

Secrétariat des Commissions

Commission évaluation initiale du
rapport entre les bénéfices et les
risques des produits de santé N° 17

Compte rendu de la séance du 4 octobre 2018

PARTICIPANTS

Membres de la Commission :

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

Membres de la Commission excusés :

Michel BIOUR
Nathalie TELLIER

Directeur général de l'ANSM ou son représentant :

Marc MARTIN

Secrétariat de la Commission :

Marie-Lise MIGUERES
Corinne CHARDAVOINE

Participants de l'ANSM :

Cécile DOP, Direction des médicaments en cardiologie, rhumatologie, stomatologie, endocrinologie, gynécologie, urologie, pneumologie, ORL, allergologie

Nathalie DUMARCET, Direction des vaccins, des médicaments anti-infectieux, en hépato-gastroentérologie, en dermatologie, de thérapie génique et des maladies métaboliques rares

Augusto FERNANDEZ, Direction des médicaments en neurologie, psychiatrie, anesthésie, antalgie, ophtalmologie, stupéfiants, psychotropes et médicaments des addictions

Vincent GAZIN, Direction des médicaments en oncologie, hématologie, transplantation, néphrologie, des produits de thérapie cellulaire, tissus et produits sanguins labiles

Sylvain GUEHO, Direction des médicaments en neurologie, psychiatrie, anesthésie, antalgie, ophtalmologie, stupéfiants, psychotropes et médicaments des addictions

Annie LORENCE, Direction des politiques d'autorisation et d'innovation

Florence TURCRY, Direction des médicaments en oncologie, hématologie, transplantation, néphrologie, des produits de thérapie cellulaire, tissus et produits sanguins labiles

Expert externe :

Dr Clément LAHAYE, Chef de clinique assistant – Service gériatrie aiguë – Hôpital Bichat (*en audioconférence - dossier ATUc Libtayo*)

Prestataires :

Thierry MARCOS, 3.0. Productions

Alba GARCIA, 3.0. Productions

Adeline JOUAN, Codexa

Ordre du jour réalisé

| | | |
|----------|--|----------|
| 1 | APPROBATION DU COMPTE-RENDU DE LA COMMISSION DU 4 JUILLET 2018..... | 4 |
| 2 | DOSSIERS THEMATIQUES | 4 |
| 2.1 | Demande d'autorisation de mise sur le marché (AMM) Méthadone (pour avis) | 4 |
| 2.2 | Demande d'extension de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) Clinimix (pour avis) | 9 |
| 2.3 | Demande d'autorisation temporaire d'utilisation de cohorte (ATUc) Libtayo (cemiplimab) (pour avis) | 13 |

Le quorum est atteint avec 9 membres présents.

Le Président ouvre la séance à 13 heures 05.

1 Approbation du compte-rendu de la commission du 4 juillet 2018

Le compte-rendu de la Commission du 4 juillet 2018 est approuvé à la majorité des votants¹.

2 Introduction et point d'actualité

Marie-Lise MIGUERES rappelle que les mandats des Commissions arrivent à leur terme en début d'année 2019 et que les appels à candidatures pour renouveler les instances consultatives de l'ANSM devraient être en cours. Des réflexions sont cependant en cours quant à une refonte de ces instances, et la direction générale souhaiterait mettre à profit le renouvellement des mandats pour améliorer la transparence du fonctionnement des instances consultatives, avec une multiplication des audiences publiques, une meilleure intégration des associations de patients, et une rationalisation des groupes de travail. L'Agence compte en effet de nombreux groupes de travail, dont certains ne fonctionnent pas. Une analyse sera donc menée pour déterminer les groupes qui auront vocation à subsister de façon pérenne, et ceux qui pourraient être remplacés par des groupes temporaires consultés ponctuellement.

Du fait de ces réflexions, l'appel à candidatures a été reporté et le mandat actuel des instances se prolongerait de quelques mois. Un programme de travail prévoyant des dates de réunion jusqu'en juin 2019 a, pour cette raison, été transmis aux membres de la Commission.

Hélène POLLARD confirme que les associations de patients sont représentées dans les différentes Commissions. Elle souligne toutefois qu'elles éprouvent de grandes difficultés à suivre dans certaines commissions des sujets « toutes pathologies confondues » et dans d'autres instances comme le Comité d'interface ou le Groupe pédiatrique, à faire inscrire aux ordres du jour des sujets qu'elles voudraient voir discuter.

Marie-Lise MIGUERES fera remonter cette remarque.

3 Annonce des conflits d'intérêts (pour information)

Aucun conflit d'intérêts n'est déclaré pour les dossiers présentés.

4 Dossiers thématiques

4.1 Demande d'autorisation de mise sur le marché Zoryon® (méthadone) (pour avis)

Un évaluateur de l'ANSM indique que cette demande d'AMM nationale porte sur les douleurs cancéreuses chez les patients insuffisamment soulagés ou présentant des effets indésirables aux autres opioïdes de niveau 3.

Les questions soulevées par la Commission en septembre 2017 ont été adressées au laboratoire. Au vu des réponses de ce dernier, l'ANSM considère que le rapport bénéfice/risque de la méthadone dans l'indication demandée est favorable, mais souhaite soumettre deux points à l'avis de la Commission.

Le premier concerne la rubrique 4.2 du Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) et les protocoles de titration. L'évaluateur de l'ANSM rappelle en effet que trois protocoles de titration sont couramment utilisés :

- l'instauration de la méthadone avec une augmentation progressive de la dose et une diminution progressive des traitements antérieurs (3DS) ;
- l'arrêt brutal des traitements antérieurs et leur remplacement par la méthadone (SAG) ;
- le protocole « à la demande » (DEM).

En septembre 2017, les membres de la Commission avaient jugé préférable de ne pas imposer un protocole en particulier dans le RCP, les essais cliniques fournis par le laboratoire ne démontrant pas la supériorité d'un protocole par rapport à l'autre. La firme insiste néanmoins sur la nécessité de faire figurer les deux

¹ 6 pour : Marie-Alix ALIX, Serge ANE, Marc BARDOU, Driss BERDAI, Hélène POLLARD et Albert TRINH-DUC

3 abstentions : Isma AZIBI, Raphaël FAVORY et Jacques JOURDAN

protocoles 3DS et SAG dans le RCP, sans en favoriser un en particulier. L'ANSM estime quant à elle que l'absence de supériorité d'un protocole sur un autre ne permet pas de faire figurer ces protocoles dans le RCP. L'instauration étant réservée aux équipes spécialisées, il est en effet proposé de laisser aux prescripteurs le choix du protocole à utiliser.

Le second point en suspens porte sur l'encadrement du traitement. Les conditions de prescription et de délivrance proposées prévoient une prescription initiale hospitalière, limitée à 28 jours, sur ordonnance sécurisée, avec une surveillance particulière durant le traitement.

En septembre 2017, la Commission avait souhaité qu'il soit demandé à la firme de proposer des études post-AMM pour s'assurer de la bonne utilisation du produit. Le laboratoire estime que, l'initiation du traitement étant hospitalière et décidée par un spécialiste de la prise en charge de la douleur, et un système de pharmacovigilance étant mis en place, des études post-AMM ne sont pas justifiées dans un premier temps. En fonction des données recueillies pendant l'utilisation du médicament, elles pourraient être envisagées dans un second temps.

L'évaluateur de l'ANSM précise qu'au vu des conditions de prescription et de délivrance, l'ANSM considère effectivement que ces études ne sont pas nécessaires dans un premier temps. Un suivi national, assuré par le Centre régional de Pharmacovigilance (CRPV) de Marseille, sera en effet mis en place, et du matériel éducatif sera mis à disposition du personnel médical.

Marc BARDOU souhaite savoir pourquoi la firme insiste pour que les deux protocoles de titration soient mentionnés dans le RCP.

L'évaluateur de l'ANSM explique qu'il s'agit des deux protocoles utilisés dans l'étude présentée par la firme, qui estime donc utile de les indiquer aux prescripteurs.

Marc BARDOU remarque cependant que le fait d'inscrire ces deux protocoles dans le RCP empêcherait aux prescripteurs d'utiliser un protocole alternatif s'ils le souhaitaient. Or, dans la mesure où l'instauration sera limitée aux centres de prise en charge de la douleur, il ne semble pas nécessaire de mentionner ces deux protocoles, dont la supériorité par rapport à d'éventuels protocoles alternatifs n'a pas été démontrée.

Sylvain GUEHO précise que la position du laboratoire rejoint celle de certains prescripteurs. Si la méthadone est très attendue dans la douleur, cette utilisation fait également l'objet d'une certaine réticence. Le fait de ne pas disposer d'un protocole de titration bien défini risquerait donc de rendre cette utilisation plus difficile. Ce sujet a été évoqué avec la Haute Autorité de la Santé (HAS), et il apparaît que les prescripteurs sont eux aussi très partagés. Ils rejoignent le constat selon lequel aucun protocole ne ressort, dans la littérature, comme supérieur par rapport aux autres, mais estiment tout de même qu'un encadrement pourrait présenter une utilité.

Pour l'heure, l'ANSM reste sur la position consistant à ne pas préconiser de protocole. À titre de solution intermédiaire, il serait cependant possible de n'ajouter, dans la rubrique 4.2. du RCP, qu'une phrase renvoyant vers la rubrique 5.1, où les protocoles utilisés dans le cadre de l'étude EQUIMETH seraient détaillés.

Albert TRINH-DUC souligne que la notion de supériorité d'un protocole par rapport à l'autre devrait porter uniquement sur la tolérance, la taille de l'étude ne permettant pas de comparer les deux stratégies en termes d'efficacité.

Sylvain GUEHO confirme que l'étude n'était pas dimensionnée pour montrer une supériorité, ce qui explique la décision de l'ANSM de ne pas présenter de protocoles dans le RCP.

Albert TRINH-DUC demande si ce degré de précaution est lié à la perception historique de la méthadone. Il lui semble notamment qu'aucune recommandation spécifique n'est présentée pour le *switch* des autres morphiniques.

Serge ANE relève que les critères à prendre en compte en cas de switch sont très nombreux, ce qui rend nécessaire une titration. Il paraît en outre normal que la méthadone, dont la demi-vie peut atteindre 130 heures, suscite davantage de questions que d'autres produits, le risque de surdosage étant majeur.

Driss BERDAI relève que, plus largement, la question posée est celle du bon usage des traitements. L'avis de la Commission pourrait donc s'accompagner de la publication d'une fiche de bon usage de ces traitements, qui répondrait aux questions des prescripteurs, ces derniers n'étant pas nécessairement coutumiers de ce type de prescription et des rotations entre antalgiques de niveau 3.

Marc BARDOU remarque néanmoins que la prescription sera limitée aux médecins hospitaliers spécialistes de la prise en charge de la douleur, qui savent donc gérer des antalgiques opiacés, ce qui limitera les risques. Dès lors que deux protocoles n'ont pas montré de supériorité l'un par rapport à l'autre, leur supériorité par rapport aux autres protocoles n'est pas prouvée non plus. Le fait de les mentionner dans le RCP risquerait donc de les favoriser artificiellement.

Sylvain GUEHO rappelle que l'encadrement de l'initiation de la prescription est lié au risque relativement conséquent d'effets indésirables. S'agissant des changements d'opioïdes, aucune règle de ratio entre la méthadone et les autres opioïdes n'existe, et les différentes voies d'administration ne sont pas évaluées. Ce manque de connaissance crée une certaine prudence quant à l'usage de la méthadone dans une prise en charge d'entretien. De la même façon, le Collège de la Médecine générale se montre lui aussi favorable à un encadrement de la prescription, une initiation en ville lui semblant très difficile à mettre en place.

Albert TRINH-DUC s'interroge sur la façon dont le médecin généraliste pourra prendre en charge l'évolution de la douleur. De la même façon, lorsque la douleur varie au cours de la même journée, notamment lors de soins douloureux, il souhaite savoir si des préconisations existent quant aux interdoses et aux morphiniques à privilégier.

Marc BARDOU estime que l'adaptation du traitement par le médecin généraliste fera partie de la prise en charge définie dès l'initiation du traitement, ce qui constitue d'ailleurs un argument supplémentaire pour exiger que cette initiation s'appuie sur l'avis d'un centre anti douleur.

Isma AZIBI souhaite savoir pourquoi la Commission est à nouveau sollicitée sur un dossier à propos duquel elle s'était déjà prononcée en 2017.

Sylvain GUEHO explique que le dossier avait initialement été présenté de façon intermédiaire. L'évaluation étant désormais achevée, il paraît normal de présenter les réponses apportées par le laboratoire.

Isma AZIBI jugerait utile que l'AMM mentionne, au moins à titre indicatif, une notion de dose minimale à l'initiation, y compris pour le pharmacien, qui devra être capable d'analyser les ordonnances qui lui seront présentées.

Sylvain GUEHO explique que le fait de mentionner un unique protocole à titre indicatif dans l'AMM reviendrait à figer les pratiques, et, potentiellement, à favoriser l'usage hors AMM, ce que l'ANSM doit s'efforcer d'éviter. Il remarque d'ailleurs que pour les médicaments anticancéreux, le fait de ne pas afficher de protocole de titration ne pose pas de difficultés.

Isma AZIBI demande pourquoi une étude post-AMM ne pourrait pas être menée de façon systématique, et non uniquement au regard du surdosage ou du mésusage.

Sylvain GUEHO assure que le produit sera encadré. Or, si l'étude post-AMM demandée vise à s'assurer que le produit est bien utilisé, ce type d'étude serait nécessaire pour tout nouveau produit, ce qui n'est pas le cas actuellement. Si la demande consiste à s'assurer de l'absence de mésusage, car la méthadone est également utilisée comme traitement de substitution aux opiacés (TSO), cette dimension sera couverte par le suivi de pharmacovigilance.

Marc BARDOU souligne que le suivi de pharmacovigilance rapportera les effets indésirables, mais pas les modalités d'utilisation ni les éléments qui permettraient, sur la base de données d'utilisation en vraie vie, de privilégier un protocole par rapport à un autre. Le fait de mener une étude post-AMM sans attendre qu'un signal de pharmacovigilance émerge permettrait de répondre aux questions actuelles sur l'utilisation du produit et d'éclairer les praticiens, sans privilégier de façon factice un protocole dans l'AMM. Plus largement, la Commission ne prétend nullement qu'une étude post-AMM doit être menée pour toutes les nouvelles molécules, mais, lorsque les interrogations portent à la fois sur la sécurité et les modalités d'utilisation, une telle précaution ne paraît pas absurde, d'autant que les prescripteurs initiaux seront bien identifiés.

Driss BERDAI abonde en ce sens. Au vu du besoin d'antalgiques de ce type, des modalités particulières d'AMM, et des questions qui se posent sur les modalités pratiques d'utilisation par les prescripteurs, il ne paraît pas superflu d'imaginer une fiche de bon usage pour éclairer les soignants et prescripteurs qui ne présenteront pas le même niveau d'expertise que les centres spécialisés, d'autant que le RCP ne préconise pas de protocole.

Par ailleurs, la pharmacovigilance n'a pas vocation à étudier en continu l'usage des médicaments et à répondre aux mêmes questions qu'une étude post-AMM. Driss BERDAI serait donc favorable à ce qu'une étude d'usage en conditions réelles soit mise en place.

Sylvain GUEHO explique que depuis 2015, les laboratoires doivent déclarer toutes les non-conformités de leurs produits, c'est-à-dire tout usage hors AMM, qu'il s'accompagne ou non d'effets indésirables. La demande de la Commission consisterait à mener à la fois une étude d'utilisation du produit et un recueil des données d'efficacité et de sécurité des protocoles. Dans un premier temps, le produit fera l'objet d'une promotion par le laboratoire, qui l'accompagnera de fiches de bon usage, de programmes d'apprentissage, ou encore d'un plan de gestion des risques. Plusieurs actions peuvent donc être menées avant de procéder à une étude post-AMM.

Marc BARDOU assure que le fait de recueillir les données d'efficacité et de sécurité n'oblige nullement à figer les protocoles. Les prescripteurs seraient simplement tenus de spécifier quel protocole ils ont mis en place, les médecins faisant ensuite remonter les données de sécurité correspondantes. La crainte principale relative à cette étude concernant les problèmes de surdosage, il paraît raisonnable de mettre en place un suivi des modalités de prescription en vie réelle, sans se limiter aux notifications d'effets indésirables ni aux signalements de mésusages par les laboratoires.

Sylvain GUEHO en déduit que la demande ne porte pas sur une étude d'utilisation effectuée par le laboratoire, mais sur la mise en place d'un registre.

Albert TRINH-DUC n'est pas certain, au vu de la variabilité des patients et des protocoles, qu'un tel recueil permette réellement de tirer des conclusions.

Marc BARDOU estime au contraire que si suffisamment de patients sont inclus dans le recueil, les données seront suffisamment nombreuses pour identifier des groupes de patients et analyser les réponses en fonction.

Hélène POLLARD rappelle que la biodisponibilité de la molécule fait l'objet d'une très grande variabilité d'un individu à l'autre, et que la méthadone présente un caractère très lipophile. Elle s'étonne qu'aucun conseil ne soit formulé sur la façon de prendre ce médicament, par exemple pendant ou en dehors d'un repas.

L'évaluateur de l'ANSM répond que, d'après les études, la nourriture n'influerait pas sur la pharmacocinétique du produit. Il est simplement conseillé de réajuster la dose en cas de perte importante de poids.

Hélène POLLARD s'interroge sur l'usage de la molécule chez les enfants.

L'évaluateur de l'ANSM indique que l'usage de la méthadone est contre-indiqué chez l'enfant de moins de quinze ans, en raison de l'absence de données de sécurité et d'efficacité dans cette population.

Sylvain GUEHO ajoute que pour l'heure, le rapport bénéfice/risque ne peut être établi chez les enfants de moins de quinze ans. Le principe de précaution impose donc de ne pas utiliser ce produit.

Jacques JOURDAN a le sentiment que la Commission n'a pas reçu toutes les réponses souhaitées, même s'il se satisfait d'apprendre que la mise en place sera réservée aux centres spécialisés.

S'agissant de la première question, pour éviter tout usage hors AMM, supprimer les protocoles de titration qui figeraient l'AMM potentielle paraît donc prudent, l'initiation se faisant dans des centres spécialisés. Le problème se pose de façon plus délicate pour le renouvellement de l'ordonnance, les douleurs étant par nature non planifiables. Ces éléments devront être pris en considération dans la vie réelle, et ne pourront pas tous être prévus dans l'AMM proprement dite.

Pour ce qui est de la deuxième question, Jacques JOURDAN note que la pharmacovigilance permet uniquement de faire remonter des signaux, et que les mésusages spontanément remontés par les firmes restent souvent hypothétiques. Il rejoint donc les avis exprimés sur la nécessité de mener un suivi post-AMM précis.

Raphaël FAVORY s'exprime lui aussi en faveur d'une étude d'utilisation du produit, et contre la fixation d'un protocole figé en amont dans l'AMM.

Marie-Alix ALIX relève qu'au quotidien, pour les pharmaciens de ville, disposer d'un schéma pour savoir si l'ordonnance correspond au traitement habituel présenterait une utilité. Le médicament est cependant utilisé de longue date, sans générer de difficultés particulières en officines.

S'agissant du risque de voir le produit utilisé comme TSO, elle estime que l'initiation en centre antidouleur devrait permettre d'encadrer efficacement le risque, puisque les patients présenteront une ordonnance spécifique.

Marc BARDOU s'enquiert du nombre de patients potentiellement concernés.

Sylvain GUEHO répond qu'il sera élevé. La méthadone figure déjà dans certaines recommandations, et une pratique existe donc déjà. L'encadrement par l'AMM devrait faciliter cet usage.

L'évaluateur de l'ANSM ajoute que certains patients sont déjà traités en ATU par voie injectable, dans l'indication de l'AMM.

Albert TRINH-DUC relève que les patients concernés seront des patients cancéreux particulièrement douloureux résistants aux autres opioïdes. Ces patients sont classiquement peu mobilisables, et imaginer qu'ils se rendront en consultation hospitalière dans des centres spécialisés ne lui semble pas réaliste. Un encadrement excessif des prescriptions initiales pourrait donc provoquer des pertes de chance pour certains patients.

Par ailleurs, l'enjeu principal concernant le risque de surdosage, Albert TRINH-DUC demande s'il serait possible de communiquer sur l'existence de la naloxone intra-nasale et la nécessité de le conserver au domicile de ces patients en cas de surdosage.

Il rejoint enfin la proposition consistant à présenter les deux protocoles en rubrique 5.1 du RCP, à titre indicatif, en précisant que les études n'ont pas montré de différence entre les deux.

Driss BERDAI demande si d'autres spécialités pharmaceutiques à base de méthadone visent un usage pédiatrique.

Sylvain GUEHO répond par la négative.

Driss BERDAI souhaite savoir si de nouvelles données de sécurité concernant la méthadone, recueillies depuis septembre 2017, devraient être portées à la connaissance de la Commission.

Sylvain GUEHO rappelle que les dossiers d'AMM s'analysent au regard des données fournies par le laboratoire. L'ANSM a également étudié le profil de sécurité de la méthadone en TSO, mais pour l'utilisation de la méthadone dans la douleur, aucune nouvelle donnée n'a été produite.

Driss BERDAI s'interroge sur le changement de nom du médicament proposé par rapport à celui présenté en septembre 2017.

L'évaluateur de l'ANSM explique que la dénomination du produit a changé mais que l'exploitant reste le même (Bouchara-Recordati).

Serge ANE demande si les médecins généralistes seront concernés, lorsqu'ils seront amenés à modifier la posologie du traitement, par la question de la titration.

Albert TRINH-DUC répond par la négative. La mention du protocole de titration porterait uniquement sur l'initiation du traitement.

Serge ANE souhaite savoir si le traitement pourra être initié par le biais de la télémedecine.

Sylvain GUEHO estime que cette question logistique dépasse le cadre de l'AMM. Pour ce qui est de l'ajustement de la dose, le RCP mentionnera que la dose doit être ajustée au cas par cas en fonction de l'utilisation moyenne quotidienne d'analgésique jusqu'à ce qu'un équilibre entre efficacité analgésique et tolérance soit atteint. Il est également précisé que l'augmentation de la dose peut intervenir toutes les 24 à 48 heures et qu'une surveillance doit être exercée, au vu du risque de surdosage.

Albert TRINH-DUC demande si des indications chiffrées pourront être communiquées aux médecins généralistes pour leur dire dans quelle mesure ils pourront augmenter la dose prescrite.

L'évaluateur de l'ANSM indique que des chiffres figurent dans les protocoles proposés par le laboratoire. Si ces protocoles sont décrits en rubrique 5.1 du RCP, ces doses pourront y figurer. Dans la littérature, pour les patients souffrant entre les deux doses, la dose était augmentée à hauteur d'un dixième à un sixième de la dose précédente. Dans l'étude EQUIMETH, la dose était augmentée d'un sixième.

Marc BARDOU soumet au vote les questions posées à la Commission :

- La Commission initiale est-elle d'accord avec la position de l'ANSM de ne pas mentionner de protocole de titration dans la rubrique 4.2 Posologie du Résumé des Caractéristiques du Produit ?

La Commission rend, à l'unanimité, un avis favorable, pour ne pas mentionner de protocole de titration dans la rubrique 4.2 « Posologie » du Résumé des Caractéristiques du Produit. Sur proposition de l'ANSM, la Commission a accepté que les protocoles utilisés lors de l'étude pivot soient mentionnés dans la rubrique 5.1 « Propriétés pharmacodynamiques » du RCP.

- La Commission partage-t-elle l'avis de l'ANSM qu'une étude post-AMM ne sera faite qu'au regard de signalement de mésusage ou de surdosage ?

La Commission rend, à la majorité², un avis défavorable. L'étude menée devra permettre de recueillir à la fois des données de sécurité et des données d'utilisation.

Sylvain GUEHO et l'évaluateur de l'ANSM quittent la séance. Nathalie DUMARCET et un évaluateur de l'ANSM rejoignent la séance. Clément LAHAYE rejoint la séance en audioconférence.

4.2 Demande d'extension de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) Clinimix (pour avis)

Nathalie DUMARCET explique que le laboratoire a déposé une demande d'extension d'AMM pour Clinimix®, une solution de nutrition parentérale lorsque l'alimentation orale ou entérale est insuffisante. Cette solution est administrée par voie intraveineuse, et le laboratoire souhaite pouvoir l'administrer également par voie sous-cutanée.

Clinimix® correspond à un mélange d'acides aminés, de glucose et d'électrolytes, dont l'AMM a été obtenue en 1996. L'administration s'effectue par voie veineuse centrale ou périphérique. La voie sous-cutanée présenterait un intérêt en cas d'accès veineux difficile, lorsque le recours à la voie intraveineuse n'est pas souhaitable, pour une courte durée, ou dans l'attente de la pose d'une voie centrale. Le libellé de l'AMM ne précise cependant pas ce caractère temporaire.

Le laboratoire a présenté une étude ouverte de phase III, visant à comparer la tolérance, notamment locale, de la voie sous-cutanée par rapport à la voie intraveineuse. L'objectif secondaire consistait à évaluer l'innocuité et l'efficacité des deux voies au regard des paramètres nutritionnels. Le traitement était administré pendant 7 à 10 jours, les patients le recevant par voie intraveineuse ou par voie sous-cutanée, pendant au moins 12 heures. Les patients inclus étaient âgés de plus de 65 ans, hospitalisés, et à risque de malnutrition. Les patients nécessitant une nutrition entérale ou parentérale étaient exclus de l'étude.

Par voie sous-cutanée, l'administration se faisait dans la région abdominale, les cuisses, le dos ou la poitrine, les sites de perfusion étant changés après chaque administration. Par voie intraveineuse périphérique, le site d'administration était modifié tous les deux jours.

En moyenne, la population était âgée de 85 ans dans les deux groupes. 65 % d'entre eux étaient des femmes, pour un poids moyen de 55 kg. Le score de nutrition MNA-SF moyenne s'établissait à 6,5, ce qui correspond à des patients dénutris.

Il apparaît que les apports effectifs permis par le Clinimix® en sous-cutané ne permettent pas de couvrir les apports recommandés, qu'il s'agisse de l'azote, des acides aminés, ou des calories. L'apport se limite ainsi à 9 kcal/kg/j, pour des apports recommandés de 25 à 35 kcal/kg/j. Par ailleurs, sur une période aussi courte, le traitement n'a pas agi sur le poids, l'indice de masse corporelle, la transthyrétine, l'albumine, la transferrine, ou les lymphocytes.

Les données de sécurité révèlent une augmentation des effets locaux avec l'administration sous-cutanée, avec 9 œdèmes, 3 érythèmes, et une phlébite. 21 patients ont *switché* de la voie intraveineuse vers la voie sous-cutanée en raison d'effets indésirables (9 patients), d'un accès veineux devenu impossible (6 patients) et de refus des patients de continuer par voie intraveineuse (6 patients).

Driss BERDAI relève que pour les études en intention de traiter, la qualification des groupes d'appartenance est attribuée en début d'essai. 21 personnes ayant changé de groupe, il demande si les effets indésirables rapportés correspondent à leur affectation initiale ou non.

Marc BARDOU remarque d'ailleurs que le nombre d'effets indésirables mentionnés dans le tableau ne correspond pas à la somme indiquée pour chaque colonne.

² 7 contre : Serge ANE, Isma AZIBI, Marc BARDOU, Driss BERDAI, Raphaël FAVORY, Jacques JOURDAN, Hélène POLLARD
1 pour Albert TRINH-DUC
1 abstention : Marie-Alix ALIX

Nathalie DUMARCET indique que les effets indésirables sont comptabilisés per protocole.

Elle ajoute que la base nationale de pharmacovigilance rapporte un cas de nécrose ayant fait l'objet d'une publication par le CRPV de Provence-Alpes-Côte d'Azur.

Nathalie DUMARCET précise que la voie sous-cutanée est décrite par le laboratoire comme une pratique répandue, qu'il conviendrait d'encadrer par des mises en garde de nature à alerter les prescripteurs souhaitant utiliser cette voie.

Marc BARDOU demande s'il existe, en pratique, une demande des cliniciens pour l'utilisation de Clinimix® par voie sous-cutanée.

Clément LAHAYE explique que l'efficacité nutritionnelle, aussi bien par voie intraveineuse périphérique que par voie sous-cutanée est négligeable. Elle ne peut donc être pratiquée que sur une courte période, dans l'attente de la mise en place d'une voie parentérale centrale. Or, en pratique, les délais de pose de voie veineuse centrale justifient très rarement ce type de solution. S'il s'avère réellement nécessaire de maintenir un état nutritionnel, la voie sous-cutanée ne présente pas d'intérêt, car son apport quotidien équivaut à celui d'un complément nutritionnel oral. La voie sous-cutanée n'offre en outre pas un bon niveau de confort au patient, et présente des risques locaux mal maîtrisés.

Par ailleurs, le fait d'introduire cette voie d'administration dans une gamme clinique ne contenant pas uniquement du Clinimix® N9 mais également du Clinimix® N12, comporte un risque de confusion et de mésusage. Clinimix® N12, prévu pour être administré par voie centrale, pourrait ainsi se voir administrer par voie sous-cutanée, ce qui pourrait conduire à des conséquences néfastes.

Albert TRINH-DUC relève que Clinimix®, à lui seul, ne permet pas d'assurer les besoins des patients dénutris. Il souhaite donc savoir comment se font les autres apports nécessaires, notamment pour les patients présentant une voie orale limitée.

Clément LAHAYE indique que si la voie orale ou entérale est inaccessible, Clinimix® permet un apport de calories ou de protéines, mais pas de lipides. De manière générale, la renutrition de patients âgés dont le patrimoine veineux est fragilisé nécessite du temps. Ne pas pouvoir utiliser Clinimix® pendant quelques jours ne revêt donc pas d'impact réel, au vu de la faiblesse des apports permis par ce produit.

Driss BERDAI suppose que d'autres solutions de nutrition parentérale équivalentes existent, en dehors de la gamme Clinimix®.

Clément LAHAYE confirme que d'autres gammes de nutrition parentérale par voie veineuse périphérique existent.

Jacques JOURDAN relève que ce produit présente une osmolarité relativement faible et qu'il est le seul à permettre un accès périphérique, d'où le *switch* proposé vers la voie sous-cutanée. Il imagine en outre que l'ANSM se montrera très attentive quant au risque de confusion avec les formes utilisées par voie centrale.

Marc BARDOU demande dans quel contexte le Clinimix® N9 présente un intérêt, indépendamment de la voie d'administration.

Clément LAHAYE répond que ce type de solutions peu hyperosmolaires n'a d'intérêt qu'en attente d'une solution de renutrition plus efficace. Sur des périodes aussi courtes, elles ne revêtent en effet pas d'impact réel sur le plan nutritionnel.

Marc BARDOU souhaite savoir s'il existe des situations dans lesquelles, des patients seraient éligibles à une nutrition parentérale par voie veineuse centrale mais ne pourraient pas en bénéficier rapidement, pour des raisons de distance aux soins, par exemple.

Clément LAHAYE le lui confirme mais explique que, dans ce cas, il est généralement possible d'optimiser la voie orale pour obtenir un résultat comparable à celui offert par le Clinimix® N9, pour un inconfort moindre. La place à accorder à ce type d'apport par voie sous-cutanée lui semble donc très réduite.

Clément LAHAYE quitte la séance en audioconférence.

Driss BERDAI relève que des solutions correspondant à cette spécialité existent. Il aurait pu imaginer un avis favorable si le dossier présenté était appuyé sur des données donnant un avantage à la voie sous-cutanée, notamment en termes de sécurité d'emploi. Or, très clairement, le critère d'évaluation principal choisi dans

l'étude était la survenue d'événements locaux majeurs, et l'analyse a été menée en intention de traiter, et sans information sur le délai de survenue des effets indésirables pour les patients ayant *switché*. L'étude ne permet donc pas de conclure sur une éventuelle non-infériorité de la spécialité proposée.

Marie-Alix ALIX demande si les injections sous-cutanées sont douloureuses.

Marc BARDOU répond que cette information n'est pas communiquée. Des épisodes douloureux sont décrits chez certains patients, et l'administration est probablement difficile à gérer au quotidien.

Raphaël FAVORY relève que l'étude prévoyait la possibilité de *switcher* de la voie intraveineuse vers la voie sous-cutanée, mais pas l'inverse. Le critère de jugement composite, qui ressort positivement, a donc été sélectionné de façon très partielle.

Serge ANE demande s'il existe des antécédents de confusion entre Clinimix® N12 et Clinimix® N9.

Nathalie DUMARCET n'est pas en mesure de répondre à cette question.

Jacques JOURDAN estime que le risque aurait porté sur l'utilisation de Clinimix® N12 par voie périphérique. Le dossier, tel qu'il a été présenté, porte en tous les cas sur une durée d'administration très courte, si bien qu'aucun changement nutritionnel n'a pu être constaté dans les deux groupes. La spécialité proposée paraît donc pouvoir être utilisée comme un palliatif à une situation exceptionnelle, mais pas pour faire de la nutrition.

Marc BARDOU relève d'ailleurs que des possibilités d'optimisation de la nutrition par voie orale existent. L'étude est en outre limitée aux patients suivant le traitement pendant au moins sept jours. Or, il paraît difficile de prétendre qu'une voie veineuse centrale ne pourrait pas être mise en place dans ce délai.

Hélène POLLARD indique avoir été elle aussi très sceptique à la lecture du dossier, au vu des besoins nutritionnels non couverts et des inconvénients associés au traitement.

Nathalie DUMARCET souligne que, dès lors qu'une pratique d'utilisation du produit par voie sous-cutanée a été identifiée, il aurait pu paraître pertinent de définir des messages de bonne pratique qui ne relèvent pas des compétences de l'ANSM. De plus, l'ANSM ne peut accorder une AMM qu'au vu de résultats suffisamment robustes.

Marc BARDOU soumet au vote la question posée à la Commission :

« Compte tenu des éléments présentés, la Commission est-elle favorable à l'extension d'AMM de Clinimix N9G15E afin d'ajouter la voie d'administration sous-cutanée comme alternative à l'actuelle voie d'administration intraveineuse ?

L'indication revendiquée est :

CLINIMIX N9 G15 E, solution pour perfusion en poche bicompartiment S/C/IV est indiqué pour la nutrition parentérale par voie intraveineuse lorsque l'alimentation orale ou entérale est impossible, insuffisante ou contre-indiquée. Pour un usage sous-cutané, ce médicament est indiqué pour la nutrition parentérale lorsque l'alimentation orale ou en entérale est insuffisante compte tenu de l'apport limité en calories et en volume qui peut être délivré par cette voie.

La posologie pour une administration sous-cutanée proposée est :

Pour un usage sous-cutané, un débit de perfusion sous-cutané lent doit être respecté. Le débit d'administration ne doit pas dépasser 1 L pour 12 heures. »

La Commission rend un avis défavorable à l'unanimité.

Driss BERDAI se dit très surpris du contenu du dossier et de l'étude présentés par le laboratoire, qui n'incluait pas même un protocole ni un rapport d'étude.

Nathalie DUMARCET et l'évaluateur de l'ANSM quittent la séance.

Nouvelles modalités de traitement des Autorisations temporaires d'Utilisation nominatives (ATUn)

Marc MARTIN annonce qu'une série de mesures relatives à l'accès à l'innovation est en cours de préparation. La première étape consiste en une modification de la procédure d'attribution des ATUn.

Ce dispositif, qui existe depuis 1994, permet de donner accès à des produits ne se trouvant pas sur le marché et auxquels les patients ne peuvent pas accéder par le biais d'un essai clinique. Il concerne environ 20 000 patients, pour une liste d'environ 200 produits, cette liste fluctuant cependant au cours du temps. 25 000 ATUn sont octroyées chaque année, pour des durées d'autorisation variant en fonction des pathologies concernées.

La demande d'ATUn est adressée à l'ANSM par le prescripteur. L'autorisation est octroyée si le produit est disponible, peut être importé en France, et que le patient ne peut pas être inclus dans un essai clinique. L'ATUn permet un accès à l'innovation thérapeutique et a vocation à traiter, prévenir ou diagnostiquer des maladies graves ou rares.

Depuis le 17 septembre, un référentiel listant l'ensemble des 170 spécialités mises à disposition par ce biais figure sur le site Internet de l'ANSM. Une fiche décrivant la substance active, le titulaire, les critères d'octroi, les informations de sécurité, les éventuels RCP, etc., est ainsi accessible pour chaque spécialité.

Vincent GAZIN et un évaluateur de l'ANSM rejoignent la séance.

Marc MARTIN ajoute que le formulaire de demande d'ATUn a été modifié. Il comprend désormais la possibilité, pour le prescripteur, d'attester que sa demande est conforme aux critères d'octroi mentionnés dans le référentiel. Le traitement des demandes et l'accès aux ATUn, dès lors qu'une population éligible a été définie, devraient ainsi s'en trouver facilités. Lorsque la prescription demandée ne correspond pas à un des critères d'octroi définis dans le référentiel, la demande doit être accompagnée d'une justification notamment sur la situation clinique du patient. Marc MARTIN précise que, dans la procédure précédente, les critères d'octroi n'étaient pas rendus publics. Chaque demande était donc étudiée individuellement.

Marc BARDOU en déduit que l'ancienne procédure correspondait à la troisième possibilité mentionnée dans le nouveau formulaire : « Le médicament ne figure pas dans le référentiel des ATUn de l'ANSM : veuillez justifier la demande ».

Marc MARTIN ajoute que, lorsqu'une première ATUn est demandée pour un produit, l'ANSM procède à une évaluation complète du produit et son intérêt pour le patient, ce qui nécessite un délai plus important. Pour les demandes portant sur des médicaments inclus dans le référentiel mais pour lesquels aucun critère d'octroi n'a été défini, il convient de décrire toutes les données cliniques. Si des critères d'octroi existent et que le patient y déroge, la demande doit également être justifiée. En revanche, dès lors que le patient correspond parfaitement aux critères d'octroi, il n'est pas nécessaire de justifier la demande par des données cliniques. Le traitement s'en trouve simplifié, la responsabilité étant portée sur le médecin.

Driss BERDAI relève donc que l'évolution présentée permet principalement une amélioration en termes de procédure et d'informations disponibles.

Marc MARTIN en convient, mais estime également que la publicité des critères d'octroi offrira une plus grande équité dans l'accès à l'information sur le territoire.

Hélène POLLARD souhaite savoir si le laboratoire doit approuver l'attribution d'une ATUn.

Marc MARTIN confirme que l'ANSM ne saurait imposer à un laboratoire de mettre à disposition un produit.

Hélène POLLARD demande si les associations de patients peuvent être informées qu'une ATUn se trouve en cours de constitution. Elle souhaite savoir quelle type de transparence s'opère dans les ATU nominatives.

Marc MARTIN indique en effet que la transparence s'opère dès lors que l'ANSM a accordé une première ATUn, cette autorisation donnant lieu à une publication.

Un évaluateur de l'ANSM précise qu'avant le référentiel, l'ANSM publiait périodiquement des tableaux synthétisant les ATUn délivrées. Ces informations seront à l'avenir plus détaillées.

Marc MARTIN précise par ailleurs qu'un guichet unique a été créé à l'ANSM, et que des documents d'informations complémentaires figurent sur son site Internet. Un guide à destination des prescripteurs a également été diffusé.

Enfin, il est prévu, d'ici la fin de l'année 2018, de mettre en place d'une plateforme de télétransmission des demandes, ce qui permettra d'accélérer les délais de réponse.

Marc BARDOU souligne que les ATUn, qui n'existent qu'en France, représentent une réelle chance, même si les laboratoires s'y opposent parfois, en arguant d'un degré de surveillance moindre que dans les essais cliniques.

L'évaluateur de l'ANSM rappelle néanmoins que les ATUn n'ont pas vocation à intervenir en relais des essais cliniques, et que les laboratoires menant des essais cliniques en France ont vocation à inclure le maximum de patients dans leurs essais.

Marc BARDOU remarque toutefois que ces essais ne prévoient généralement pas de fournir, à l'issue de l'étude, le traitement aux patients du bras placebo.

4.3 Demande d'autorisation temporaire d'utilisation de cohorte (ATUc) Libtayo (cemiplimab) (pour avis)

Vincent GAZIN indique que pour l'ATUc pour le Libtayo®, l'indication revendiquée est le traitement en monothérapie des patients non éligibles à l'essai clinique atteints d'un cancer épidermoïde cutané métastatique ou localement avancé qui ne sont pas éligibles à la chirurgie ni aux thérapeutiques disponibles, ou en cas d'échec aux thérapeutiques disponibles.

La posologie proposée serait de 350 mg toutes les 3 semaines, par perfusion intraveineuse pendant 30 minutes. Le traitement peut être poursuivi jusqu'à progression des symptômes ou toxicité inacceptable.

Une centaine de patients seraient concernés par l'ATUc.

Le dossier de qualité pharmaceutique de l'ATUc fait référence à celui de la FDA et à celui qui a été déposé pour la demande d'AMM centralisée.

Le cemiplimab se lie au PD-1 et bloque son interaction avec PD-L1 et PD-L2. Il présente une affinité pour PD-1 *in vitro*. Son activité antitumorale a été démontrée sur des modèles de souris xénogreffées. Aucune libération de cytokines après le traitement *in vitro* n'a été détectée. Les risques de développer des anticorps anti-substance active restant difficiles à déceler chez l'animal, le traitement justifie une surveillance clinique.

Les études non cliniques réalisées mettent en évidence des atteintes pulmonaires et inflammatoires, les atteintes pulmonaires ayant été associées à des dépôts immuns liés à la formation d'anticorps anti-substance active. Une embryotoxicité et une fœtotoxicité ont également été observées, comme pour les autres anticorps anti PD-1, avec des risques d'avortement en fin de gestation. Aucun effet particulier sur la fertilité n'a été constaté.

Un évaluateur de l'ANSM précise que la pathologie visée par la demande d'ATUc est le cancer épidermoïde cutané (CEC) métastatique ou localement avancé, dont l'incidence annuelle en France est estimée à 30 cas pour 100 000 habitants. L'âge moyen de découverte s'établit à 76 ans. Le traitement du CEC est avant tout chirurgical, cette voie permettant d'obtenir un taux de réponse de l'ordre de 95 %. La radiothérapie peut également être proposée en cas de tumeur inopérable ou récidivante, ou après un curage ganglionnaire. L'évolution de la pathologie est marquée par le risque de récurrence locale ou le développement de métastases ganglionnaires ou viscérales. Dans un nombre limité de cas, la tumeur est à la fois inopérable et déjà irradiée. Les traitements médicaux ont alors une place, tout comme chez les patients présentant des métastases ganglionnaires inopérables ou viscérales, notamment pulmonaires. L'évolution spontanée de la pathologie est le décès par diffusion métastatique ou infections profondes, notamment méningées.

La prise en charge de cette pathologie repose sur :

- la chimiothérapie comprenant le plus souvent une association 5FU et sels de platine ;
- les inhibiteurs de l'EGFR qui n'ont pas l'AMM, seuls ou en association ;
- d'autres immunothérapies, qui font actuellement l'objet d'essais cliniques, comme le pembrolizumab.

Les chimiothérapies ont fait l'objet d'essais avec 5FU, 5FU et sels de platines, ou platines et doxorubicine. Ces essais portaient sur de petits effectifs et faisaient apparaître des ORR compris entre 14 et 88 %. Des essais à bras unique ont également été rapportés avec des anti-EGFR, avec du cetuximab associé ou non à des carboplatines, du panitumumab, ou du gefitinib.

Marc BARDOU s'étonne que le tableau synthétisant les essais relatifs aux chimiothérapies ne mentionne aucune donnée de survie.

L'évaluateur de l'ANSM explique qu'il s'agit d'études prospectives en ouvert, portant sur un nombre limité de patients.

Elle indique que le produit dispose actuellement d'une AMM aux États-Unis dans le CEC métastatique ou localement avancé non candidat à une chirurgie ou à une radiothérapie curative, dès la première ligne de traitement. La posologie définie est de 350 mg IV toutes les trois semaines, jusqu'à progression de la maladie ou toxicité inacceptable.

Aucun essai clinique avec cemiplimab n'existe dans l'indication CEC en France. Un amendement attendu pour un des essais du dossier devrait permettre l'ouverture de deux cohortes en France, mais pour des posologies respectives de :

- 600 mg en intraveineuse toutes les quatre semaines pendant 48 semaines ;
- 438 mg en sous-cutané, puis 350 mg en intraveineuse toutes les trois semaines, pendant 54 semaines.

Très peu de patients seraient inclus dans ces cohortes, qui ne permettront pas de répondre à la demande existante sur le territoire français.

Driss BERDAI souhaite savoir pourquoi le recrutement pour l'essai de phase II pivot ne s'applique pas en France, alors même que des centres français sembleraient capables de se positionner dans ce cadre.

Marc BARDOU est également surpris que le laboratoire présente un dossier comportant une phase II non terminée.

Vincent GAZIN confirme que cette solution aurait permis d'inclure des patients français dans l'essai clinique plutôt que de les traiter par ATUn.

L'évaluateur de l'ANSM précise d'ailleurs que l'ANSM a reçu, depuis juin 2018, 82 demandes d'ATUn. 44 ont reçu des avis favorables, dans l'indication du traitement du CEC métastatique ou localement avancé non éligible à la chirurgie ayant échappé à au moins une ligne de traitement, à la posologie 3 mg/kg en intraveineuse toutes les deux semaines. Des avis défavorables ont été rendus pour les patients naïfs ou présentant un ECOG supérieur à 2.

Les données d'efficacité sont les mêmes que celles ressortant du dossier de demande d'AMM. La demande repose sur l'analyse combinée des résultats d'une étude de phase 1 d'escalade de doses/phase d'extension et d'une étude de phase 2 :

- l'étude de phase 1 est une première étude sur l'humain, évaluant une escalade de doses du cemiplimab en monothérapie ou en association sur deux cohortes de patients, présentant respectivement un CEC métastatique et un CEC localement avancé et ayant reçu 3 mg/kg en intraveineuse toutes les 2 semaines pendant 48 semaines ;
- l'essai de phase 2 inclut trois cohortes de patients, recevant alternativement 3 mg/kg toutes les deux semaines pour un CEC métastatique ou localement avancé, ou 350 mg toutes les trois semaines pour un CEC métastatique.

Le critère de jugement primaire de ces analyses reposait sur le taux de réponse objectif (ORR), évalué toutes les 8 semaines, avec une relecture par un comité indépendant. Les critères secondaires étaient la durée de la réponse (DDR), la survie sans progression (PFS), la survie globale (OS), le taux de réponse complète (CRR), et la qualité de vie. Les résultats ont été analysés séparément pour le groupe métastatique et pour le groupe localement avancé.

L'analyse de l'efficacité des cohortes à 3mg/kg toutes les 2 semaines a porté sur 108 patients, dont 75 patients métastatiques. L'âge médian était de 71 ans. La moitié des patients avaient déjà reçu au moins une ligne de traitement systémique, 78,7 % avaient reçu une radiothérapie et 96,3 % avaient subi une chirurgie antérieure. La durée médiane de suivi s'établissait à 8,9 mois, et la DDR médiane n'avait pas été atteinte lors de la collecte des données. De nombreux patients se trouvaient en effet encore en cours de traitement lors de l'analyse.

Les résultats font état d'un ORR de 46,7 % pour les CEC métastatiques, avec 4 réponses complètes et 31 réponses partielles. L'ORR était de 48,5 % pour les CEC localement avancés, sans réponse complète.

La durée de la réponse (DRR) s'établissait entre 3,6 mois et plus 15,3 mois pour les CEC métastatiques, et 1 et plus de 12,9 mois pour CEC localement avancés. Une réponse de plus de 6 mois était observée chez 60,0 % des patients atteints de CEC métastatiques et 62,5 % de ceux atteints de CEC localement avancés.

Après un suivi de 8,9 mois, la PFS médiane n'est pas atteinte. La probabilité de survie sans événement à 12 mois était de 58,6 % pour les patients ayant un CEC avancés. La médiane de survie globale n'a pas non plus été atteinte. La probabilité de survie globale à 12 mois était de 83,4 %.

La sécurité du cemiplimab dans ces essais a été évaluée sur 534 patients, dont 163 patients présentant des CEC avancés, pour une durée d'exposition médiane de 20 semaines. Les effets indésirables les plus fréquents sont les troubles gastro-intestinaux (diarrhée, nausées), les signes généraux (fatigue, infection), et les effets indésirables liés à l'immunité (pneumonies, thyroïdite).

83 événements indésirables sérieux pendant le traitement ont été observés. 155 patients ont présenté au moins un effet indésirable pendant le traitement, dont 62 de grade 3 à 5. Des effets indésirables ayant entraîné le décès ont été observés chez 7 patients. 21 % des patients ont subi un événement lié à l'immunité, dont 8 % pour les grades 3 à 5. Les causes principales de décès observés étaient la progression de la pathologie.

Les effets indésirables les plus fréquemment signalés sont la fatigue, le rash, la diarrhée et le prurit. Les effets indésirables de grade 3 étaient le rash, l'hépatite, une augmentation des transaminases et la pneumonie. Aucun effet indésirable de grade 4 n'a été observé.

Le profil de tolérance de ce produit apparaît donc similaire aux autres anti-PD1.

L'évaluateur de l'ANSM rappelle que la posologie revendiquée est de 350 mg toutes les 3 semaines.

Marc BARDOU demande si des résultats présentés précédemment sont séparés selon que les patients ont reçu 3 mg/kg ou 350 mg.

L'évaluateur de l'ANSM répond que l'analyse combinée n'inclut que les résultats sur les patients ayant reçu 3 mg/kg.

Elle rappelle que la maladie évolue spontanément vers le décès. Le bénéfice du produit a été évalué sur 108 patients, à la posologie de 3 mg/kg toutes les 2 semaines, en monothérapie. Ses risques semblent similaires à ceux des autres anti-PD-1, et il n'existe pas d'alternative thérapeutique dans l'indication revendiquée.

Marc BARDOU demande pourquoi les résultats présentés ne portent pas sur la même posologie que celle revendiquée dans l'ATUc.

Vincent GAZIN explique que tous les anti-PD-1 passent actuellement d'une dose par kg à une dose fixe. En l'occurrence, le laboratoire estime avoir, sur les 23 patients et des analyses populationnelles, montré une équivalence d'activité entre les deux posologies. Le CHMP et l'ANSM ne rejoignent cependant pas ce point de vue et attendent des éléments plus robustes. Si le CHMP suit l'avis de la FDA pour accepter la posologie de 350 mg, l'ANSM procédera à une variation d'ATUc, mais elle propose, pour l'heure, de se conformer à la posologie de 3 mg/kg qui est actuellement accordée dans les ATUn.

L'évaluateur de l'ANSM ajoute que le GTOH a rendu un avis défavorable à la proposition du laboratoire. Il s'est en revanche prononcé favorablement à l'indication restreinte suivante :

« Libtayo® est indiqué en monothérapie pour le traitement de patients adultes non éligibles à un essai clinique, atteints d'un carcinome épidermoïde cutané localement avancé ou métastatique, non éligible à la chirurgie,

- *à partir de la deuxième ligne de traitement et considéré en impasse thérapeutique,*
- *ou inéligibles aux platines. »*

La posologie serait de 3 mg/kg toutes les 2 semaines, chez les patients avec un ECOG de 0 ou 1, et avec une mise en garde concernant les hyper-progressions.

Vincent GAZIN précise la position du GTOH. Les patients inéligibles aux platines se trouvent en situation d'impasse thérapeutique, ce qui justifie d'ouvrir la possibilité de leur administrer ce traitement en première ligne, malgré un rapport bénéfice/risque non explicitement démontré. La mise en garde concernant les hyper-progressions renvoie quant à la problématique actuelle de la sécurité des anti-PD-1, qui a émergé après l'apparition d'emballements de la pathologie dans des essais cliniques.

Albert TRINH-DUC souhaite obtenir des précisions sur la notion de CEC localement avancé.

Vincent GAZIN explique qu'il s'agit des CEC se caractérisant par un envahissement du tissu environnant, rendant impossible la chirurgie et la radiothérapie.

Albert TRINH-DUC demande si, dans les cancers métastatiques, il existe un lien entre l'évolution de la taille de la tumeur initiale et celle des métastases.

L'évaluateur de l'ANSM indique que le critère de l'étude porte sur la réponse de l'ensemble des cibles, y compris les ganglions et les métastases.

Albert TRINH-DUC souhaite savoir comment la réponse peut être évaluée avec certitude, alors que l'essai ne comporte qu'un bras et que la diminution ne porte que sur quelques millimètres.

Vincent GAZIN n'est pas en mesure de répondre à cette question. Il suppose que l'évaluation est effectuée sur la base d'images radiologiques. L'ANSM examine les critères RESIST, qui ont été validés en amont.

Marc BARDOU souligne que la question ne consiste pas à savoir si ces critères sont validés, mais sur le fait que les protocoles sont non comparatifs, sans aveugle, et que les tumeurs sont suffisamment petites pour que la marge d'erreur de la mesure soit importante.

L'évaluateur de l'ANSM indique qu'une revue centralisée est prévue pour les patients inclus dans l'essai de phase 2.

Marc BARDOU note toutefois que l'essai ne comporte qu'un seul bras. Pour cette raison, il aurait semblé utile de mettre en perspective ces résultats avec ceux des études précédentes. Dans l'essai associant platines, 5FU et belomycine, par exemple, l'ORR s'élève à 84 %, et est donc largement supérieur à celui des essais cliniques présentés.

En outre, Marc BARDOU remarque que la PFS n'est pas nécessairement le meilleur critère pour les anti-PD1.

Vincent GAZIN rappelle que, globalement, l'ANSM propose de continuer à privilégier l'administration de platines en première ligne. S'agissant des autres traitements, les séries présentées n'ont pas fait l'objet de demandes d'AMM, même si elles sont couramment utilisées hors AMM. Il n'est donc pas possible de s'appuyer sur des données d'efficacité solides, mais sur des impressions. Or, les dermatologues consultés sur ce sujet estiment que le cemiplimab semble avoir une activité. Enfin, la balance avec les alternatives thérapeutiques incite le GTOH à se montrer favorable à l'usage de ce produit en deuxième ligne, ou en première ligne en l'absence d'alternatives.

S'agissant de la durée de traitement, les essais cliniques mentionnent souvent la possibilité de poursuivre le traitement dès lors que le patient en retire un bénéfice. Il apparaît néanmoins plus raisonnable de limiter le traitement jusqu'à la progression de la maladie.

Albert TRINH-DUC demande comment ont été prétraités les patients inclus dans les essais comme indiqué dans le document de présentation.

Vincent GAZIN répond que ces prétraitements peuvent inclure une radiothérapie ou une chimiothérapie.

Jacques JOURDAN remarque que ces cohortes concernent en moyenne des patients âgés de 75 ans, et que les résultats obtenus avec les cisplatines semblaient meilleurs qu'avec le carboplatine. La restriction de l'indication aux patients pour lesquels les sels de platine ne peuvent plus être utilisés paraît donc une bonne précaution.

S'agissant de la posologie, Jacques JOURDAN regrette que les deux cohortes ouvertes en France répondent à des posologies encore différentes. En outre, compte tenu du faible nombre de patients prévus, dans l'ATUc, il n'est pas certain que cette demande d'ATUc soit justifiée, sept centres français ayant vocation à inclure des patients dans le cadre de l'essai clinique.

Vincent GAZIN rappelle que 82 demandes d'ATUc ont été reçues entre juin et octobre 2018, 44 ayant été acceptées. Ces effectifs ne pourront donc pas être inclus dans l'essai clinique. En outre, l'ATUc permet d'ouvrir un traitement en outre-mer ou dans tous les territoires de France métropolitaine, sans besoin d'ouvrir un centre investigateur.

Driss BERDAI remarque que la formulation de l'ATUc ne mentionne pas l'absence d'éligibilité à la radiothérapie, et suggère d'apporter cette précision.

Vincent GAZIN confirme que tel sera bien le cas.

Hélène POLLARD remarque quant à elle que la note d'informations aux patients est rédigée avec naïveté.

Marc BARDOU confirme que les fiches-patients sont souvent indigentes, les informations apportées étant soit infantilisantes soit inutilisables.

Vincent GAZIN confirme qu'il s'agit d'un réel point de discussion avec les laboratoires, qui éprouvent des difficultés à trouver, dans la pratique, le niveau de langage approprié pour les notices.

Serge ANE souhaite s'assurer que la voie d'administration qui sera retenue sera la forme intraveineuse.

Florence TURCRY le lui confirme.

Marc BARDOU propose de procéder à un tour de table pour recueillir l'opinion de chaque membre de la Commission.

Hélène POLLARD a trouvé le dossier extrêmement long et complexe, notamment s'agissant des posologies. Le produit étant destiné à des patients âgés, et n'affichant que 50 % de réponses positives, pour 30 % d'effets indésirables graves, il lui semble difficile de se forger une appréciation éclairée.

Jacques JOURDAN souligne la gravité de la pathologie et l'absence de réponse thérapeutique efficace à long terme. Dans ce contexte, la proposition présentée semble la seule offrant un taux de réponse évaluable et jugé acceptable. Jacques JOURDAN souligne en outre que l'article du *New England Journal of Medicine* présente les données de tolérance de façon beaucoup plus favorable que dans le dossier fourni aux membres de la Commission.

Raphaël FAVORY confirme que le dossier présenté est complexe, mais estime que, si l'ATUc est proposée à la posologie étudiée dans l'étude, il ne pose pas de difficulté particulière.

Driss BERDAI confirme qu'à la lecture des données présentées, la présomption d'efficacité clinique semble établie, avec un rapport bénéfice/risque acceptable pour une pathologie grave et des patients inéligibles aux alternatives thérapeutiques. Il serait donc favorable à la délivrance de l'ATUc, même s'il regrette que l'essai de phase II dans la même indication n'ait pas été ouvert en France. Les réponses du laboratoire aux observations majeures soulevées dans le cadre de la demande d'AMM fourniront également des éléments d'informations complémentaires.

Isma AZIBI estime elle aussi qu'au regard du dossier et du nombre d'ATUc demandée, accorder une ATUc semble justifié, sur la base de la posologie étudiée dans le cadre des études.

Serge ANE serait également favorable à la délivrance d'une ATUc, au vu de la gravité de la pathologie et de l'absence d'alternatives thérapeutiques pour les patients concernés.

Marie-Alix ALIX rejoint cet avis, dès lors que la posologie retenue est celle proposée par le GTOH, au vu de l'absence d'alternative efficace et de la gravité de la pathologie considérée.

Albert TRINH-DUC demande si le laboratoire s'est engagé à réaliser un essai comparatif. Il remarque en effet que, dès lors que la FDA et l'EMA auront accordé une AMM, cet essai ne sera probablement jamais mené, ce qui lui semble regrettable.

Vincent GAZIN ne croit pas que la FDA ait demandé un tel essai.

Albert TRINH-DUC relève que, plus généralement, en oncologie, sous prétexte de la gravité de la pathologie, des AMM sont accordées sur la base d'essais très précoces, avec des données incomplètes et des niveaux de preuve faibles, sans perspective de mise en place d'essais comparatifs.

Vincent GAZIN explique que la France a la chance de pouvoir accorder des ATUc pour des médicaments utilisés dans des maladies graves et pour lesquels il y a une présomption d'efficacité, et ainsi de pouvoir attendre de disposer de réelles démonstrations scientifiques pour accorder des AMM, ce qui n'est pas le cas de tous les pays d'Europe. L'EMA peut ainsi se trouver incitée à délivrer des AMM sur la base de critères qui, en France, justifieraient seulement des ATUc.

Marc BARDOU note néanmoins que 82 demandes d'ATUc ont été réceptionnées par l'ANSM entre juin et octobre 2018. Un essai comparatif avec 200 patients aurait donc pu être conduit en quelques mois.

Marc MARTIN rappelle que la population concernée par les ATU n'est pas éligible aux platines ou a déjà reçu une première ligne. Elle n'aurait donc pas pu être incluse dans un essai randomisé en première ligne *versus* sels de platine.

Marc BARDOU remarque néanmoins que l'AMM portera bien sur une utilisation du produit en première ligne. La remarque formulée ne portait pas tant sur les ATU que sur la faible qualité du dossier d'AMM présenté, qui ne présente aucune certitude sur l'efficacité, la sécurité, ou la posologie, ce qui constitue un réel problème.

Il soumet au vote la question posée à la Commission :

« LIBTAYO en intraveineuse est indiqué en monothérapie pour le traitement de patients adultes non éligibles à un essai clinique, considérés en impasse thérapeutique, atteints d'un carcinome épidermoïde cutané localement avancé ou métastatique, non éligible à la chirurgie ou à la radiothérapie :

- à partir de la deuxième ligne de traitement
- ou inéligibles aux sels de platine

Posologie : 3 mg/kg toutes les 2 semaines, jusqu'à progression ou toxicité inacceptable
PS 0-1

Une mise en garde concernant les hyper-progressions sera mentionnée dans le protocole d'utilisation thérapeutique »

La Commission rend un avis favorable à la majorité³ des votants.

Driss BERDAI souligne que, contrairement à une tribune récemment parue dans *Le Monde*, les débats de ce jour illustrent comment le système de santé français permet l'accès à l'innovation, dès lors que les données sont correctement versées au dossier et évaluées.

La prochaine réunion se tiendra le 6 décembre 2018.

En l'absence de questions diverses, le Président clôt la séance à 16 heures 35.

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

Marc BARDOU

³ 6 pour : Marie-Alix ALIX, Serge ANE, Isma AZIBI, Driss BERDAI, Raphaël FAVORY et Jacques JOURDAN
3 absences : Hélène POLLARD, Marc BARDOU et Albert TRINH-DUC