages. Le Pr Brigitte FAUROUX ajoute que les mesures utilisées dans l'étude sont des mesures volutionnelles qui font appel à la coopération avec une variabilité d'une mesure à l'autre chez un même patient.

Willy ROZENBAUM en déduit qu'il est difficile d'interpréter ces chiffres, notamment en l'absence de données individuelles.

Le Pr Brigitte FAUROUX estime que les critères d'évaluation ne sont pas adaptés pour répondre à la question posée. En outre, les différences identifiées sont à la limite de la significativité pour un paramètre respiratoire et pas pour l'autre. De plus, les groupes sont limités en taille, et les données individuelles manquent.

Willy ROZENBAUM reconnaît qu'il est difficile de trouver de la significativité avec des effectifs si faibles.

Le Pr Brigitte FAUROUX constate que l'étude DELPHI fournit des pourcentages sur un groupe de 5 patients d'un côté, et de 3 patients dans le groupe placebo, pas opportun pour des groupes aussi restreints.

Albert TRINH-DUC demande au Pr Fauroux si elle a déjà eu connaissance de cette molécule dans d'autres publications.

Le Pr Brigitte FAUROUX n'a jamais entendu parler de cette molécule. Elle participe pourtant à de nombreux groupes européens et américains qui travaillent sur les maladies neuromusculaires. Elle n'a pas plus entendu parler de cette molécule dans les congrès internationaux.

Stéphane TELLEZ souhaite comprendre pourquoi l'autorisation donnée au Canada, sous conditions, a ensuite été retirée.

L'évaluateur de l'ANSM rappelle que l'idébénone était utilisée en ATU nominative dans l'ataxie de Friedreich, indication correspondant à l'AMM canadienne. En Europe, un dossier a été déposé en 2007 en procédure centralisée pour la même indication. Mais l'étude ne montrait pas l'efficacité de l'idébénone sur les critères neurologiques de la pathologie. Un avis négatif a été rendu dans l'attente des résultats de deux études de phase III en cours à l'époque. Celles-ci n'ont pas affiché de résultats positifs ni pour la cardiomyopathie ni pour les troubles neurologiques de l'ataxie de Friedreich. Le rapport bénéfice/risque est en cours de réévaluation pour arrêter les ATU nominatives dans cette indication.

Le Pr Brigitte FAUROUX convient que la capacité vitale forcée est le seul paramètre qui peut être retenu pour refléter l'état de la fonction respiratoire des patients atteints de la dystrophie musculaire de Duchenne. Ce critère est d'ailleurs retenu par l'étude DELOS mais celle-ci n'aboutit pas à des valeurs significatives. De même, les résultats sont à la limite de la significativité pour le VMS et le débit de pointe. Les résultats ne sont pas concordants.

L'évaluateur de l'ANSM ajoute que la firme a obtenu un avis scientifique au niveau européen en 2008. Cet avis de l'EMA précisait que le critère principal choisi n'était pas un bon critère et qu'il fallait plutôt retenir un critère de capacité vitale pour juger de l'efficacité. De plus, déjà à cette époque, une différence supérieure ou égale à 10 % entre le groupe traité et le groupe placebo était considérée comme non significative.

En l'absence d'autres questions, la conversation téléphonique avec le Pr Brigitte FAUROUX est interrompue.

Christophe DUGUET estime avoir un lien d'intérêt sur ce sujet, sans être en situation de conflit d'intérêt. L'association pour laquelle il travaille a financé des études conduites sur ce produit sur l'ataxie de Friedreich, mais pas dans l'indication évaluée aujourd'hui. Il a donc pris la décision de ne pas participer au débat et au vote.

Christophe DUGUET quitte la salle.

Claire GUY rappelle qu'il avait été convenu que, dans le cadre de l'ATUc accordée à l'idébénone pour la neuropathie optique de Leber, le laboratoire fournisse des rapports périodiques de synthèse. Or ces dossiers ne semblent pas disponibles.

L'évaluateur de l'ANSM indique que ces rapports portent sur une période de 6 mois. Après cette période le laboratoire doit analyser les données et produire son rapport qui est transmis à l'Agence. Un temps d'évaluation est nécessaire. Compte tenu que cette ATU est récente, il est probable que les rapports de synthèse n'aient pas encore été transmis au CRPV.

Albert TRINH-DUC regrette que ces rapports de suivi ne soient pas systématiquement disponibles. Il suggère au président de la commission d'inscrire un point à l'ordre du jour à ce sujet, et cela dès que possible, notamment si l'ordre du jour de la commission est léger.

L'évaluateur de l'ANSM précise qu'aucune spécialité n'a eu une AMM refusée alors qu'une ATU de cohorte avait été donnée. De plus, toutes les AMM données l'ont été dans des indications égales ou plus larges que celles des ATU de cohorte. Jusqu'à aujourd'hui, toutes les décisions prises suite à l'avis rendu par la présente commission n'ont pas été contredites par le CHMP ou la Commission européenne.

Albert TRINH-DUC ajoute que les variables à renseigner sont souvent nombreuses. De fait, certains dossiers sont incomplets. Une analyse de ces rapports pourrait conduire à engager des démarches allégées.

Cécile DELVAL est d'accord avec cette proposition. L'objectif est de mettre en place, pour les ATU comme pour les RTU, des démarches simplifiées de telle sorte que les données soient effectivement collectées, l'objectif étant que les protocoles soient opérationnels.

Sur ce dossier, Willy ROZENBAUM estime qu'il faudrait solliciter des compléments d'informations, le dossier paraît trop léger.

L'évaluateur de l'ANSM ajoute qu'il n'y a aucune demande d'ATU nominative.

Willy ROZENBAUM procède au vote.

La Commission prend acte de l'intérêt potentiel de l'idébénone dans la prise en charge des patients atteints de dystrophie musculaire de Duchenne. Cependant, compte tenu de l'insuffisance du dossier fourni et notamment de la faiblesse des effectifs, de l'absence des données individuelles, de la non pertinence des critères d'efficacité retenus dans les études ainsi que les résultats discordants obtenus, la Commission est défavorable, par 9 voix contre et 2 abstentions, à l'extension d'indication de Raxone® dans le cadre d'une ATU de cohorte, pour le traitement des patients atteints de dystrophie musculaire de Duchenne et non traités par corticostéroïdes pour ralentir la perte de fonction respiratoire.

Christophe DUGUET est sorti de la salle au moment des discussions et du vote.

*Contre : Nicolas ALBIN, Gwenaëlle ALLAIN-VEYRAC, Michel BIOUR, Christian FLAISSIER, Claire GUY, Pierre-Yves HATRON, Hélène POLLARD, Stéphane TELLEZ, Willy ROZENBAUM
Abstention : Martine TEBACHER-ALT, Albert TRINH-DUC*

Monsieur DUGUET rejoint la séance à 14h46.

6. ATUc Nivolumab

Vincent GAZIN rappelle que le Nivolumab est un anticorps monoclonal pour lequel une ATU de cohorte dans le mélanome a déjà été accordée. Il est aujourd'hui proposé d'étudier la demande d'extension de l'indication de l'ATU de cohorte pour la population B-RAF sauvage, en première ligne.

Il rappelle que, dans le cas du mélanome B-RAF muté, deux produits possèdent une AMM : le vemurafenib et le dabrafenib qui sont utilisés en première ligne. En deuxième ligne, l'ipilimumab dispose d'une AMM mais n'est pas remboursé pour les patients B-RAF mutés, tandis que le nivolumab et le pembrolizumab ont une ATU de cohorte. Pour la population B-RAF sauvage, l'ipilimumab dispose d'une AMM et est remboursé en première ligne tandis que le nivolumab et le pembrolizumab ont une ATU de cohorte pour la deuxième ligne.

L'indication actuelle de nivolumab dans le cadre de l'ATU de cohorte porte sur le mélanome métastatique ou non résecable chez les patients B-RAF sauvage ayant échappé à l'ipilimumab et chez les patients B-RAF mutés ayant échappé à un inhibiteur B-RAF. La demande concerne une extension de l'indication de l'ATUc au traitement des patients > 18 ans atteints d'un mélanome métastatique ou non résecable ne présentant pas de mutation BRAF et non traités au préalable.

L'effectif attendu est de 300 à 500 patients. Le mode d'administration et la posologie sont identiques à ceux des indications précédentes, à savoir 3 mg/kg en une fois, voie IV sur 60 minutes, toutes les deux semaines. Il n'y a pas d'essai clinique en cours de recrutement dans le mélanome. Le nivolumab dispose d'une AMM au Japon depuis juin 2014 pour une indication de mélanome non résecable et une AMM aux Etats-Unis depuis décembre 2014. L'AMM européenne est en cours d'instruction.

Des études sont en cours dont une étude de phase II (CA209069), randomisée, en double aveugle comparant nivolumab+ipilimumab *versus* ipilimumab chez les patients naïfs de traitement. Par ailleurs, l'étude CA209067 est une étude de phase III randomisée en double aveugle comparant nivolumab+ipilimumab ou nivolumab *versus* ipilimumab chez les patients naïfs de traitement. Cette étude s'intéresse à la population cible de l'extension d'indication.

L'étude CA209066 de phase III randomisée en double aveugle compare le traitement par nivolumab par rapport à la dacarbazine. Le critère primaire d'efficacité est la survie globale et les critères secondaires la PFS et l'ORR entre autres. Elle inclut 210 patients pour le groupe nivolumab et 208 pour le groupe traité par dacarbazine. Il en ressort une différence significative (hazard ratio de 0,42), même si la durée de l'étude est trop courte pour juger de la survie. L'écart est également sensible sur le critère secondaire avec une médiane de PFS de 5,1 mois pour le nivolumab et de 2,2 mois avec la dacarbazine. Le taux de réponse (complète + partielle) s'établit à 40 % pour le groupe traité avec nivolumab contre 14 % dans le groupe traité par dacarbazine.

En ce qui concerne les données de sécurité, la fréquence des événements indésirables est comparable dans les 2 bras (74 %). Avec la dacarbazine, on observe les événements classiques : vomissements, neutropénies, thrombocytopenies. Alors qu'avec le nivolumab, on observe d'avantage d'événements indésirables auto-immuns : rash, vitiligo. La fréquence des événements gastro-intestinaux (diarrhées) est similaire avec les deux produits (16 %). La fréquence d'apparition des effets indésirables de grade 3 et 4 et hématologiques est plus importante avec la dacarbazine.

Pour le nivolumab, il faut noter certains effets indésirables de caractère particulier : réactions cutanées, diarrhées, hypo et hyper-thyroïdie, hypophysite, quelques pneumopathies interstitielles et des effets rénaux.

Pour le groupe de travail des médicaments utilisés en oncologie-hématologie (GTOH), l'ipilimumab constitue une alternative thérapeutique. Les données disponibles aujourd'hui avec nivolumab en première ligne sont plus robustes que celles déposées pour ipilimumab à l'époque de son autorisation. Les données de sécurité disponibles avec nivolumab, qui bénéficie déjà d'une mise à disposition sécurisée dans le cadre d'une ATU de cohorte, orientent vers une tolérance meilleure qu'avec ipilimumab. Le groupe de travail a émis un avis favorable pour une extension de l'ATU de cohorte en première ligne de mélanome B-RAF sauvage en cas de contre-indication d'utilisation de l'ipilimumab ou en cas de risque prévisible d'intolérance à l'ipilimumab.

Compte-tenu des éléments présentés, la commission est-elle favorable à l'utilisation de Nivolumab 10 mg/ml, solution à diluer pour perfusion dans le cadre d'une autorisation temporaire d'utilisation de cohorte dans l'indication suivante:

- Traitement de 1^{ère} ligne des patients adultes (≥ 18 ans) atteints d'un mélanome non résecable (stade III) ou métastatique (stade IV), non traités au préalable et ne présentant pas de mutation BRAFV⁶⁰⁰, en cas de contre-indication de l'utilisation de l'ipilimumab ou chez les patients dont les antécédents gastro-intestinaux ne permettent pas le recours à l'ipilimumab.
- Les patients doivent avoir un indice de performance ECOG de 0 ou 1, et des fonctions d'organes adéquates définies par des critères hématologiques et biochimiques et une espérance de vie supérieure à 3 mois.

Willy ROZENBAUM constate que le produit disposant d'une AMM semble moins bien toléré, sans disposer de données comparatives.

Vincent GAZIN indique que l'étude CA209067 compare les traitements avec l'association ipilimumab+nivolumab ou nivolumab seul *versus* ipilimumab chez les patients naïfs de traitement.

Nicolas ALBIN souligne tout d'abord qu'il ne faut pas considérer ces médicaments comme des thérapies stratifiées, c'est-à-dire que la prescription n'est pas liée à un biomarqueur. Cependant, la stratégie biomarqueur s'impose car le développement de ces nouveaux médicaments s'est fait en fonction de la segmentation B-RAF muté et non B-RAF muté. Le premier médicament ayant montré son efficacité sur le mélanome est l'ipilimumab, d'abord autorisé en deuxième ligne avant de l'être en première ligne. Le nivolumab est comparé aujourd'hui à la dacarbazine qui n'est plus le plus utilisé, ce n'est plus le comparateur du moment. Les études permettent de conclure que le nivolumab a des résultats plus probants que la dacarbazine en première ligne chez les patients B-RAF non mutés. Cependant, ces patients sont aujourd'hui traités avec ipilimumab. Si l'ATUc est acceptée, l'alternative sera le nivolumab, sachant qu'aucune étude ne compare ipilimumab au nivolumab. Cependant, le profil de toxicité du nivolumab pourrait être plus favorable

que celui de l'ipilimumab. Il faudrait donc pouvoir identifier une population de patients à laquelle on ne pourrait administrer l'ipilimumab pour prescrire le nivolumab.

Il ajoute que la Commission a étudié le dossier à trois reprises (octobre 2014, janvier 2015 et ce jour) pour ajouter de nouvelles indications aux ATUc de nivolumab et pembrolizumab.

Albert TRINH-DUC s'étonne que la contre-indication et la tolérance n'aient pas été retenues lors de la dernière étude du dossier.

Nicolas ALBIN ajoute que lors du dernier examen du dossier l'ATUc concernait une indication chez les patients B-RAF mutés ayant reçu un anti-B-RAF, avec l'argument qui consiste à dire qu'il était préférable de leur proposer un traitement avec nivolumab ou pembrolizumab plutôt qu'ipilimumab.

Vincent GAZIN ajoute que cette décision n'avait pas été proposée faute de données. Par ailleurs, plusieurs médecins ont indiqué qu'ils ne souhaitaient pas traiter par ipilimumab leurs patients car ces derniers avaient des maladies de Crohn ou des maladies inflammatoires du tube digestif ou d'autres pathologies. Ces demandes d'ATU nominatives viennent abonder le dossier présenté ce jour.

Albert TRINH-DUC demande si la tolérance du nivolumab par rapport à l'ipilimumab repose sur des données confirmées.

Vincent GAZIN admet qu'il n'existe pas de données comparatives de tolérance. Néanmoins, on note moins d'intolérances digestives avec nivolumab. C'est aussi le ressenti des médecins qui demandent des ATU nominatives.

Albert TRINH-DUC demande si les résultats de l'ipilimumab et de la dacarbazine pour les B-RAF non mutés en termes de survie globale sont aussi favorables.

Nicolas ALBIN répond par la négative. Le niveau de preuve n'était pas aussi important que pour le nivolumab. De plus, dans le développement de l'ipilimumab, il n'y a pas eu d'étude spécifique de la première ligne. Ipilimumab a obtenu une AMM pour le traitement en deuxième ligne et les données d'efficacité ont été revues pour obtenir un nouveau libellé de l'AMM pour une utilisation en première ligne.

Il précise par ailleurs que les patients B-RAF mutés et RAS-mutés ne peuvent pas recevoir un B-RAF inhibiteur. Il s'agit d'une petite population mais il faut, peut-être, le préciser dans l'avis ou gérer ce problème via des ATU nominatives, d'autant que cette population est très limitée.

Willy ROZENBAUM s'interroge sur la pertinence de la mention de l'indice de performance ECOG dans l'indication, d'autant plus qu'il est difficile à évaluer.

Nicolas ALBIN précise qu'il s'agit d'un traitement de première ligne qui s'adresse à des patients ayant une bonne espérance de vie. De manière générale, un traitement spécifique anti-cancéreux ne doit pas être prescrit chez les patients présentant un mauvais état général (ECOG 3 et 4). Un mélanome rapidement évolutif doit être traité par chimiothérapie et non par immunothérapie dont le délai d'action est plus long.

La Commission est favorable à l'unanimité à l'utilisation de nivolumab dans le cadre d'une ATU de cohorte dans l'indication « Traitement de 1^{ère} ligne des patients adultes (≥ 18 ans) atteints d'un mélanome non résecable (stade III) ou métastatique (stade IV), non traités au préalable et ne présentant pas de mutation BRAFV⁶⁰⁰, en cas de contre-indication à l'utilisation de l'ipilimumab ou chez les patients dont les antécédents gastro-intestinaux ne permettent pas le recours à l'ipilimumab.

Les patients doivent avoir un indice de performance ECOG de 0 ou 1, et des fonctions d'organes adéquates définies par des critères hématologiques et biochimiques et une espérance de vie supérieure à 3 mois ».

Pour : Nicolas ALBIN, Gwenaëlle ALLAIN-VEYRAC, Michel BLOUR, Christophe DUGUET, Christian FLAISSIER, Claire GUY, Pierre-Yves HATRON, Hélène POLLARD, Martine TEBACHER-ALT, Stéphane TELLEZ, Albert TRINH-DUC, Willy ROZENBAUM.

Albert TRINH-DUC souhaite savoir s'il y a des certitudes quant au bénéfice de l'utilisation d'un anti B-RAF chez les patients B-RAF mutés par rapport à l'immunothérapie. Les données paraissent en effet plus solides quand la survie globale est améliorée plutôt que la PFS.

Nicolas ALBIN répond que les recommandations internationales préconisent qu'un patient B-RAF muté doit être traité par un B-RAF inhibiteur.

7. ATUc Cobimétinib

Le cobimétinib est un inhibiteur sélectif qui cible MEK, qui fait partie de la voie de signalisation intracellulaire RAS/RAF/MEK/ERK. A ce jour, cette spécialité ne dispose d'aucune AMM dans le monde. Une demande d'AMM européenne a été effectuée en septembre 2014, pour une utilisation en association au vemurafénib dans le traitement des patients adultes atteints d'un mélanome non résecable ou métastatique porteur d'une mutation B-RAF.

Il s'agit d'une demande d'ATUc dans la même indication que celle de l'AMM. L'effectif attendu est de 350 à 400 patients. La posologie est de 60 mg par jour selon un cycle de 28 jours (21 jours d'administration, 7 jours sans).

La demande s'appuie sur les résultats de deux études. La première, BRIM 7, est une étude d'escalade de doses de phase Ib. Son critère principal est la tolérance. L'étude CoBRIM pour sa part est une étude de phase III, qui compare vemurafénib et vemurafénib + cobimétinib chez des patients non traités précédemment et portant une mutation B-RAF.

L'étude BRIM-7 a inclus 66 patients en post-traitement B-RAF inhibiteur et 63 patients naïfs d'inhibiteurs B-RAF. Vingt-sept patients ont vu leur état s'améliorer sous vemurafénib avec une réponse objective de 26 % contre 85 % chez les patients naïfs d'inhibiteurs B-RAF. La PFS est de 2,8 mois chez les patients traités par vemurafénib et de 13 mois chez les patients naïfs. La durée de réponse était de 12 mois pour les patients naïfs d'inhibiteurs B-RAF.

L'étude CoBRIM a retenu comme critère principal la PFS et comme critère secondaire la survie globale et la réponse objective. Le groupe placebo + vemurafénib était composé de 248 patients contre 247 patients pour le groupe de l'association du cobimétinib + vemurafénib. Il en ressort que la survie sans progression ressort à 9,9 mois pour le groupe traité par l'association contre 6,2 mois avec vemurafénib seul. En ce qui concerne la PFS, elle s'élève à 6 mois dans le groupe vemurafénib, versus 11 mois dans le groupe traité par l'association cobimétinib + vemurafénib. L'ORR s'élève à 44 % dans le groupe vemurafénib et à 67 % dans le groupe traité par l'association. Quant à la durée de réponse, elle s'élève à 7,3 mois dans le groupe vemurafénib et n'a pas été déterminée dans le groupe traité par l'association.

Dans l'étude BRIM 7 129 patients ont été exposés à l'association et 254 dans l'étude CoBRIM. Pour ces deux études, des effets indésirables ont été recensés chez plus de 20 % des patients (diarrhée, fatigue, nausées, réactions de photosensibilité, éruption cutanée, arthralgie, fièvre, vomissements, élévation des AST/ALAT/CPK).

Les effets indésirables de grade 4 ont été plus nombreux dans le groupe associant les deux molécules tandis que les effets étaient similaires dans les deux groupes pour les autres grades.

Dans l'étude BRIM 7, les produits ont été arrêtés chez trois patients suite à la prolongation d'un grade 3. Le cobimétinib a été arrêté chez un patient pour cardiomyopathie de grade 3. Le vemurafénib a été arrêté chez quatre patients pour allongement de QT de grade 3, élévation de la créatininémie et élévation des GGT de grade 4. Dans l'étude CoBRIM, les effets indésirables ayant entraîné le plus fréquemment l'arrêt d'un ou des deux médicaments dans les deux groupes sont des élévations des ASAT, ALAT, GGT, des rash et des détachements de la rétine, mais aussi des fièvres.

Le taux de décès s'élève à 14.2 % pour l'association vemurafénib+cobimétinib contre 20,1% pour le placebo+vemurafénib. La cause de ces décès, en dehors de la progression de la maladie, est l'insuffisance cardiaque, la fatigue et l'embolie pulmonaire pour le groupe traité par placebo+cobimétinib, et l'arrêt cardiaque et la pneumonie dans le groupe de l'association cobimétinib+ vemurafénib.

Michel BIOUS s'étonne des décès par asthénie.

Nicolas ALBIN considère que c'est la cause de décès la plus fréquente. Ils décèdent d'asthénie, fatigue, altération de l'état général.

Vincent GAZIN ajoute que le groupe de travail des médicaments utilisés en oncologie et hématologie a émis un avis favorable à la demande d'ATU de cohorte pour le traitement en première ligne du mélanome B-RAF muté en association avec vemurafénib, avec une surveillance des toxicités cardiaques et oculaires. Le groupe de travail a émis un avis défavorable pour les patients ayant échappé à un inhibiteur B-RAF, dans la mesure où les données disponibles sont insuffisantes.

Compte-tenu des éléments présentés, la commission est-elle favorable à l'utilisation de Cobimétinib 20 mg, comprimés pelliculés dans le cadre d'une autorisation temporaire d'utilisation de cohorte dans l'indication : utilisation en association au vemurafénib dans le traitement en 1^{ère} ligne des patients adultes atteints d'un mélanome non résecable (stade III) ou métastatique (stade IV) porteur d'une mutation BRAF V600 ?

Willy ROZENBAUM souhaite savoir ce qu'il advient du dabrafénib.

Nicolas ALBIN répond que les patients peuvent être traités par vemurafénib ou dabrafénib. Il y a deux informations importantes dans le dossier. Une étude utilisant le bon comparateur (vemurafénib) est disponible, qui permet une analyse du rapport bénéfice/risque du produit. De plus, l'utilisation de cette association cobimétinib+ vemurafénib semble rattraper des échecs au vemurafénib. Cela concerne 25 % de patients. Il précise qu'il existe déjà des alternatives aux échecs à vemurafénib avec le nivolumab et le pembrolizumab.

Willy ROZENBAUM souhaite savoir si des données permettent de dire que le dabrafénib n'est pas une alternative thérapeutique seule en première ligne.

Nicolas ALBIN explique que, pour un mélanome B-RAF muté, le dabrafénib et le vemurafénib peuvent être utilisés car ils sont équivalents. Cependant, si l'ATU soumise est acceptée, compte tenu des données comparatives présentées, le traitement de choix deviendrait l'association cobimétinib+vemurafénib, c'est-à-dire l'association d'un anti-MEK et d'un anti-B-RAF.

Cécile DELVAL demande s'il existe une alternative thérapeutique appropriée.

Nicolas ALBIN souligne que l'alternative thérapeutique appropriée est moins efficace que l'association au regard des données solides présentées, en termes de PFS, de réponse et de toxicité. Il faut aussi noter que le vemurafénib donne des cancers cutanés dans 10 % des cas (cancers spinocellulaires). Or, avec l'association cobimétinib+ vemurafénib, ce taux de cancers spinocellulaires n'est que de 2,8 %. L'utilisation de l'association diminue donc l'incidence des cancers spinocellulaires.

Willy ROZENBAUM souhaite savoir si des études comparent dabrafénib et vemurafénib.

Nicolas ALBIN affirme qu'aucune étude faciale ne les compare.

Willy ROZENBAUM s'étonne alors que l'on puisse tirer des conclusions.

Nicolas ALBIN rappelle que les études démontrent que dabrafénib ne rattrape pas les échecs de vemurafénib. Il y aurait une perte de chance à considérer que le dabrafénib ferait mieux que vemurafénib. De plus, les données présentées aujourd'hui portent sur des patients déjà exposés à un anti-B-RAF.

Albert TRINH-DUC indique qu'un article est paru dans le *New England Journal of Medicine* en janvier 2015. Il s'agit d'une étude qui compare l'amélioration de la survie des patients traités par dabrafénib+tramétinib *versus* vemurafénib. Elle montre une amélioration de la survie globale, mais pas de la PFS, et que le nombre de cancers spinocellulaires est de 6 (sur 300 patients – 2 %) dans le groupe traité par dabrafénib+tramétinib.

Un évaluateur de l'ANSM précise que les laboratoires ont développé des anti-MEK en parallèle des anti B-RAF. L'anti-MEK développé avec vemurafénib est cobimétinib. Le dabrafénib a été développé en parallèle du tramétinib (AMM en 2014). Le laboratoire a néanmoins décidé de ne pas commercialiser son produit.

Willy ROZENBAUM précise qu'en accordant cette ATUc, le dabrafénib ne sera plus utilisé.

Nicolas ALBIN considère que l'utilisation des B-RAF inhibiteurs en monothérapie n'est pas la meilleure stratégie qui est aujourd'hui l'association anti B-RAF + anti-MEK. Il ne fait pas de différence entre vemurafénib et dabrafénib.

Cécile DELVAL souhaite savoir s'il y a des traitements disponibles après l'utilisation de l'association anti- B-RAF + anti-MEK.

Nicolas ALBIN répond qu'il n'y a pas de données pour administrer un autre B-RAF. On peut ainsi administrer nivolumab ou pembrolizumab.

Albert TRINH-DUC s'interroge sur le fait de limiter l'ATUc à des patients ECOG 0 et 1 (indice de performance). Il souhaite savoir si des données permettent de décider si des patients ECOG 3 peuvent bénéficier de cette ATUc.

Vincent GAZIN répond que les patients inclus dans les études présentaient des ECOG 0 ou 1.

Michel BLOUR demande s'il existe un intérêt à associer cobimétinib au vemurafénib pour les patients aujourd'hui traités avec vemurafénib seul.

Nicolas ALBIN estime que cette stratégie pourrait se discuter.

Michel BIOUR se demande si ce nonaccès à cette innovation peut représenter une perte de chance.

Nicolas ALBIN estime que l'Agence n'a pas à éditer les recommandations de prise en charge des patients. Elle ne peut que décrire les possibilités qui sont offertes.

Michel BIOUR considère que le rôle de l'Agence est aussi de comparer les rapports bénéfice/risque des produits.

Nicolas ALBIN demande s'il faut que les patients sous vemurafénib passent sous l'association ou seulement ceux qui sont en situation d'échec.

Vincent GAZIN estime que le libellé de la question n'empêche pas de proposer l'association à un patient déjà sous vemurafénib. Les demandes d'ATU nominatives qui seront reçues par l'Agence pour cobimétinib chez les patients traités par vemurafénib depuis quelques semaines pourraient être prises en charge dans le cadre de l'ATU de cohorte.

Nicolas ALBIN n'est pas certain qu'il faille lancer ce débat sauf à proposer à tous les patients actuellement sous vemurafénib de passer sous l'association cobimétinib et vemurafénib.

Cécile DELVAL invite les membres de la Commission à se circonscrire à la question posée.

Albert TRINH-DUC suggère d'ajouter la même précision portant sur l'ECOG dans le présent avis.

Vincent GAZIN répond que cette précision peut être ajoutée.

Un évaluateur de l'ANSM propose d'ajouter dans l'indication que l'ATUc peut être proposée aux patients qui ne peuvent être inclus dans l'essai clinique associant un anti-MEK et un anti-BRAF actuellement en cours.

La Commission est favorable à l'unanimité à l'utilisation du Cobimétinib dans le cadre d'une ATU de cohorte, en association au vemurafénib (Zelboraf®) dans le traitement en 1^{ère} ligne des patients adultes, atteints d'un mélanome non résecable (stade III) ou métastatique (stade IV) porteur d'une mutation BRAF V600, ayant un indice de performance ECOG de 0 ou 1 et ne pouvant être inclus dans un essai clinique actuellement en cours, associant un anti-MEK et un anti-BRAF.

Pour : Nicolas ALBIN, Gwenaëlle ALLAIN-VEYRAC, Michel BIOUR, Christophe DUGUET, Christian FLAISSIER, Claire GUY, Pierre-Yves HATRON, Hélène POLLARD, Martine TEBACHER-ALT, Stéphane TELLEZ, Albert TRINH-DUC, Willy ROZENBAUM.

8. ATUc LCZ 696

Lotfi BOUDALI indique que la demande d'ATUc pour le LCZ 696 concerne trois dosages pour une indication dans le traitement des patients insuffisants cardiaques avec une dysfonction systolique symptomatique sous traitement médical optimal, ayant eu deux hospitalisations dans l'année. La population estimée par le demandeur est de 250 patients. Une demande d'AMM européenne en procédure centralisée est en cours dans l'indication de traitement de l'insuffisance cardiaque systolique, donc beaucoup plus large que celle visée par l'ATUc. A ce jour, 3 demandes d'ATU nominatives ont été reçues, issues de deux services hospitaliers pour des patients en échec thérapeutique. L'ANSM y a répondu favorablement pour un traitement d'une durée de 3 mois.

L'insuffisance cardiaque est définie comme une anomalie cardiaque structurelle ou fonctionnelle conduisant à une incapacité du cœur à assurer, dans des conditions normales, un apport en oxygène adapté aux besoins métaboliques des différents organes. Il s'agit d'un syndrome clinique complexe et hétérogène. Une des conséquences sur les patients est la limitation de la tolérance à l'effort qui impacte la qualité de vie. Sa prévalence est estimée à 2-3 % en Europe et supérieure à 10 % chez les plus de 70 ans. Son incidence est de 10 sur 1 000 pour la population américaine âgée de plus de 65 ans. C'est une pathologie en augmentation. Le pronostic de cette pathologie est plutôt mauvais : il est estimé à 30 % de survie à 5 ans. D'après l'InVS, en 2010 le taux standardisé global de mortalité par insuffisance cardiaque s'élève à 31.1 pour 100 000 personnes en cause initiale. Une étude a été menée en France dans une soixantaine de services de soins intensifs chez des patients présentant une insuffisance cardiaque aiguë pour évaluer la mortalité à un an et les patients survivant 28 jours après admission. Les résultats montrent que la mortalité à un an s'élève à 19,3 % chez les patients sans insuffisance cardiaque préexistante, à 23,3 % chez les patients présentant une insuffisance cardiaque NYHA I/II et 38,6 % chez les patients présentant une insuffisance cardiaque NYHA III/IV.

Lotfi BOUDALI rappelle que la loi du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique vise à diminuer la mortalité et la fréquence des décompensations aiguës des personnes atteintes d'insuffisance cardiaque. Les patients présentant une insuffisance cardiaque grave relèvent de l'exonération du ticket modérateur.

Les causes principales de l'insuffisance cardiaque sont : HTA, cardiopathies ischémiques, valvulopathies, cardiomyopathies dilatées primitives, cardiomyopathies obstructives, cardiomyopathies toxiques (alcool, médicamenteuses, etc.), cardiomyopathies de surcharge (amylose, hémochromatose).

Pour rappel, les Classes fonctionnelles de la classification NYHA sont les suivantes : Classe I (pas de symptôme), Classe II (symptômes pour un effort important ; réduction de l'activité physique), Classe III (symptômes à l'effort ; réduction marquée de l'activité physique), Classe IV (symptômes au repos ; limitation sévère de l'activité).

Les objectifs de la prise en charge thérapeutique sont de réduire la mortalité et la morbidité, de soulager le patient, d'améliorer la qualité de vie et l'aptitude à l'effort, de limiter la progression de la dysfonction ventriculaire, mais vise aussi l'éducation thérapeutique avec une mesure régulière du poids, une restriction sodée, des mesures hygiéno-diététiques, une adhérence au traitement pharmacologique et un exercice physique d'intensité modérée chez les patients stables.

La prise en charge thérapeutique de l'insuffisance cardiaque repose sur :

- des traitements pharmacologiques : traitement symptomatique (diurétiques de l'anse en cas de rétention hydrosodée), traitement de fond (IEC ou ARAI/bêtabloquant/anti-aldostérone), traitement des causes (ex : FA contrôle du rythme/fréquence...), traitement préventif des facteurs déclenchants (vaccination antigrippale et antipneumococcique),
- des traitements non médicamenteux : réadaptation à l'effort, resynchronisation cardiaque (en cas d'asynchronisme), défibrillateur implantable, revascularisation (ICP/PAC), transplantation cardiaque, traitement chirurgical ou par voie percutanée de valvulopathies sous-jacentes (plastie mitrale, mitraclip etc.)

Un évaluateur de l'ANSM ajoute que le LCZ696 associe deux entités moléculaires : le valsartan et le sacubitril qui libère le LBQ657 (inhibiteur de la neprilysine). Cette nouvelle entité a un double mécanisme d'action, à la fois cardiaque et rénal avec une diminution de la pression artérielle, une vasodilatation, une augmentation du débit de filtration glomérulaire, une action sur la natriurèse et la diurèse et une inhibition de la libération de l'aldostérone et de la rénine.

Deux études de phase II peuvent être citées. La première étude est l'étude Paramount qui compare le LCZ696 au valsartan chez des patients présentant une insuffisance cardiaque chronique à fraction d'éjection préservée. Elle vise des critères biologiques et échographiques. La deuxième étude est l'étude Titration qui compare deux schémas de titration, soit un conservateur pour l'atteinte de la dose cible en 6 semaines et un condensé pour l'atteinte de la dose cible en 3 semaines.

Il existe aussi deux études de phase III. La première est l'étude Paradigm qui est une étude randomisée qui compare l'efficacité et la sécurité d'emploi du LCZ696 comparé à l'énalapril sur la morbidité et la mortalité cardiovasculaire chez des patients présentant une insuffisance cardiaque chronique à fraction d'éjection réduite. La deuxième est l'étude Paragone qui est en cours et qui compare le LCZ696 au valsartan sur la morbidité et la mortalité de 4 300 patients avec fraction d'éjection préservée.

L'étude Paradigm se caractérise par une période de run-in importante : les patients ont reçu de l'énalapril 10 mg 2 fois par jour, puis du LCZ696 100 mg 2 fois par jour puis 200 mg 2 fois par jour (dose cible). Les patients étaient alors randomisés dans les deux groupes : LCZ696 200 mg 2 fois par jour, ou Enalapril 10 mg 2 fois par jour.

Elle a inclus 8 442 patients d'un âge moyen de 63 ans, sachant que 50 % environ avait plus de 65 ans et 18 % plus de 75 ans. 79 % étaient des hommes. Plus de 70 % des patients est dans la classe NYHA II, 23 % classe III et 0,8 % de classe IV. La pression artérielle des patients était contrôlée et présentait un débit de filtration glomérulaire moyen de 67,6 %. 62 % avaient des antécédents d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque, 8 % pour AVC et 3 % pour AIT. Les patients bénéficiaient déjà d'une prise en charge médicamenteuse.

Le critère primaire de l'étude est un critère composite portant sur la mortalité cardiovasculaire et une première hospitalisation pour insuffisance cardiaque. Sur ce critère, la différence est statistiquement significative en faveur du LCZ696 avec 914 événements contre 1 117 pour enalapril, soit une diminution du risque relatif d'environ 20 %. Sur les critères secondaires, on observe aussi une différence significative en faveur du LCZ696 pour la mortalité toutes causes et pour le total des hospitalisations pour insuffisance cardiaque. On peut remarquer que la diminution du score de qualité de vie est moindre pour le LCZ696. En revanche, on ne note pas de différence entre les deux groupes pour la survie à un infarctus du myocarde et à un AVC.

Concernant les données de sécurité d'emploi, 15 000 patients ont été exposés au programme clinique sur l'insuffisance cardiaque et sur le programme de l'hypertension artérielle, pour des doses pouvant aller jusqu'à 400 mg/j pour une durée maximale d'exposition de 51 mois. Le taux d'arrêt de traitement pour survenue d'événement indésirable est de 10,7 % dans le groupe LCZ696 et de 12,2 % dans le groupe enalapril. Les

principaux effets indésirables sont l'hypotension artérielle, l'insuffisance rénale, l'hyperkaliémie et les angio-œdèmes. Sur ce dernier point, il faut noter 19 angio-œdèmes confirmés pour LCZ696 contre 10 pour énalapril.

L'utilisation de cette molécule pose la question de l'effet sur les fonctions cognitives par accumulation de substance β -amyloïde dans le cerveau et le LCR par diminution de la clairance. Un signal non-clinique a été noté dans une étude menée chez le singe. Il n'existe pas de signal en clinique à ce jour. Les événements indésirables concernant la démence portent sur 2 % de cas dans les études. Leur nombre est similaire dans les groupes. Une étude a été demandée pour évaluer le passage de la BHE du LBQ 657 chez l'homme : il en ressort une différence non significative après une administration répétée de 14 jours par rapport au placebo. On note en revanche une augmentation de β A38. Pour suivre ce risque de trouble cognitif, un suivi renforcé a été mis en place dans l'étude Paragon.

Le 5 mars 2015, le groupe de travail cardiologie a rendu un avis favorable à l'ATU de cohorte avec certaines restrictions. Ce dossier remplit les critères de gravité car c'est une maladie qui présente une létalité élevée, une fréquence des hospitalisations pour décompensation cardiaque, et une altération de la qualité de vie pour les patients. Le groupe de travail considère que l'absence de traitement approprié peut être rempli avec une ATU de cohorte qui vise des patients insuffisamment contrôlés par les thérapeutiques disponibles (c'est-à-dire en « échappement » thérapeutique). Il peut être considéré que la mise en œuvre du traitement ne peut être différée compte tenu de la sévérité du pronostic. L'efficacité et la sécurité du médicament sont fortement présumées, en dépit du fait que le risque cognitif n'est à ce jour pas écarté et du fait que les données d'efficacité suggèrent une moindre efficacité chez certains patients visés par l'ATU de cohorte par rapport aux patients moins sévères. Un dossier d'AMM a été déposé au niveau européen.

Le groupe de travail propose également de limiter les conditions de prescription et de délivrance pour le réserver à la prescription hospitalière, réservée aux spécialistes en cardiologie.

Sur ces attendus, l'indication proposée dans le cadre de l'ATUc est la suivante :

« Traitement chez l'adulte de l'insuffisance cardiaque avec dysfonction systolique ventriculaire gauche (fraction d'éjection ventriculaire gauche ≤ 40 %) symptomatique :

- de classe fonctionnelle NYHA II ayant présenté au moins 2 hospitalisations pour décompensation cardiaque dans l'année documentée par une NT-proBNP ≥ 300 pg/ml (ou BNP ≥ 100 pg/ml) ou l'utilisation de diurétiques IV,
- ou de classe fonctionnelle NYHA III-IV,

insuffisamment contrôlée par les thérapeutiques non médicamenteuses (chirurgie, resynchronisation cardiaque, ...) ou médicamenteuses bien conduites : inhibiteurs de l'enzyme de conversion ou un antagoniste du récepteur de l'angiotensine II, diurétiques et bêtabloquants.

La posologie de l'inhibiteur de l'enzyme de conversion ou de l'antagoniste du récepteur de l'angiotensine II devra être à la dose maximale recommandée (patient en classe NYHA II) ou au moins à 50 % de la dose recommandée pour les patients en classe NYHA III-IV ou les patients en classe II avec des manifestations limitant l'utilisation de la dose maximale, comme l'hypotension orthostatique »

Christian FLAISSIER quitte la réunion à 16 heures 16.

Lotfi BOUDALI ajoute que le protocole doit préciser, à l'initiation du traitement, la nécessité de revoir le patient à J1 ou J2 pour suivre la pression artérielle.

Willy ROZENBAUM ouvre le débat.

Albert TRINH-DUC estime que le niveau de preuve de l'étude Paradigm est solide et de qualité. Il ne comprend pas les réserves de l'Agence sur les classes fonctionnelles NYHA III et IV puisqu'il n'existe pas de différence entre énalapril et l'association, d'après les résultats d'une étude publiée récemment dans le *New England Journal of medicine*. De même, on note que l'association a de moins bons résultats chez les patients sans hospitalisation antérieure. Or aucune information n'est donnée sur le nombre d'hospitalisations antérieures ni sur leur durée. Sur le plan factuel, il ne souhaite pas valider une indication alors que les résultats de l'étude ne vont pas dans ce sens.

Lotfi BOUDALI explique que l'un des motifs ayant conduit à une restriction de la population tient à l'absence d'alternative. L'étude montre certes une tendance moins marquée pour les patients NYHA III et IV. D'autres études montrent aussi des effets moins marqués des traitements chez les patients plus sévères avec des antécédents d'hospitalisation. Si l'AMM devait aboutir favorablement, cette population serait visée par l'indication de ce produit. C'est l'amélioration de la symptomatologie et de la qualité de vie qui sont visées. Ces éléments conduisent, à ce stade, à limiter l'indication aux patients les plus sévères pour lesquels il n'existe pas d'alternative. Les indications de l'AMM seront probablement ouvertes à une plus large population.

Martine TEBACHER-ALT demande pourquoi il n'est pas proposé une titration si le risque d'hypotension se concentre au début du traitement.

L'évaluateur de l'ANSM confirme qu'il y aura une phase de titration en début de traitement. La dose s'élève à 100 mg pendant au moins 4 semaines et 50 mg pour les patients n'ayant pas été traités préalablement par IEC ou ARA II. La dose n'est pas de 200 mg d'emblée.

Martine TEBACHER-ALT souhaite savoir s'il faut prévoir de limiter la co-prescription avec des diurétiques qui pourraient majorer l'effet hyponatrémique.

Lotfi BOUDALI précise que les études ne montrent pas de contre-indication liée à la co-prescription de deux diurétiques. Par contre, c'est un point de surveillance prévue dans la cadre de l'ATU de cohorte.

Nicolas ALBIN constate que le vote porte sur une ATU de cohorte qui ne correspond pas à la population retenue dans l'étude. En définitive, le dossier définit une niche pour laquelle il n'existe pas d'alternative mais qui ne correspond pas à la population de l'étude.

Lotfi BOUDALI rappelle que, outre l'absence d'alternative, d'autres facteurs sont retenus comme le pronostic et la létalité. Par ailleurs, les résultats de l'étude Paradigm englobent cette population.

Willy ROZENBAUM rappelle que les ATU visent les patients pour lesquels il n'y a pas d'alternative.

Albert TRINH-DUC craint que ce produit soit mis en avant pour le traitement des patients les plus atteints. Or rien ne permet de dire, à ce stade, que c'est auprès de cette population que le traitement sera le plus efficace.

Willy ROZENBAUM rappelle que, pour les anti-hépatites C, les ATU bénéficient aux patients souffrant d'une cirrhose qui résiste aux traitements antérieurs alors que les données sont moindres sur cette population et que l'efficacité est moindre également pour cette population. Par ailleurs, l'AMM ne se concentre pas sur cette seule population. Pour ces raisons, il estime que le dossier est dans l'esprit de l'ATU.

Un évaluateur de l'ANSM ajoute que la population définie dans une ATU de cohorte n'est pas forcément la population pour laquelle les résultats sont les plus probants. L'objet de l'ATUc est de proposer une thérapeutique à des patients sans alternative thérapeutique et qui ne peuvent pas attendre la mise à disposition du produit dans le cadre de son AMM.

Albert TRINH-DUC rejette la comparaison faite par le président en citant les antiviraux de l'hépatite C puisqu'il existe ici des données pour les patients les plus graves. Par ailleurs, rien ne permet d'affirmer que le produit est une alternative puisque les résultats sont identiques à ceux enregistrés avec l'éنالapril.

Willy ROZENBAUM rappelle que l'ATU accordée dans le cadre de l'hépatite C ne reposait pas, à l'époque, sur des données étayées.

Claire GUY souhaite connaître le pourcentage de patients ayant présenté des angio-œdèmes. Elle demande par ailleurs que le RCP soit corrigé sur le point relatif à l'administration d'adrénaline en sous-cutané dans le cas d'angio-œdèmes. Il ne s'agit en effet pas de la bonne prise en charge.

Un évaluateur de l'ANSM indique que le taux de 7 % qui est cité se rapporte au nombre de déclarations. Le nombre de cas d'angio-œdèmes confirmé est de 19, en nombre de cas réels (sur plus de 4 000 cas). Par ailleurs, le RCP sera modifié concernant le traitement à proposer en cas d'angio-œdèmes. Le projet de RCP est celui adressé par le laboratoire dans le cadre de la demande.

Willy ROZENBAUM procède au vote.

La Commission est favorable, par 10 voix pour et une abstention, à l'utilisation de LCZ696 dans le cadre d'une ATU de cohorte dans le traitement chez l'adulte de l'insuffisance cardiaque avec dysfonction systolique ventriculaire gauche (fraction d'éjection ventriculaire gauche $\leq 40\%$) symptomatique :

- de classe fonctionnelle NYHA II ayant présenté au moins 2 hospitalisations pour décompensation cardiaque dans l'année documentée par une NT-proBNP ≥ 300 pg/ml (ou BNP ≥ 100 pg/ml) ou l'utilisation de diurétiques IV,*
- ou de classe fonctionnelle NYHA III-IV,*

insuffisamment contrôlée par les thérapeutiques non médicamenteuses (chirurgie, resynchronisation cardiaque, ...) ou médicamenteuses bien conduites : inhibiteurs de l'enzyme de conversion ou un antagoniste du récepteur de l'angiotensine II, diurétiques et bêtabloquants.

La posologie de l'inhibiteur de l'enzyme de conversion ou de l'antagoniste du récepteur de l'angiotensine II devra être à la dose maximale recommandée (patient en classe NYHA II) ou au moins à 50 % de la dose recommandée pour les patients en classe NYHA III-IV ou les patients en classe II avec des manifestations limitant l'utilisation de la dose maximale, comme l'hypotension orthostatique.

Pour : Nicolas ALBIN, Gwenaëlle ALLAIN-VEYRAC, Michel BIOUR, Christophe DUGUET, Claire GUY, Pierre-Yves HATRON, Hélène POLLARD, Martine TEBACHER-ALT, Stéphane TELLEZ, Willy ROZENBAUM.

Abstention : Albert TRINH-DUC

La prochaine séance est prévue le 23 avril.

En l'absence de questions, le Président clôt la séance à 16 heures 43.

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