

Secrétariat des Commissions

Commission évaluation initiale du  
rapport entre les bénéfices et les  
risques des produits de santé N° 3

---

Compte-rendu de la séance du 7 juillet 2016

---

**PARTICIPANTS**

**Membres de la Commission :**

Nicolas ALBIN  
Marie-Alix ALIX  
Serge ANE  
Isma AZIBI  
Marc BARDOU  
Driss BERDAI  
Michel BIOUR  
Raphaël FAVORY  
Jacques JOURDAN  
Hélène POLLARD  
Albert TRINH-DUC

**Membres excusés :**

Philippe LABRUNE  
Nathalie TELLIER

**Directeur général de l'ANSM ou son représentant :**

Mahmoud ZUREIK

**Secrétariat de la Commission :**

Marie-Lise MIGUERES  
Magali RODDE  
Corinne CHARDAVOINE  
Patricia ESTRELLA

**Participants de l'ANSM :**

Lotfi BOUDALI, Direction des médicaments en cardiologie, endocrinologie, gynécologie et urologie  
Pierre DEMOLIS, Directeur adjoint Direction scientifique et de la stratégie européenne  
Céline DRUET, Directrice adjointe Direction des médicaments en cardiologie, endocrinologie, gynécologie, urologie  
Gwennaëlle EVEN, Direction des médicaments en cardiologie, endocrinologie, gynécologie et urologie  
Vincent GAZIN, Direction des médicaments en oncologie, hématologie, immunologie et néphrologie  
Annie LORENCE, Direction de l'évaluation  
Françoise MANCEL, Direction de l'évaluation  
Marc MARTIN, Direction des médicaments en oncologie, hématologie, immunologie et néphrologie

## Ordre du jour réalisé

<b>1. Approbation du compte-rendu de la commission du 21 avril 2016</b>	<b>3</b>
<b>2. Point d'information sur la demande de Recommandation temporaire d'utilisation (RTU) de Berinert® et Firazyr®</b>	<b>3</b>
<b>3. Retour d'information des dossiers examinés par le CHMP lors des réunions d'avril, mai et juin 2016</b>	<b>5</b>
<b>3.1. Zalmoxis®</b>	<b>5</b>
<b>3.2. Arzerra®</b>	<b>6</b>
<b>3.3. Ninlaro®</b>	<b>6</b>
<b>4. Annonce des conflits d'intérêts – pour information</b>	<b>7</b>
<b>5. Dossiers thématiques</b>	<b>8</b>
<b>5.1. Demande d'autorisation temporaire d'utilisation de cohorte (ATUc) de Venclyxto (venetoclax) – Pour avis</b>	<b>8</b>
<b>5.2. Demande d'autorisation temporaire d'utilisation de cohorte (ATUc) de Cabometyx (Cabozantinib) – Pour avis</b>	<b>13</b>

*Le quorum est atteint avec 10 membres présents*

*Le président ouvre la séance à 13 heures 05.*

## **1. Approbation du compte-rendu de la commission du 21 avril 2016**

*Le compte-rendu de la commission du 21 avril 2016 est approuvé à l'unanimité.*

## **2. Point d'information sur la demande de Recommandation temporaire d'utilisation (RTU) de Berinert® et Firazyr®**

Marc BARDOU rappelle que la Commission avait voté en défaveur de cette RTU lors de sa précédente séance. Il indique que deux études ont été discutées, l'une positive, l'autre négative sans doute du fait d'un diagnostic posé à tort, avec un certain nombre de patients ne correspondant pas à l'indication d'angioœdème lié aux IEC.

Mahmoud ZUREIK indique qu'un point d'information à la Commission sur le suivi de ce dossier est nécessaire.

Gwennaëlle EVEN rappelle que le dossier a été soumis pour avis à la Commission lors de sa séance du 21 avril 2016. A la suite de l'avis défavorable émis par la Commission, avec le souhait de pouvoir réexaminer le dossier si des données complémentaires pouvaient être fournies, l'Agence n'a pas encore pris de décision sur cette demande de RTU. Suite à la séance, les experts spécialistes de la prise en charge de cette pathologie ont proposé à l'ANSM la mise en place d'études en vue de recueillir des données cliniques complémentaires. Lors des discussions préliminaires avec les experts, notamment du CREAK (Centre national de référence des angioœdèmes), ceux-ci ont proposé de mener une analyse rétrospective de leur registre et d'établir une synthèse de tous les cas de leur base de données de prise en charge d'angio-œdèmes héréditaires liés aux IEC par du Firazyr® ou du Berinert®. Ils ont également proposé des protocoles pour conduire deux études prospectives, l'une observationnelle dans les services d'urgence de la région grenobloise (Firazyr® ou Berinert®) et une autre en Ile-de-France (Firazyr®).

De plus, concernant l'étude CAMEO qui avait été beaucoup discutée au cours de la précédente séance de la Commission, les résultats sont négatifs, mais il existe un doute soulevé par les experts de la pathologie sur les diagnostics établis. L'Agence est en discussion avec le laboratoire qui a conduit l'étude afin qu'il transmette les données individuelles des patients pour que les diagnostics puissent être réexaminés et déterminer si l'étude doit être prise en compte ou non.

Marc BARDOU observe que, dans le cas de l'essai clinique où les critères d'inclusion sont assez bien bornés, la problématique reste de savoir ce qu'il en est de la prise en charge quotidienne.

Gwennaëlle EVEN indique en ce sens que les deux études françaises que le CREAK souhaite mettre en place sont plus intéressantes pour connaître la prise en charge en France, avec notamment les problèmes de diagnostic difficiles à établir, pour lesquels la plupart des hôpitaux font appel à des spécialistes (experts ou astreintes assurées par le CREAK).

Gwennaëlle EVEN observe que l'Agence devra certainement se positionner avant de connaître les résultats de l'étude prospective. En effet, l'étude prospective nécessite dans un premier temps la rédaction des protocoles, plusieurs années seront nécessaires avant d'avoir des résultats. Par ailleurs, les résultats de l'analyse rétrospective issus des données du registre du CREAK sont attendus pour la fin de l'année 2016.

Pour Albert TRINH-DUC, la définition de la population n'est pas simple pour les experts. Néanmoins, lorsqu'ils réanalysent leurs propres données, ils constatent que seule la moitié des patients présente réellement déclaré un angio-œdème en lien avec les IEC.

Gwennaëlle EVEN ajoute que les examens ne sont pas toujours directs (par téléphone, photographies, etc.).

Albert TRINH-DUC observe qu'il n'est pas question de mettre en balance un essai bien mené, avec une méthodologie correcte, avec une étude en ouvert non contrôlée qui n'apportera probablement pas la preuve de l'efficacité. Il n'est pas certain que de nouveaux éléments apparaîtront pour éliminer l'étude CAMEO.

Pour Gwennaëlle EVEN, il s'agit de deux problématiques différentes. Elle rappelle que chacun avait regretté, lors de la séance du 21 avril 2016, qu'aucun essai clinique ne soit conduit en France pour apporter des réponses. On peut penser que les protocoles qui seront déposés seront les plus standardisés possibles. Ils marquent une étape intéressante pour répondre aux questions posées par la Commission et aux reproches du manque de données d'efficacité sur ce dossier. L'essai clinique ne sera certes pas parfait, car le diagnostic est difficile à établir, mais ces données permettront de répondre à une partie des questions.

Albert TRINH-DUC convient qu'il est positif que les experts tentent d'apporter des preuves supplémentaires. La démarche est intéressante, mais Albert TRINH-DUC rappelle que le diagnostic est uniquement clinique et qu'aucun paramètre objectif ne permet de le confirmer, c'est un dossier très compliqué.

Nicolas ALBIN demande si la décision du directeur général de l'Agence sera prise prochainement ou dépend de l'arrivée de données supplémentaires.

Gwennaëlle EVEN n'est pas en mesure de lui répondre. Elle précise que l'Agence a été contactée assez rapidement par les experts du CREAK dans les jours qui ont suivi l'annonce de l'avis rendu par la Commission. Ils ont demandé quelques semaines pour pouvoir formuler des propositions et apporter des données complémentaires.

Céline DRUET ajoute que l'Agence attend de connaître le calendrier et notamment de savoir quand ces résultats seront disponibles.

Driss BERDAI entend de façon favorable le fait que de nouvelles données scientifiques soient apportées. Il demande si la Commission sera consultée sur les protocoles d'essais cliniques proposés et souhaite savoir si la question est spécifique à la France du fait du dispositif RTU.

Gwennaëlle EVEN indique que les protocoles pourront être transmis à la Commission afin qu'elle se prononce sur ceux-ci.

Mahmoud ZUREIK précise que de manière générale, l'Agence ne souhaite pas valider des protocoles portés par des industriels, qui doivent en assumer la responsabilité.

Driss BERDAI précise qu'il songeait plutôt à un avis scientifique de la Commission.

Nicolas ALBIN signale qu'il était indiqué, dans le compte rendu de la séance du 21 avril, que la Commission pourra réexaminer ce dossier au vu d'éléments nouveaux. Il suggère que la Commission puisse émettre un nouvel avis à la lecture d'éléments nouveaux.

Marc BARDOU ajoute que l'avis de la Commission est relativement argumenté sur le rapport bénéfice/risque.

Mahmoud ZUREIK observe que cet avis a été suivi.

Marc BARDOU demande comment devront agir les cliniciens dans les hôpitaux si la Commission rendait un avis négatif.

Gwennaëlle EVEN remarque que les cliniciens craignent effectivement des conséquences pour leur pratique quotidienne.

Michel BLOUR estime qu'ils ne changeront pas leurs pratiques.

Pour Marc BARDOU, l'argument le plus fort est que le diagnostic est compliqué : un essai clinique pragmatique et large pourrait être un gage d'inclusion rapide et efficace dans les essais cliniques s'il n'existait pas d'accès autre au médicament.

Michel BLOUR estime cette vision utopiste. En effet, ces situations sont exceptionnelles dans les services d'urgence et de réanimation : les praticiens ne prendront pas le temps d'analyser le protocole pour le patient.

Marc BARDOU maintient qu'il serait utile d'envisager un essai pragmatique.

### **3. Retour d'information des dossiers examinés par le CHMP lors des réunions d'avril, mai et juin 2016**

En introduction, Pierre DEMOLIS, vice-président du CHMP et délégué principal pour la France depuis 8 ans, annonce qu'il ne sera pas candidat à sa propre succession à la vice-présidence du CHMP en octobre prochain, afin de pouvoir assurer sa mission sur la stratégie européenne de l'Agence. Il continuera néanmoins à participer à l'activité sur les avis scientifiques au sein de l'EMA.

*Hélène POLLARD rejoint la séance à 13 heures 30.*

Pierre DEMOLIS souhaite évoquer trois dossiers en cancérologie et hématologie.

#### **3.1. Zalmoxis®**

Il s'agit de cellules modifiées utilisées chez des patients à qui l'on propose une greffe haplo-identique : parmi les cellules du donneur, des cellules T sont sélectionnées et modifiées génétiquement avec l'introduction d'un gène traceur et d'un gène suicide d'herpès virus qui fait que la lignée cellulaire est sensible au ganciclovir, qui peut tuer ces cellules. L'astuce, assez brillante, consiste à administrer au patient une greffe efficace, qui peut néanmoins être stoppée rapidement si cela était nécessaire. L'objectif de ce médicament est de permettre une meilleure restauration de la capacité immunitaire et un arrêt possible des réactions du greffon contre l'hôte.

Dans ce dossier, un essai non contrôlé était conçu comme un essai exploratoire et devait se terminer par un essai comparatif randomisé classique. Cet essai exploratoire a été soumis pour demande d'AMM conditionnelle à confirmer avec les essais comparatifs, car le laboratoire était confiant sur le fait que les résultats étaient déjà indicateurs d'un rapport bénéfice/risque positif de façon indiscutable.

Le dossier a été essentiellement instruit au niveau du CAT (*Committee for Advanced Therapies*) à l'EMA, qui devait se prononcer sur le rapport bénéfice/risque.

Dans ce dossier, une trentaine de patients a fait l'objet d'un suivi sur la survie globale, la mortalité liée à la transplantation et la survenue d'événements infectieux. L'essai a été difficile à mener et a inclus sur de nombreuses années. Le contrôle avec un comparateur historique peut être discutable, car il change de validité au fur et à mesure que l'essai se développe, les pratiques entourant la transplantation pouvant avoir changé.

Un second problème tenait à un effet non significatif en termes de survie globale, pourtant le critère principal de jugement. Les sous-analyses et les corrections en sélectionnant mieux les groupes contrôles permettaient une légère amélioration des résultats. Toutefois, en termes de succès de la greffe, on observait une tendance négative en défaveur du produit, qui n'était cependant pas significative. On observait en revanche une diminution de la mortalité liée à la transplantation. Dans cette petite série, les réactions du greffon contre l'hôte n'ont pas été suffisamment nombreuses pour qu'il soit possible d'en tirer des conclusions. Seules deux ont été constatées dans le groupe contrôle, mais aucun effet spectaculaire n'a été constaté dans cet essai de petite taille.

Le CHMP a suivi les recommandations du CAT et s'est prononcé en faveur d'une AMM conditionnelle pour Zalmoxis.

Marc BARDOU demande quelle était la différence en termes de survie, même si elle n'était pas significative.

Pierre DEMOLIS précise que cette différence était de l'ordre de deux/trois mois. Le véritable intérêt de ce produit était la possibilité d'arrêter la GVH. Il faudrait toutefois des essais de taille beaucoup plus importante pour prouver l'intérêt du produit.

Marc BARDOU observe que, puisque l'événement est extrêmement rare, le bénéfice en termes de santé publique est relativement faible. Or il semble prévu de proposer Zalmoxis® à tous les patients.

Pierre DEMOLIS le confirme étant donné que ce produit ne présente pas de problème majeur de sécurité. Il aurait été favorable si l'objectif avait été de transformer une greffe à risque de GVH se passant mal en une greffe à risque de GVH se terminant bien.

Nicolas ALBIN demande si Zalmoxis® est très différent du Strimvelis®, évoqué dans les retours du CHMP en avril 2016.

Pierre DEMOLIS n'est pas en mesure de lui répondre sur l'aspect de la modification génétique des cellules.

Albert TRINH-DUC demande si les réserves de Pierre DEMOLIS tiennent au produit ou au dispositif même de l'AMM conditionnelle.

Pierre DEMOLIS a peu de réserves sur le dispositif. Sur ce produit, il existe quatre conditions, dont une pathologie grave débilitante, un besoin médical non couvert, une positivité du rapport bénéfice/risque d'ores et déjà démontrée – ce que conteste Pierre DEMOLIS. Il ajoute que les conditions de l'AMM conditionnelle sont en train de changer. Le CHMP est ainsi presque parvenu à convaincre la Commission européenne de donner des AMM conditionnelles en expliquant que les conditions dans lesquelles on considère le rapport bénéfice/risque positif peuvent être moins strictes qu'habituellement. Il a été également décidé d'introduire un conditionnel dans les variations.

### 3.2. Arzerra®

Pierre DEMOLIS indique qu'Arzerra® (ofatumumab) est un médicament autorisé depuis 2010 dans le traitement des patients atteints de leucémie lymphoïde chronique (LLC) réfractaires à la fludarabine et à l'alemtuzumab. Le laboratoire a déposé une demande d'extension d'indication dans le traitement de maintenance pour prolonger la période libre de maladie pour les patients atteints de LLC à haut risque de récurrence.

Le traitement de maintenance en oncologie consiste à traiter un patient avec une chimiothérapie dure, rapidement arrêtée du fait de la toxicité du traitement, avec éventuelle récurrence et l'initiation d'un nouveau traitement. La meilleure tolérance des nouveaux produits disponibles a permis de prolonger les traitements. Il existe ensuite deux sortes de maintenance : celle qui maintient le traitement donné en traitement d'attaque et la switch-maintenance, utilisant un autre traitement.

Ce dossier a été proposé avec comme preuve d'efficacité le retard de la récurrence suivante (PFS 1). Dès les premières évaluations, pour les traitements de maintenance le CHMP a exigé la preuve que le produit retardait également la récurrence suivante (PFS 2). Si l'espérance de vie peut rester la même, le fait de passer plus de temps sans traitement est positif. Or il est ici question de retarder la mise sous traitement suivante au prix d'un autre traitement à prendre. La qualité de vie est un sujet très important.

Les études conduites par le laboratoire sur Arzerra® ont démontré un effet spectaculaire sur la *progression-free survival* (PFS), qui devait néanmoins être confirmé par la PFS2. Or le laboratoire n'a pas suivi la PFS 2, car les patients étaient sortis de l'essai lorsqu'ils ont pris le traitement suivant, c'est-à-dire progressé dans la maladie. Or, dans cette maladie, la mise sous traitement n'est pas forcément contemporaine de la progression : il existait une déconnexion entre les diagnostics de récurrence et les dates de mise sous traitement. En conséquence, le laboratoire a décidé de mener une sous-analyse chez les patients à haut risque de récurrence, confirmant un effet spectaculaire en PFS, sans pouvoir confirmer un effet en PFS 2. Quant aux données de survie globale, elles étaient immatures et ne permettaient pas de conclure. Enfin, l'évaluation des progressions réalisées par de l'imagerie, des cliniciens et un groupe d'experts montre des résultats très différents, avec un bénéfice en PFS d'une ampleur toujours différente.

Le CHMP a voté en majorité en défaveur de l'indication. Compte tenu du manque de données sur l'efficacité et l'amélioration de la qualité de vie et de la toxicité d'Arzerra, le CHMP a rendu un avis défavorable à l'extension d'indication d'Arzerra (ofatumumab) dans le traitement des patients atteints de LLC à haut risque de récurrence.

### 3.3. Ninlaro®

Pierre DEMOLIS indique que ce médicament, proposé dans le myélome multiple réfractaire après une première ligne, s'est vu refuser son AMM en avril 2016. Le laboratoire avait déposé un avis scientifique et proposé un plan de développement dans un essai en double aveugle *versus* contrôle actif, avec la survie

comme critère principal de jugement et la PFS en deuxième critère. Le seul blocage dans cet avis scientifique tenait au fait que le laboratoire souhaitait mener une analyse intermédiaire de mortalité sur 60 % des 1 000 patients inclus dans l'essai (soit sur 600 patients décédés), et une analyse intermédiaire à 60 % de ces 600 patients (soit 360 patients décédés), ce qui n'est pas acceptable. Une analyse intermédiaire immature, qui arrête un essai, ne se justifie que s'il n'est pas éthique de poursuivre l'essai. En outre, les 360 premiers patients décédés représentent une population très particulière, ce sont les plus sévèrement atteints et qui présentent le moins bon pronostic. Très souvent, l'effet est le plus prononcé quand la maladie est la plus sévère. Le laboratoire n'avait prévu de conduire une nouvelle analyse qu'après réponse aux questions posées en premier cycle. Les données un peu plus matures alors apportées n'étaient plus statistiquement significatives. Le laboratoire a essayé de se défendre en reconnaissant que Ninlaro® fonctionnait le mieux chez les patients les plus graves, le résultat étant « dilué » chez les patients les moins graves, et a demandé une indication restreinte chez les patients les plus graves. Toutefois, la robustesse des résultats n'était pas suffisante. Le CHMP a donc rendu une opinion négative.

Michel BLOUR demande si la FDA a déjà autorisé une indication sur ce dossier.

Pierre DEMOLIS indique que la FDA ne raisonne pas de la même manière que l'EMA. Il précise que l'Europe refuse la notion de critère intermédiaire de jugement, sauf s'il est démontré comme étant totalement prédictif du destin final du patient. Tout ce qui est accepté comme indicateur d'un bénéfice peut être inclus dans une balance bénéfice/risque et évoqué auprès du patient pour illustrer les raisons pour lesquelles il est traité ou pas. Les Etats-Unis acceptent quant à eux de travailler sur du « présumé positif » et des critères de jugement intermédiaire, notamment la PFS, qui peut être considérée comme annonciatrice d'un bénéfice en survie globale pour les Américains.

Driss BERDAI signale que les experts américains évoluent dans leur perception de ces critères et se rapprochent des positions européennes, et notamment dans le domaine de la cancérologie.

Pierre DEMOLIS le confirme.

Marc BARDOU précise que les firmes argumentent souvent qu'il n'est pas possible d'obtenir des données en survie globale, car à la moindre progression, le patient passe sous un autre traitement plus efficace.

Pierre DEMOLIS observe que ce sujet est très souvent discuté dans les avis scientifiques. En Europe, le critère principal en cancérologie est la survie globale. Il ne peut cependant pas toujours être pris en compte (survie trop prolongée, décès consécutif à une autre pathologie, etc.). Dans ce cas, un autre critère de jugement peut être utilisé, notamment la PFS, à condition de démontrer qu'elle correspond à un bénéfice clinique et qu'il n'existe pas d'effet négatif sur la survie globale. Le *cross-over* est accepté uniquement lorsqu'il est inéluctable, afin de l'organiser à l'intérieur de l'essai.

Hélène POLLARD se déclare surprise par les propos de Pierre DEMOLIS sur les analyses intermédiaires. En effet, très souvent, dans des essais cliniques, une analyse intermédiaire est prévue lorsqu'une partie des patients aura été incluse. Elle demande si la position du CHMP tient aux conditions très difficiles de l'essai.

Pierre DEMOLIS observe que l'Europe décourage assez fortement, dans ses avis scientifiques, les analyses intermédiaires d'efficacité menées à un niveau de maturité faible. L'industrie s'y tient assez peu cependant, et espère parvenir à faire « craquer le système » en présentant un résultat d'analyse intermédiaire pertinent.

Albert TRINH-DUC remercie Pierre DEMOLIS pour ses retours du CHMP toujours détaillés, pragmatiques et pertinents.

Pierre DEMOLIS se déclare confiant quant à sa succession.

#### **4. Annonce des conflits d'intérêts – pour information**

Marie-Lise MIGUERES souligne qu'aucun conflit d'intérêts majeur n'a été identifié à pour les dossiers inscrits à l'ordre du jour de cette réunion.

*La séance est suspendue de 14 heures 10 à 14 heures 15.*

## 5. Dossiers thématiques

### 5.1. Demande d'autorisation temporaire d'utilisation de cohorte (ATUc) de Venclyxto (venetoclax) – Pour avis

Marc MARTIN précise que le venetoclax, indiqué dans le traitement des patients adultes atteints d'une leucémie lymphoïde chronique (LLC) présentant une délétion 17p ou une mutation TP53, est un inhibiteur de Bcl-2 (B-cell lymphoma 2), protéine surexprimée dans la LLC. Il s'ajoute aux autres inhibiteurs autorisés récemment.

La LLC est une hémopathie maligne caractérisée par une accumulation de lymphocytes B matures devenus anormaux dans la moelle osseuse et le sang, avec des adénopathies, splénomégalie, hépatomégalie, évoluant parfois en syndrome de Richter (lymphome de haut grade agressif).

Jusqu'à récemment, la prise en charge thérapeutique de la LLC reposait sur une chimiothérapie intensive pour les patients qui pouvaient la recevoir, avec des alkylants ou des analogues de la purine, associés à un anti-CD20, ou sur une chimiothérapie classique, moins agressive, avec chlorambucil. Pour les patients en rechute, le traitement est la bendamustine associée au rituximab. Dernièrement, de nombreux anti-CD20 sont venus s'ajouter à l'arsenal disponible (ofatumumab et obinutuzumab). Depuis deux à trois ans, il existe deux thérapies ciblées, inhibiteurs de kinases, idélalisib et ibrutinib qui ont fait l'objet d'ATU de cohorte.

La LLC est une hémopathie assez hétérogène dans son développement clinique, et dont le pronostic dépend beaucoup de la cytogénétique, et notamment de la présence de la délétion 17p ou d'une mutation TP53, présentant un pronostic défavorable, avec une survie globale plutôt réduite (2 à 5 ans pour les patients présentant une délétion 17p et 5 à 10 ans pour les patients ne présentant pas cette mutation).

Des alternatives thérapeutiques sont arrivées en 2014 pour ces patients chez qui l'efficacité des alkylants est moindre. Ibrutinib est indiqué dans la LLC *de novo*, pour les patients présentant des comorbidités et n'étant pas éligibles à des chimiothérapies intensives. Concernant idélalisib, un arbitrage est en cours en raison d'analyses sur un ensemble d'essais cliniques réalisés en première ligne et qui ont montré une possible perte de chance pour des patients, du fait d'un taux d'infections assez élevé. De ce fait, l'utilisation d'idélalisib en première ligne est pour l'heure suspendue, sauf pour les patients ayant déjà débuté le traitement, notamment ceux qui ont une délétion 17p.

Quatre essais cliniques sont actuellement menés en France dans la LLC, sur d'assez nombreux sites, et portant sur différentes associations de molécules.

Un essai clinique de phase IIIb est en cours d'évaluation à l'ANSM, il s'adresse à des patients en rechute réfractaire, qu'ils présentent ou non une délétion 17p.

L'ANSM a reçu 13 demandes d'ATU nominatives, pour des patients en rechute réfractaire qui présentent ou pas une délétion 17p, en a délivré 6 à mi-juin. L'ANSM reçoit 5 à 10 demandes d'ATU nominatives par mois.

Une AMM a été octroyée en avril 2016 aux Etats-Unis pour la LLC, notamment pour la délétion 17p, chez les patients ayant déjà reçu au moins une ligne de traitement. Une demande d'AMM en cours d'instruction au niveau européen a déjà fait l'objet d'un premier tour en mars. L'évaluation des rapporteurs et co-rapporteurs a été communiquée. L'instruction devrait passer au CHMP de juillet. Il n'est pour l'heure pas possible de savoir si une opinion sera formulée dès le CHMP de juillet.

Marc MARTIN présente les données cliniques supportant l'AMM : un essai pivot de phase II soutenant l'AMM et incluant une centaine de patients présentant une délétion 17p, et trois essais supportifs, dont un s'adresse à des patients en rechute réfractaire après échec d'un inhibiteur du BCR.

*Les résultats n'ayant pas encore été publiés, les résultats de l'étude n'apparaissent pas dans le compte-rendu.*

Un protocole a été proposé pour encadrer les ATU nominatives, avec une obligation d'hospitalisation au cours des 24 heures suivant la première dose et un certain nombre d'autres mesures à prendre pour prévenir le syndrome de lyse tumorale (SLT).

Michel BIOUR s'étonne qu'il ne soit pas question d'une dose recommandée chez les patients ayant une insuffisance hépatique sévère. Il indique que ce n'est pas la bilirubinémie qui détermine une insuffisance hépatique sévère, il paraît nécessaire de changer le critère.

Marc MARTIN indique qu'il n'y a pas de dose recommandée pour les patients présentant une insuffisance hépatique, le seul critère est en effet un taux de bilirubine supérieur à 3.

Marc BARDOU demande ce qui est prévu en termes de dosage pour les patients ayant un taux de bilirubine supérieur à 3. Il ajoute que la question est la même pour l'insuffisance rénale aiguë. Il souhaite savoir si ce taux constitue une contre-indication au traitement.

Marc MARTIN indique qu'il s'agit de mesures de précautions, dans la mesure où il n'existe pas de données sur les patients présentant une insuffisance rénale aiguë.

Marc BARDOU observe qu'il ne faut pas confondre la sévérité de l'insuffisance rénale et son caractère aigu ou chronique. Ainsi, chez les patients ayant une clairance de la créatinine inférieure à 88 ml/min, il est question d'une prophylaxie plus intensive. Marc BARDOU demande des précisions sur ce point.

Michel BIOUR suggère de mentionner « Pas de dose recommandée chez les patients porteurs d'une cirrhose » plutôt que d'évoquer un taux de bilirubine supérieur à 3.

Marc MARTIN indique que le Groupe de travail des médicaments en oncologie et hématologie (GTOH) a surtout discuté de la population à laquelle ce produit était adressé, notamment pour les patients n'ayant pas de délétion 17p. L'AMM s'adresse en effet aux patients présentant une délétion 17p, population majoritaire des essais. Or il existe des alternatives thérapeutiques pour la majorité de ces patients. Il faut donc réfléchir à un accès pour les patients en rechute réfractaire après un inhibiteur du BCR et ayant une délétion 17p. Il convient de se demander s'il faut inclure des patients n'ayant pas de délétion 17p, pour lesquels la stratégie thérapeutique sera différente, car ils auront accès aux chimiothérapies intensives, contrairement aux patients del17p, avant d'être éventuellement réfractaires ou intolérants aux inhibiteurs du BCR. Il existe donc deux stratégies thérapeutiques pour ces deux populations différentes. Le GTOH, soucieux de ne pas donner accès à ce produit sans être sûr que les patients aient bénéficié de toutes les alternatives thérapeutiques, a donc octroyé un avis favorable le 1<sup>er</sup> juillet 2016 sur le libellé d'ATUc suivant : « *Traitement des patients adultes atteints d'une LLC en échec/intolérants après traitement par ibrutinib et idécalisib* » (que les patients soient ou non del17p).

La demande d'AMM ne prévoyant pas d'inclure des patients non del17p, après discussion avec deux hématologues, il a été proposé de prévoir deux libellés différents :

- « *Traitement des patients adultes atteints d'une leucémie LLC avec délétion 17p ou mutation TP53 en échec/intolérants après traitement par au moins un inhibiteur du BCR* »
- « *Traitement des patients adultes atteints d'une LLC sans délétion 17 p ou mutation TP53, après un traitement de référence, et en échec/intolérants à un traitement par inhibiteur du BCR* »

Marc MARTIN demande si la Commission est favorable au choix des critères retenus par le GTOH en vue d'accepter cette ATU de cohorte.

Marc BARDOU demande si les données ont été actualisées depuis novembre 2015.

Marc MARTIN indique que ces données fournies dans le cadre de l'AMM ont été reçues très récemment. Elles ne remettaient pas en question le sujet.

Marc BARDOU demande si dans l'étude M14-032, les résultats ont été examinés en fonction du statut de la délétion/mutation.

Marc MARTIN indique qu'il n'y a pas eu de distinction entre patients présentant la délétion 17p ou non.

Marc BARDOU le regrette, bien qu'il soit difficile d'établir des statistiques, le nombre de patients étant faible.

Sur l'étude de phase III non contrôlée, il constate qu'il existe deux façons d'évaluer la réponse : sur le taux de rémission complète ou sur le taux de rémission partielle. Or il y a deux fois plus de réponses complètes en fonction du type d'évaluation. Il demande quel type d'évaluation croire et sur quoi se baser pour évaluer le taux de réponse.

Nicolas ALBIN indique que les patients atteints de LLC ne sont pas toujours traités, les critères de traitement sont l'existence d'une cytopénie et d'un syndrome tumoral compressif. Dans cette maladie, il faut distinguer les patients présentant ou non un bon état général. Pour ceux qui ne présentent pas un bon état général, il est possible de prescrire des anti-CD20. Il ajoute que les traitements sont segmentés en fonction de l'état général du patient mais aussi de la présence de la délétion 17p. Il se dit gêné que l'étude-pivot inclue des patients majoritairement déjà traités.

Il existe un besoin thérapeutique pour les patients présentant une délétion 17p. Le médicament aurait donc sa place, mais serait proposé après les médicaments habituellement donnés (idélalisib ou ibrutinib). Or Nicolas ALBIN signale une alerte de l'EMA sur idélalisib en traitement de première ligne.

Pour les patients qui ne présentent pas de délétion 17p, il existe déjà un arsenal thérapeutique assez important (chimiothérapie, idélalisib ou ibrutinib, etc.).

Michel BIOUR s'interroge sur les syndromes de Richter observés chez 10 % des patients.

Nicolas ALBIN observe que ce pourcentage est important. Il précise que le syndrome est une transformation de la LLC en un lymphome de haut grade agressif. C'est habituellement un événement assez rare. Ce chiffre l'interpelle également.

Marc MARTIN observe que le GTOH a mentionné ce point comme l'un des risques à surveiller.

Driss BERDAI demande si la mutation P53 est un critère discriminant en termes de réponse.

Nicolas ALBIN indique que la présence de ces délétions est un critère de mauvais pronostic et de moindre réponse aux traitements classiques. La population concernée doit être traitée différemment.

Marc MARTIN précise qu'il n'y a pas de données disponibles sur ce point à ce jour. Un essai de phase III incluant des patients présentant ou pas la délétion 17p va probablement débiter. Il lui semble que dans un des essais la moitié des patients avait une délétion 17p.

Jacques JOURDAN signale que, dans le rapport d'experts, un point établit l'hypothèse que certains patients étaient dans un premier temps traités sans mutation et sans délétion, puis ont rechuté avec mutation et délétion. Selon, lui, le libellé proposé est clair avec la nécessité de renseigner ce point. Concernant le syndrome de Richter, une autre hypothèse évoque un nombre plus important de syndromes chez les patients présentant la délétion 17p ou la mutation P53.

Nicolas ALBIN indique que les chimiothérapies classiques ne fonctionnent pas chez les patients del17p. Dans la pratique, il est difficile de déterminer si idélalisib et ibrutinib sont mieux que les autres traitements. Aussi le positionnement après idélalisib ou ibrutinib lui semble-t-il logique pour la délétion 17p, d'autant plus que l'ATUc est conditionnée par l'absence d'alternatives thérapeutiques. Il rappelle qu'actuellement, selon les recommandations, idélalisib ne peut être utilisé en première ligne.

Marc MARTIN observe que, si les patients ont reçu idélalisib récemment, c'est probablement en deuxième ou en troisième ligne de traitement. Pour l'heure, les demandes d'ATU reçues concernent des patients qui ont été multitraités avec au moins cinq lignes de traitement.

Hélène POLLARD souhaitait justement connaître le traitement passé et le devenir des patients pour lesquels une ATU nominative avait été octroyée.

Marc MARTIN indique que le suivi sera mieux organisé une fois le protocole mis en place. Les ATU nominatives ont été accordées chez les patients qui ont reçu 4 à 6 lignes de traitement. L'information sur la présence de la délétion 17p n'est pas toujours disponible et n'a pas conditionnée l'octroi de l'ATU.

Marc BARDOU demande quelle est la nuance entre les deux paragraphes de proposition de libellé et demande des précisions sur la notion de « traitement de référence ».

Nicolas ALBIN indique que les prescripteurs souhaiteront proposer le venetoclax juste après idélalisib ou ibrutinib à un patient ayant une délétion 17p. Les patients qui ne présentent pas cette délétion 17p peuvent bénéficier des chimiothérapies classiques en complément d'ibrutinib et idélalisib.

Marc BARDOU observe qu'à la fin, ne sont retenus que des patients en échec ou intolérants à un traitement par un inhibiteur du BCR.

Nicolas ALBIN précise que le « traitement de référence » visé est une association de chimiothérapies.

Marc BARDOU demande s'il arrive qu'on inverse la séquence chez les patients sans mutation/délétion ou si le point d'entrée reste l'échec ou l'intolérance à un inhibiteur du BCR.

Nicolas ALBIN confirme que le point d'entrée est l'échec ou l'intolérance à un inhibiteur du BCR.

Un évaluateur de l'ANSM précise les indications des produits. Les indications d'ibrutinib ont été modifiées fin mai 2016 : il est indiqué pour le traitement en monothérapie des patients adultes atteints de LLC non précédemment traitée et pour les patients adultes atteints d'une LLC ayant reçu au moins un traitement antérieur.

Marc MARTIN précise que les indications sont de plus en plus simplifiées et que des subtilités figurent dans le paragraphe 5.1 du RCP qui décrit la population de patients concernée par cette indication et leur profil. Il est possible de traiter des patients qui ne sont pas atteints de la délétion 17p en première ligne avec ibrutinib. L'essai clinique a été mené *versus* chlorambucil, pour des patients ayant des comorbidités et n'étant pas éligibles aux chimiothérapies intensives.

Nicolas ALBIN revient sur l'importance de l'état général des patients. Il observe que ces patients ayant des comorbidités et un mauvais état général supportent la chimiothérapie, mais pas la RFC (rituximab, fludarabine et cyclophosphamide). Cette notion devrait peut être intégrée dans l'ATU de cohorte.

Driss BERDAI observe que la formulation proposée présente l'avantage d'être explicite.

Albert TRINH-DUC demande des précisions sur les différences observées sur les résultats de rémission complète en fonction de l'évaluateur dans l'étude-pivot. Dans cette cohorte, certains patients ne sont pas traités du fait de critères de gravité relativement limités. Albert TRINH-DUC demande quels sont les patients qui ont bénéficié d'une amélioration dans l'étude-pivot.

Marc BARDOU s'interroge sur la précision du taux de 21 % d'absence de réponses dans la revue centralisée, alors que l'information n'est pas apportée pour l'étude-pivot.

Albert TRINH-DUC observe que, pour définir les populations cibles qui pourraient bénéficier de ce traitement, il est nécessaire d'avoir au moins une présomption d'efficacité et que les risques ne paraissent pas négligeables.

Nicolas ALBIN convient qu'il existe une hétérogénéité dans la façon dont les critères d'évaluation ont été remplis. L'étude a été conduite chez des patients avec une délétion 17p, qui ne répondent pas bien à la chimiothérapie et aux protocoles classiques. Le taux de réponse aux alentours de 79 % est impressionnant.

Albert TRINH-DUC souhaite avoir des informations sur ces patients qui, normalement, n'auraient pas été traités, et qui ne sont pas les patients avec comorbidités et signes de gravité.

Nicolas ALBIN précise qu'il s'agit de patients en rechute. Les patients qui viennent d'être diagnostiqués ne sont pas traités. Il est plus interpelant de ne pas traiter des patients qui ont déjà été traités et qui évoluent.

Albert TRINH-DUC constate toutefois une tendance à vouloir présenter le venetoclax aux patients en impasse en termes de proposition thérapeutique, et demande si ce sont ceux qui peuvent attendre le plus de bénéfices.

Marc MARTIN précise que seuls 18 patients étaient en échec des inhibiteurs du BCR (ORR de 61 % avec deux rémissions complètes et 2 rémissions partielles). Ces données permettent d'avoir une vision globale des données disponibles. L'évaluation porte sur une très petite proportion de patients de cette analyse.

Marc BARDOU confirme que, sur l'étude 14-032, plus de la moitié des patients avaient reçu plus de 5 lignes de traitement. Il ajoute que même si l'analyse qui n'est pas spécifiée, dans la sous-analyse des patients avec la délétion 17p, le taux de réponse est le même que dans l'étude de phase II, ce qui apporte une consistance aux résultats.

Hélène POLLARD comprend que le premier libellé (traitement d'un patient atteint avec délétion ou mutation en échec ou intolérant aux inhibiteurs du BCR) correspond à la demande d'AMM. Or il ne faudrait pas raisonner sur l'essai pivot mené pour l'obtention de l'AMM, car il n'incluait que 18 patients.

Marc MARTIN précise que cet essai pivot concernait des patients présentant une délétion 17p ou une mutation P53 qui avaient été traités ou non par des inhibiteurs du BCR. Seuls 18 avaient été traités par des inhibiteurs du BCR. Par ailleurs, une autre étude concerne spécifiquement des patients ayant été traités par des inhibiteurs du BCR. La proposition de libellé concerne des patients en échec ou intolérants après au moins un inhibiteur du BCR, et ne concerne donc pas la totalité de la population del17p, dont la grande majorité a des alternatives thérapeutiques, telles qu'ibrutinib et idelalisib.

Hélène POLLARD observe qu'il faut donc revoir différents points dans la notice d'information des patients, trop longue, trop laconique et insuffisamment développée sur le mode d'action de la molécule. Il faut également expliquer le parcours médical et insister sur les précautions d'administration et d'utilisation de ces molécules. Elle indique qu'il est utile d'intégrer un glossaire dans les notes d'information destinées au patient.

Marc BARDOU partage totalement ce point de vue. Il s'interroge sur le type d'informations à placer dans la notice, car il reste difficile d'expliquer les mécanismes biologiques.

Nicolas ALBIN observe que les soignants n'utilisent pas ces notices mais tiennent à la disposition des patients des notes d'information de deux pages, avec pictogrammes, disponibles via les OMEDIT. Certaines sont également destinées aux médecins généralistes qui ont à prendre en charge les effets secondaires.

Isma AZIBI déplore l'absence de données ou des données partielles sur la pharmacodynamique et la pharmacocinétique dans le dossier. Elle remarque par ailleurs que dans la DCI, le nom du laboratoire est quasi systématiquement associé au nom de la molécule, ce qui n'est pas habituel et complique la lecture.

*Fin de la discussion. Marc Martin, Lotfi Boudali et les évaluateurs de l'ANSM quittent la séance pour la délibération et le vote.*

Albert TRINH-DUC demande pourquoi le venetoclax est également proposé aux patients n'ayant pas de délétion 17p.

Nicolas ALBIN observe qu'il est question de patients réfractaires à toutes les thérapeutiques, n'ayant plus d'alternatives.

Albert TRINH-DUC observe que la sécurité doit être acceptable.

Hélène POLLARD s'enquiert de la qualité de vie de ces patients.

Nicolas ALBIN lui répond que les données de qualité de vie n'ont pas été fournies. En pratique, un patient atteint d'une LLC peut conserver un très bon état général, mais il est difficile de ne pas lui proposer un traitement spécifique.

Hélène POLLARD se déclare surprise qu'aucun questionnaire de qualité de vie n'accompagne les essais cliniques.

Michel BLOUR estime préférable de mener une étude spécifique sur la qualité de vie.

Marc BARDOU rappelle que plus de la moitié des patients ont déjà reçu 5 lignes de traitement et qu'il ne reste plus d'alternative à leur proposer. Il ajoute qu'il aurait préféré avoir à disposition des données plus étayées sur ce dossier.

*La Commission, après en avoir délibéré, est favorable par 8 voix pour, 1 voix contre et 2 abstentions à la mise à disposition de Venclyxto (venetoclax) 10 mg, 50 mg et 100 mg comprimés pelliculés, dans le cadre d'une ATU de cohorte dans :*

- *le traitement des patients adultes atteints d'une leucémie lymphoïde chronique avec del17p ou mutation P53 en échec/intolérants après traitement par au moins un inhibiteur du BCR ;*
- *le traitement des patients adultes atteints d'une leucémie lymphoïde chronique sans del17p ou mutation P53 après un traitement de référence et en échec ou intolérant à un traitement par un inhibiteur du BCR.*

*Pour : Nicolas ALBIN, Marie-Alix ALIX, Serge ANE, Isma AZIBI, Driss BERDAI, Michel BLOUR, Raphaël FAVORY, Jacques JOURDAN*

*Contre : Albert TRINH-DUC*

*Abstentions : Marc BARDOU, Hélène POLLARD*

## **5.2. Demande d'autorisation temporaire d'utilisation de cohorte (ATUc) de Cabometyx (Cabozantinib)**

Vincent GAZIN présente la demande d'ATU de cohorte déposée le 31 mai 2016 par les laboratoires IPSEN. Il précise que des questions mineures concernant la qualité sont encore en cours d'investigation.

Le cabozantinib est un inhibiteur de plusieurs tyrosines kinases impliquées dans différents processus tumoraux, notamment l'angiogenèse tumorale. Cette molécule cible les récepteurs VEGF, MET (récepteur du facteur de croissance hépatocytaire de nature protéique et d'autres récepteurs, ce qui explique les effets multiples de cette molécule.

Les mécanismes d'action de la molécule ciblent les vaisseaux endothéliaux mais aussi les tumeurs via l'inhibition d'autres tyrosines kinases.

Le site de production est situé au Canada. Le cabozantinib se présente sous trois formes galéniques en fonction du dosage.

La demande d'ATU de cohorte a été déposée dans l'indication du traitement des « patients adultes atteints d'un carcinome à cellules rénales de stade avancé en progression en deuxième ligne ou au-delà », c'est-à-dire traités antérieurement par au moins un inhibiteur de la tyrosine kinase ciblée VEGF et une autre ligne de traitement, sauf pour les patients chez lesquels aucune alternative thérapeutique n'est adaptée aux besoins cliniques (2<sup>e</sup> ligne).

Le cancer du rein représente 2 à 3 % des cancers de l'adulte, avec une incidence estimée à 11 000 nouveaux cas par an. Les facteurs de risque sont l'âge et le tabagisme. Il est la neuvième cause de décès par cancer. La fréquence des patients diagnostiqués d'emblée avec un carcinome rénal localement avancé métastatique varie entre 15 et 50 %. Le pronostic varie de façon importante, selon le grade tumoral, le stade de la maladie et l'existence de métastases à distance.

Les modalités actuelles de traitement du cancer du rein reposent sur les recommandations de la *European Association of Urology* de juin 2016, qui prévoient, pour le cancer du rein avancé, une première ligne composée en général de pazopanib et très souvent sunitinib, et en deuxième ligne, cinq produits (nivolumab, axitinib, afinitor, sorafenib et cabozantinib, bien qu'il n'ait pas encore d'AMM). En troisième ligne, les mêmes molécules sont proposées.

Vincent GAZIN rappelle les alternatives thérapeutiques actuellement disponibles :

- Afinitor® (évérolimus) est indiqué dans le cancer du rein après une première ligne anti-angiogénique. Les données supportives étaient issues d'une étude de phase III *versus* placebo. Le critère principal était la survie sans progression avec un résultat statistiquement significatif de 4,9 mois de médiane de survie sans progression contre 1,9 mois avec le placebo. Aucune différence n'avait été constatée entre les bras pour l'OS, critère secondaire.

- Inlyta® (axitinib) est également indiqué en deuxième ligne dans le cancer du rein, après échec d'un traitement antérieur par sunitinib ou cytokinine. Les résultats étaient basés sur une étude de phase III opposant axitinib et sorafenib. Le critère principal était la survie sans progression, avec une médiane de 6,6 mois avec axitinib et 4,7 mois avec sorafenib. La survie globale atteignait 20,1 mois avec axitinib, contre 19,2 mois avec sorafenib mais n'est pas significatif.
- Nexavar® (sorafenib) est indiqué après échec d'un traitement préalable à base d'interféron alfa ou d'interleukine 2. Les données supportives étaient issues d'une étude de phase III. La survie sans progression médiane était de 5,6 mois, contre 2,8 mois avec un placebo. Le critère de survie globale n'avait été obtenu qu'au cours d'une analyse intermédiaire et n'est pas exploitable.
- Opdivo® (nivolumab) est indiqué également en deuxième ligne. Les données supportives étaient issues d'une étude de phase III *versus* évérolimus. La médiane de survie globale était de 25 mois, contre 19,6 mois pour évérolimus. Le critère secondaire de survie sans progression était de 4,6 mois contre 4,4 mois avec évérolimus.

Une demande d'AMM a été déposée le 23 décembre 2015 pour le cabozantinib, la notification pourrait ainsi intervenir dès septembre 2016.

Le médicament est autorisé aux Etats-Unis depuis le 25 avril 2016 dans l'indication du traitement du cancer du rein avancé après thérapie anti-angiogénique.

Le laboratoire n'a pas prévu d'essai clinique de mise à disposition de traitement. Il n'y a pas d'essai clinique en cours dans l'indication du cancer du rein. L'ANSM a reçu deux demandes d'ATU nominatives ces derniers jours, aujourd'hui en cours d'instruction, en troisième et en sixième ligne de traitement du cancer du rein avancé.

Le laboratoire a fourni des données en support à la demande d'ATU de cohorte, avec une étude de phase III intitulée METEOR, qui a fait l'objet d'une publication dans le *Lancet* le 5 juin 2016, sur des patients présentant un carcinome rénal ayant progressé après une première ligne de traitement par inhibiteur de la tyrosine kinase. Le critère d'évaluation principal était la survie sans progression. Les critères principaux d'inclusion étaient l'âge (plus de 18 ans), le carcinome rénal avancé ou métastatique, après un inhibiteur ciblé VEGFR. Etait exclu tout traitement antérieur par un inhibiteur de mTOR (évérolimus ou cabozantinib lors d'un essai clinique) ou tout antécédent de maladie cliniquement significative.

Les caractéristiques démographiques et les caractéristiques d'inclusion étaient similaires dans les groupes cabozantinib et évérolimus. La majorité des patients étaient des hommes, de 62 ans d'âge moyen. 71 % avaient reçu antérieurement un seul traitement par TKI angiogénique, dont 41 % ont reçu Sutent® (sunitinib).

29 %, soit 95 patients du groupe des patients traités par cabozantinib et 99 patients du groupe évérolimus, recevaient une troisième ligne de traitement ou plus. Les produits utilisés dans les lignes antérieures de traitement chez les patients sont les suivants : la majorité a été traitée avec le sunitinib, pazopanib, axitinib, sorafenib, Avastin® (bévasizumab), interleukine 2, interféron alpha et nivolumab.

La médiane de survie sans progression est de 7,4 mois avec cabozantinib et 3,9 mois avec évérolimus, soit un gain de plus de 3 mois. La médiane de survie globale est de 21,4 mois avec cabozantinib, contre 16,5 mois avec évérolimus, soit un gain de 5 mois. La courbe Kaplan Meier présentant la survie sans progression et la survie globale, avec une stratification par ligne de traitement, montre une conservation de l'efficacité à la deuxième ligne et au-delà.

Les effets indésirables rapportés dans le profil de sécurité du produit sont les suivants : perforation gastro-intestinale, fistule, événement thromboembolique, hémorragie, complication de blessure, hypertension, syndrome de leuco-encéphalopathie postérieure réversible, diarrhée, syndrome main-pied, protéinurie.

La demande d'ATU de cohorte concerne l'indication de traitement en deuxième ligne du cancer du rein avancé. Compte tenu du calendrier, il est probable que l'AMM soit notifiée assez rapidement : l'ATU de cohorte vise donc surtout à pallier la mise à disposition dans la période entre la notification de l'AMM par la Commission européenne et la mise sur le marché effective.

Il existe aujourd'hui des alternatives thérapeutiques, avec des produits ayant l'AMM dans l'indication du traitement de deuxième ligne du cancer avancé du rein : Afinitor® (évérolimus), Inlyta® (axitinib), Opdivo® (nivolumab), Votrient® (pazopanib), Nexavar® (sorafenib) et Sutent® (sunitinib).

Deux demandes d'ATU nominatives, en troisième et en sixième ligne, sont en cours d'instruction.

Compte tenu de l'existence d'alternatives thérapeutiques dans le traitement de 2<sup>e</sup> ligne du cancer du rein avancé, le Groupe de travail des médicaments en oncologie et hématologie (GTOH) n'a pas retenu l'indication proposée par le laboratoire mais a émis un avis favorable à l'unanimité pour une indication restreinte à la troisième ligne de traitement, avec le libellé suivant : « *traitement des patients adultes atteints d'un carcinome à cellules rénales de stage avancé en progression, traités antérieurement par au moins un inhibiteur de la tyrosine kinase ciblé VEGF et une autre ligne de traitement* ».

Il est demandé à la Commission si elle est favorable :

- 1) à l'utilisation du cabozantinib dans le cadre d'une ATU de cohorte dans l'indication de traitement du cancer du rein avancé de deuxième ligne et au-delà ;  
ou
- 2) à l'utilisation du cabozantinib dans le cadre d'une ATU de cohorte dans l'indication de traitement du cancer avancé de troisième ligne et au-delà tel que le propose le GTOH.

Nicolas ALBIN rappelle que certains médicaments, notamment l'interféron, l'interleukine 2 et Avastin® (bevacizumab), ne sont pratiquement plus utilisés dans le traitement du cancer du rein. Il existe une forte hétérogénéité dans les cancers du rein, certains étant d'évolution foudroyante et d'autres très lente. Il indique qu'en première ligne, 3 médicaments sont disponibles, il s'agit de Torisel® (temsirolimus) réservé aux patients présentant un mauvais pronostic, Sutent® (sunitinib) et Votrient® (pazopanib). Il confirme qu'il existe des alternatives thérapeutiques en deuxième ligne. Il s'étonne de la demande d'ATU de cohorte cabozantinib en deuxième ligne, et de l'absence de demande de RTU pour nivolumab en deuxième ligne.

Vincent GAZIN indique qu'un essai clinique d'accès au traitement est en cours avec nivolumab, avec récemment une augmentation du nombre de patients inclus. Le besoin est ainsi en grande partie couvert par cet essai clinique.

Nicolas ALBIN, en tant que praticien, maintient que le besoin n'est pas couvert et que l'accès aux anti-PD1 est complexe.

Lofti BOUDALI rappelle que dans le dispositif de RTU, il est difficile de permettre une évaluation et une mise à disposition rapide. Le sujet principal est la disponibilité du produit dans une indication précise.

Driss BERDAI ajoute qu'un médicament disponible dans le cadre d'une RTU a déjà une AMM et peut donc être utilisé, alors qu'un médicament sous ATU ne dispose pas d'AMM. Il observe par ailleurs que c'est le rôle des OMEDIT, au travers des contrats de bon usage et de prestation, de relever ce type d'usage pour éventuellement remonter les besoins de RTU.

Nicolas ALBIN remarque que les alternatives thérapeutiques sont moins présentes au-delà de la deuxième ligne de traitement dans le cancer du rein.

Marc BARDOU constate que l'étude a été clairement construite pour répondre aux questions portant sur les traitements au-delà de la deuxième ligne, avec des données supportives convaincantes.

Albert TRINH-DUC indique que dans la mesure où la réglementation autorise cette ATU de cohorte malgré l'existence d'alternatives, sur la base d'un essai qui compare le médicament à un autre traitement de deuxième ligne qui montre une efficacité à tous les niveaux, il semble pertinent de placer cabozantinib dès la deuxième ligne de traitement. Il propose de retenir le libellé de la demande d'AMM et de ne pas être restrictif en n'envisageant qu'un traitement en troisième ligne et au-delà.

Un évaluateur de l'ANSM observe qu'il n'est pas possible de mettre en place une ATU de cohorte pour un médicament si il existe des alternatives thérapeutiques disponibles et appropriées. Dans ce cas, nivolumab a fait la preuve de son efficacité, mais il ne peut être considéré comme une alternative dans la mesure où il n'est pas disponible, son AMM étant trop récente. Il revient à la commission de déterminer si les autres produits

disponibles sont appropriés. Enfin, il est important de se demander s'il existe une perte de chance pour un patient à ne pas être traité en deuxième ligne par cabozantinib.

Albert TRINH-DUC signale que les recommandations de 2016 de l'*European Association of Urology* positionnent les médicaments cités en deuxième ligne de traitement sans les hiérarchiser. Les alternatives existent donc et le dossier n'aurait donc pas à être instruit.

Nicolas ALBIN observe que l'EMA va probablement donner un avis favorable à l'utilisation de ce médicament en deuxième ligne. Dans le cadre d'une ATU, il ne doit pas exister d'alternative thérapeutique. Or, il en existe (sorafenib, axitinib et nivolumab). Il n'est pas possible d'affirmer que cabozantinib est meilleur que sorafenib, axitinib ou nivolumab, car il n'a été comparé qu'à évérolimus. Dans ce contexte, il existe des alternatives thérapeutiques, et cabozantinib n'a pas sa place en deuxième ligne. Il remarque que l'industriel essaie de positionner le médicament le plus tôt possible dans la stratégie, avec une indication la plus large possible.

Vincent GAZIN précise que le dossier est recevable. Il revient aux experts d'évaluer le caractère « approprié » des alternatives thérapeutiques disponibles.

Marc BARDOU ajoute que si on considère que les alternatives thérapeutiques sont équivalentes, cela signifie que le cabozantinib est meilleur que les comparateurs. Dans ce cas, on observe un bénéfice en termes de survie globale dans les études. En revanche, si on considère que l'évérolimus est moins bien que les alternatives (sans prendre en compte le nivolumab qui n'est pas disponible), il faut revoir la demande d'ATUc dans la mesure où le comparateur choisi n'est pas le bon.

Nicolas ALBIN remarque qu'il n'est pas possible de baser ce médicament en deuxième ligne sur la base de comparaisons de plusieurs essais.

Vincent GAZIN convient qu'il n'existe pas d'étude comparative de tous les produits en deuxième ligne. La classification présentée concerne la qualité des données disponibles sur ces molécules. Les études menées sur cabozantinib et nivolumab disposent d'une démonstration qui porte sur la survie globale, alors que les autres molécules ont montré une efficacité sur d'autres critères.

Driss BERDAI ajoute que, dans l'évaluation de l'intérêt clinique, figurent les données d'efficacité et de tolérance. Or dans les résultats de tolérance sur l'étude METEOR, on observe une prévalence d'événements indésirables plus importante avec cabozantinib par rapport à évérolimus. Ce point est également à prendre en compte

Michel BLOUR observe que le profil de tolérance de ces produits est meilleur que celui des mTOR. Les problèmes avec ces produits sont principalement l'hypertension et le syndrome main-pied.

Nicolas ALBIN constate que le ressenti est qu'il est probable que cabozantinib et nivolumab se placent au-dessus des alternatives.

Albert TRINH-DUC observe qu'il existe des données plus solides et des recommandations européennes actualisées, avec une réelle présomption d'efficacité. Tous ces éléments sont forts et présents, il serait regrettable de proposer cabozantinib en troisième ligne.

Vincent GAZIN observe que, dans le cadre d'une demande d'ATU, le critère de l'alternative thérapeutique doit être mis au même plan que celui de l'efficacité. La question est d'accélérer la mise à disposition parce qu'il existe un besoin médical non couvert ou parce que les résultats annoncent une meilleure efficacité dans le traitement du cancer du rein.

Marc BARDOU observe qu'il est question de cinq mois de survie globale supplémentaires par rapport à évérolimus. Il interroge Nicolas Albin pour savoir si, en attendant d'avoir accès au nivolumab, il ne préférerait pas avoir accès à cabozantinib plutôt qu'à évérolimus.

Nicolas ALBIN l'admet.

L'évaluateur de l'ANSM observe qu'il est uniquement démontré qu'évérolimus est moins efficace que cabozantinib, mais que cabozantinib n'a été comparé avec aucun autre produit.

Marc BARDOU propose que l'ATU de cohorte mentionne le fait qu'évérolimus ne fait plus partie des traitements de deuxième ligne.

Albert TRINH-DUC observe que, dans les recommandations européennes de juin 2016, cabozantinib a été positionné au même niveau que nivolumab en termes d'efficacité sur la survie globale, car il existe probablement un effet sur la survie en progression.

Vincent GAZIN confirme que la dichotomie dans la classification repose sur la disponibilité de résultats sur la survie globale. Il indique néanmoins qu'il n'y aura pas d'autre étude comparative.

Michel BIOUS observe que les alternatives thérapeutiques ne sont pas adaptées, car elles ne permettent pas de gain sur la survie globale, mais seulement sur la survie sans progression.

Marc BARDOU observe qu'il est ici question d'une ATU de cohorte pour assurer la mise à disposition du produit en attendant que les procédures d'enregistrement arrivent à leur terme. Si l'AMM était notifiée en septembre 2016, il ne sera plus question d'une situation de besoin médical non couvert.

L'évaluateur de l'ANSM confirme que l'AMM est attendue pour septembre, mais se pose néanmoins la question de la disponibilité du produit conformément à son AMM, il y a au moins un délai de trois mois de fabrication par le laboratoire. Au moins deux lignes de traitement sont reconnues et efficaces, Sutent® (sunitinib) et Votrient® (pazopanib). Jusqu'à ce que le produit soit disponible, fin décembre 2016, il convient de se demander s'il existe une perte de chance à ne pas proposer cabozantinib à un patient.

*Marie-Alix ALIX quitte la séance à 16 heures 25.*

Hélène POLLARD observe que ces discussions sur l'existence d'alternatives thérapeutiques comme critère pour les ATU de cohorte s'est déjà tenu en Commission d'évaluation initiale, notamment pour les antirétroviraux VHC. C'est grâce à la pression des patients que ces ATU de cohorte ont été accordées.

Lofti BOUDALI observe qu'il est bien question d'un accès anticipé de plusieurs mois au produit.

Nicolas ALBIN propose que le libellé prévoie une indication « *en troisième ligne ou en deuxième ligne en cas d'intolérance ou de décision de ne pas proposer d'autre alternative après réunion de concertation pluridisciplinaire* ».

Vincent GAZIN observe que cela correspond à la proposition du laboratoire IPSEN, le GTOH proposant une indication en troisième ligne.

*Fin de la discussion. Vincent Gazin, Lotfi Boudali et les évaluateurs de l'ANSM quittent la séance pour la délibération et le vote.*

Marc BARDOU indique que les deux options sont discutées.

La Commission, après en avoir délibéré a rendu un avis défavorable, par 9 voix contre et une abstention à l'utilisation du Cabometyx® (cabozantinib) 20, 40, 60 mg comprimé pelliculé, dans le cadre d'une ATU de cohorte dans le traitement des patients adultes :

- atteints d'un carcinome à cellules rénales (CCR) de stage avancé en progression,
- traités antérieurement par au moins un inhibiteur de la Tyrosine Kinase ciblé VEGF,
- et une autre ligne de traitement.

*Contre : Nicolas ALBIN / Serge ANE / Marc BARDOU / Driss BERDAI / Michel BIOUS / Raphaël FAVORY / Jacques JOURDAN / Hélène POLLARD / Albert TRINH-DUC*

*Abstention : Isma AZIBI*

La Commission, après en avoir délibéré a rendu un avis favorable, par 9 voix pour et une abstention à l'utilisation du Cabometyx® (cabozantinib) 20, 40, 60 mg comprimé pelliculé, dans le cadre d'une ATU de cohorte dans le traitement des patients adultes

- atteints d'un carcinome à cellules rénales (CCR) de stage avancé en progression,
- traités antérieurement par au moins un inhibiteur de la Tyrosine Kinase ciblé VEGF,

- et une autre ligne de traitement sauf pour les patients chez lesquels aucune alternative thérapeutique n'est adaptée aux besoins cliniques.

*Pour : Nicolas ALBIN / Serge ANE / Marc BARDOU / Driss BERDAI / Michel BLOUR / Raphaël FAVORY / Jacques JOURDAN / Hélène POLLARD / Albert TRINH-DUC*

*Abstention : Isma AZIBI*

Nicolas ALBIN souhaite qu'apparaisse, dans l'argumentaire, le souhait de favoriser l'utilisation du cabozantinib de manière précoce alors qu'il existe des alternatives.

Driss BERDAI fait remarquer que le mot « stage » en anglais doit être traduit par « stade » de la maladie. Il précise par ailleurs que la HAS est soumise elle-même à des délais bien précis d'évaluation.

Marc BARDOU remarque que la notice du cabozantinib comporte une erreur. Il est en effet indiqué que le cabozantinib ne devrait pas être pris en cas de maladie du rein, ce qui n'a pas de sens puisqu'il s'agit d'un traitement du cancer du rein. Cette information doit être corrigée.

*En l'absence de questions, le Président clôt la séance à 16 heures 40.*

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

Marc BARDOU