

Secrétariat des Commissions

**Commission d'évaluation initiale du
rapport entre les bénéfices et les
risques des produits de santé**

Compte-rendu de la réunion du 10 juillet 2014

Approuvé par mail le 28 août 2014

PARTICIPANTS

Membres de la Commission :

Nicolas ALBIN
Gwenaëlle ALLAIN-VEYRAC
Michel BIOUR
Jean-Benoît CHENIQUE
Christophe DUGUET
Christian FLAISSIER
Claire GUY
Pierre-Yves HATRON (après-midi)
Hélène POLLARD
Martine TEBACHER ALT
Albert TRINH-DUC

Excusés :

Isabelle DEBRIX
Willy ROZENBAUM
Stéphane TELLEZ

Directeur général de l'ANSM ou son représentant :

Cécile DELVAL, directrice de l'évaluation

Secrétariat de la Commission :

David MORELLE
Magali RODDE
Corinne CHARDAVOINE

Participants de l'ANSM :

Laura ANDREOLI, Direction des médicaments en neurologie, psychiatrie, antalgie, rhumatologie, pneumologie, ORL, ophtalmologie, stupéfiants
Nadia BAHMAD, Direction de l'évaluation
Chantal BÉLORGEY, Directrice des médicaments en oncologie, hématologie, immunologie et néphrologie
Elsa BOHER, Direction des médicaments anti-infectieux, en hépato-gastro-entérologie, en dermatologie et des maladies métaboliques rares
Lotfi BOUDALI, Direction des médicaments en cardiologie, endocrinologie, gynécologie et urologie
Badis BENSAAAD, Direction des médicaments en neurologie, psychiatrie, antalgie, rhumatologie, pneumologie, ORL, ophtalmologie, stupéfiants

Anne-Marie CALLENS, Direction des médicaments en neurologie, psychiatrie, antalgie, rhumatologie, pneumologie, ORL, ophtalmologie, stupéfiants
Julie CAVALIER, Direction des affaires juridiques et réglementaires
Catherine DEGUINES, Direction des médicaments en neurologie, psychiatrie, antalgie, rhumatologie, pneumologie, ORL, ophtalmologie, stupéfiants
Joseph EMMERICH, Directeur des médicaments en cardiologie, endocrinologie, gynécologie et urologie
Augusto FERNANDEZ, Direction des médicaments en neurologie, psychiatrie, antalgie, rhumatologie, pneumologie, ORL, ophtalmologie, stupéfiants
Vincent GAZIN, Direction des médicaments en oncologie, hématologie, immunologie et néphrologie
Sara HENRY, Direction des médicaments anti-infectieux, en hépato-gastro-entérologie, en dermatologie et des maladies métaboliques rares
Liliana KAPETANOVIC, Direction de l'évaluation
Carole LE SAULNIER, Directrice des affaires juridiques et réglementaires
Annie LORENCE, Direction de l'évaluation
Françoise MANCEL, Direction de l'évaluation
Marc MARTIN, Direction des médicaments en oncologie, hématologie, immunologie et néphrologie
Nathalie MORGENSZTEJN, Direction des médicaments anti-infectieux, en hépato-gastro-entérologie, en dermatologie et des maladies métaboliques rares
Nathalie RICHARD, Direction des médicaments en neurologie, psychiatrie, antalgie, rhumatologie, pneumologie, ORL, ophtalmologie, stupéfiants
Caroline SEMAILLE, Directrice des médicaments anti-infectieux, en hépato-gastro-entérologie, en dermatologie et des maladies métaboliques rares

Ordre du jour

I	APPROBATION DU COMPTE-RENDU DE LA COMMISSION DU 15 MAI 2014	4
II	RETOUR D'INFORMATIONS DES DOSSIERS EXAMINES PAR LE CHMP LORS DES REUNIONS DE MAI ET JUIN 2014	4
II.1	CHMP de mai 2014	4
II.2	CHMP de juin de 2014	6
III	DOSSIERS THEMATIQUES	10
III.1	Demandes d'autorisation temporaire d'utilisation de cohorte (ATUc)	10
III.1.1	ATUc Translarna® (ataluren)	10
III.2	Recommandation temporaire d'utilisation (RTU)	13
III.2.1	RTU Vérapamil	13
III.3	Demandes d'autorisation temporaire d'utilisation de cohorte (ATUc)	18
III.3.1	ATUc sofosbuvir/lédipasvir	18
III.3.2	ATUc céritinib	24
III.3.3	ATUc pembrolizumab	26
III.3.4	ATUc Kyprolis® (carfilzomib)	29

I Approbation du compte-rendu de la commission du 15 mai 2014

Michel BIOUS invite la Commission à faire part d'éventuelles modifications sur le compte rendu de la réunion du 15 mai 2014.

Sous réserve des modifications de forme demandées par Martine TEBACHER-ALT, le procès-verbal de la réunion de la Commission d'évaluation initiale du rapport entre les bénéfiques et les risques des produits de santé du 15 mai 2014 est approuvé à l'unanimité.

Pour : Nicolas ALBIN, Gwenaëlle ALLAIN-VEYRAC, Michel BIOUS, Christian FLAYSSIER, Hélène POLLARD, Martine TEBACHER-ALT, Albert TRINH-DUC.

II Retour d'informations des dossiers examinés par le CHMP lors des réunions de mai et juin 2014

II.1 CHMP de mai 2014

Liliana KAPETANOVIC annonce que six AMM ont reçu un avis favorable du CHMP.

- **Gazyvaro® (obinutuzumab)**

Gazyvaro® (obinutuzumab) est un anticorps monoclonal anti-CD20 recombinant humanisé type II, qui a été approuvé dans l'indication « utilisation *en association avec le chlorambucil pour le traitement des patients adultes atteints de leucémie lymphoïde chronique (LLC) non précédemment traités, et présentant des comorbidités les rendant inéligibles à un traitement à base de fludarabine à pleine dose* ». Les effets indésirables les plus fréquemment observés sont des réactions liées à la perfusion, des neutropénies, des thrombopénies et des infections de grade 3 à 5. Plusieurs effets indésirables graves ont été rapportés : syndrome de lyse tumorale, événements cardiaques et dans de très rares cas une LEMP. Au premier tour, des objections majeures ont été formulées dans l'attente des résultats des études en cours obinutuzumab *versus* chlorambucil et *versus* rituximab en association avec chlorambucil.

- **Translarna® (ataluren)**

L'ataluren est indiqué dans le « *traitement de la dystrophie musculaire de Duchenne, résultant d'une mutation non-sens dans le gène de la dystrophine, chez les patients ambulatoires âgés de 5 ans ou plus. L'efficacité n'a pas été démontrée chez les patients non ambulatoires. La présence d'une mutation non-sens dans le gène de la dystrophine doit être déterminée par un test génétique* ». Après un premier avis défavorable, une AMM conditionnelle a été accordée à la suite de l'audition du laboratoire. La condition repose sur l'obligation de réaliser une étude de confirmation en double aveugle *versus* placebo.

Albert TRINH-DUC ne comprend pas pour quelle raison le CHMP a demandé une étude de confirmation alors que l'effet n'est pas confirmé sur le critère principal de la première étude. Le CHMP s'est initialement positionné négativement et aucune nouvelle donnée n'a été versée au dossier.

Liliana KAPETANOVIC confirme que lors du premier tour l'efficacité a été considérée comme limitée et le rapport bénéfice/risque défavorable. Le CHMP a fait évoluer son avis suite à l'audition de la firme et le vote l'a emporté à la majorité.

Michel BIOUS explique que la firme a retravaillé les données : lors du 2^{ème} tour, l'industriel aurait démontré une moindre perte du périmètre de marche avec ataluren que sans.

Albert TRINH-DUC considère qu'il lui paraît gênant que le laboratoire retravaille les données en *post hoc*.

Michel BIOUS rappelle que la décision est toujours difficile s'agissant de médicament orphelin : faut-il mettre en place des cohortes, traiter au cas par cas ?

Liliana KAPETANOVIC précise que l'AMM est conditionnelle pour cette raison.

- **Plegridy® (interferon beta-1a pégylé)**

Ce produit a obtenu un avis favorable pour une AMM dans l'indication « *traitement des formes rémittentes récurrentes de sclérose en plaques* ». Une étude clinique randomisée en double-aveugle *versus* placebo a été réalisée. Les résultats de la première des deux années prévues ont été présentés et concernent 1 512 patients avec SEP RR. Aucune étude d'efficacité post-AMM n'est prévue, dans l'attente des résultats de la deuxième année d'étude de phase 3. Une étude *versus* interféron non pégylé pourra éventuellement être envisagée. Les événements indésirables les plus fréquents sont des érythèmes au site d'injection, grippe, fièvre, maux de tête, myalgie, frissons, douleur et prurit au site d'injection, asthénie et arthralgie.

- **Nuwiq® (simoctogog alfa)**

Nuwiq® (simoctogog alfa) a obtenu un avis favorable pour une AMM dans « *le traitement et la prophylaxie des épisodes hémorragiques chez les patients atteints d'hémophilie A (déficit congénital en facteur VIII). Nuwiq® peut être administré à toutes les classes d'âge* ». Aucun événement indésirable fréquent n'a été identifié. L'immunogénicité a été évaluée chez 135 patients et n'a révélé aucun développement des inhibiteurs du facteur VIII.

- **Simbrinza® (brinzolamide/brimonidine tartrate)**

Simbrinza® a reçu un avis favorable pour une AMM dans la « *réduction de la pression intraoculaire (PIO) élevée chez les patients adultes atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hyertonie intraoculaire, pour lesquels la réduction de PIO sous monothérapie est insuffisante* ». Des études ont démontré une non-infériorité de Simbrinza® par rapport au brinzolamide 10 mg/ml + brimonidine 2 mg/ml administrés de façon concomitante. Les événements indésirables les plus fréquents sont l'hyperhémie oculaire, les réactions oculaires de type allergique, la dysgueusie. Le profil de tolérance de Simbrinza® est similaire à celui de chacun de ses composants.

- **Envarsus® (tacrolimus)**

L'Envarsus® a reçu un avis favorable pour une AMM dans « *la prévention du rejet du greffon chez les adultes transplantés rénaux ou hépatiques et dans le traitement du rejet de l'allogreffe résistant au traitement par d'autres immunosuppresseurs chez les patients adultes* ». Les événements indésirables les plus fréquents sont des tremblements, anomalies de la fonction rénale, hyperglycémies, diabète sucré, hyperkaliémie, infections, hypertension et insomnies.

Liliana KAPETANOVIC indique que trois extensions d'indications pour des médicaments déjà autorisés ont reçu des avis favorables :

- **Arzerra® (ofatumumab)**

Une extension d'indication a été accordée pour Arzerra® (ofatumumab) dans une indication semblable à celle du Gazyvaro®, mais en association avec le chlorambucil ou la bendamustine dans le traitement de LLC chez des patients non précédemment traités, non éligibles au traitement à base de fludarabine.

- **Halaven® (éribuline)**

Ce traitement est désormais indiqué « *en monothérapie dans le traitement des patients atteints d'un cancer du sein localement avancé ou métastatique, dont la maladie a progressé après au moins un protocole de chimiothérapie pour le traitement du stade avancé* », au lieu de « *après deux protocoles de chimiothérapie* ».

- **Vfend® (voriconazole)**

L'extension d'indication a été approuvée pour la « *prophylaxie des infections fongiques invasives chez les receveurs d'une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH) à haut risque* ».

Enfin, plusieurs arbitrages ont été rendus :

- **RAS-acting agents**

Le CHMP a approuvé l'avis du PRAC relatif aux restrictions d'indications de ce traitement par double blocage du système rénine-angiotensine.

- **Dexamed® (dexamphétamine sulfate)**

Ce produit n'est pas disponible en France (reconnaissance mutuelle), un arbitrage a été déclenché par les Pays-Bas en raison du risque de dépendance et d'abus. Ce produit est indiqué dans la prise en charge des troubles de déficit de l'attention et l'hyperactivité. La France ne faisait pas partie de la procédure mais un

arbitrage au CHMP étant en cours, il pourrait être proposé en France qui avait considéré au moment de l'AMM que le rapport bénéfice/risque de ce produit était défavorable.

Les avis défavorables ont été confirmés pour Masiviera® (masitinib) dans le cancer du pancréas localement avancé ou métastatique résecable, Nervertra® (laquinimod) dans la SEP et Reasanz® (serelaxin) dans le traitement de l'insuffisance cardiaque.

II.2 CHMP de juin de 2014

Six AMM ont reçu un avis favorable du CHMP.

- **Abasria® (insuline glargine)**

Il s'agit du premier biosimilaire de l'insuline glargine, il a obtenu un avis favorable pour une AMM dans le traitement du diabète sucré de l'adulte, de l'adolescent et de l'enfant à partir de 2 ans. La discussion a essentiellement porté sur l'immunogénicité de ce produit, dans la mesure où plus d'anticorps anti-insuline ont été détectés avec le biosimilaire par rapport au médicament de référence et davantage de patients présentaient un taux supérieur à 5 %. Dans l'étude, ces résultats ont été principalement retrouvés chez les patients diabétiques de type 2. L'analyse des événements indésirables n'a pas montré de différence entre le biosimilaire et le médicament de référence.

Albert TRINH-DUC s'enquiert du mode d'administration de ce produit.

Joseph EMMERICH indique qu'il s'agit du même mode d'injection. La différence majeure constatée avec ce biosimilaire a bien été le taux d'anticorps anti-insuline détectées plus élevé qu'avec le princeps.

- **Daklinza® (daclatasvir)**

Daklinza® a reçu un avis favorable pour l'AMM dans l'indication « *en association avec d'autres médicaments dans le traitement de l'infection chronique par le virus de l'hépatite C (VHC) chez les adultes, pour les génotypes 1 à 3.* ». En association au sofosbuvir, les événements indésirables les plus fréquemment rapportés sont la fatigue, les céphalées, les nausées mais aucun événement de grade 3 ou 4 n'a été observé. En association avec peg-interferon alfa/ribavirine, quelques événements indésirables de grade 3 ont été rapportés, tels que neutropénie, anémie, lymphopénie.

- **Clopidogrel / AAS Teva**

Un avis favorable pour l'AMM de l'association clopidogrel/acide acétylsalicylique Teva a été accordé dans la « *prévention des événements athérotrombotiques chez l'adulte déjà traité par le clopidogrel et l'acide acétylsalicylique (AAS). Clopidogrel/acide acétylsalicylique Teva est une association de médicaments à dose fixe pour la poursuite du traitement d'un :*

- *syndrome coronaire aigu sans sus-décalage du segment ST (angor instable ou infarctus du myocarde sans onde Q), y compris chez les patients bénéficiant d'une angioplastie coronaire avec pose de stent,*
- *infarctus du myocarde aigu avec sus-décalage du segment ST chez les patients traités médicalement et éligibles à un traitement thrombolytique.* »

Les événements indésirables les plus fréquemment rapportés sont les saignements (9,3 % dans une étude).

- **Velphoro® (sucroferic oxyhydroxide)**

Velphoro (fer) a reçu un avis favorable pour son AMM pour l'indication « *contrôle du taux de phosphate sérique chez les patients adultes atteints de néphropathie chronique (NPC) sous hémodialyse (HD) ou sous dialyse péritonéale (DP). Velphoro doit être utilisé dans le cadre d'une approche thérapeutique multiple, qui peut inclure un supplément en calcium, de la 1,25 dihydroxyvitamine D3 ou l'un de ses analogues, ou des calcimimétiques pour contrôler le développement de l'ostéodystrophie rénale* ». Les événements indésirables les plus fréquents sont la diarrhée et la décoloration des selles qui surviennent tôt pendant le traitement, mais diminuent au cours du temps.

- **Vizamyf® (flutemetamol f-18)**

Ce médicament radiopharmaceutique, à usage diagnostique uniquement, a reçu un avis favorable pour l'indication « *l'imagerie en Tomographie par émission de positons (TEP) afin d'estimer la densité des plaques β -amyloïdes neuritiques dans le cerveau de patients adultes ayant une déficience cognitive qui sont en cours d'évaluation pour la maladie d'Alzheimer et pour d'autres causes de déficience cognitive. Vizamyf doit être utilisé en complément à l'évaluation clinique* ». Un résultat négatif de l'examen TEP indique une densité très

faible de plaques amyloïdes, ce qui n'est pas compatible avec un diagnostic de maladie d'Alzheimer. Les événements indésirables les plus fréquemment rapportés sont les nausées, les rougeurs, une gêne dans la poitrine, et l'hypertension.

- **Triumeq® (abacavir/dolutegravir/lamivudine)**

Triumeq® a reçu un avis favorable pour une AMM dans « *le traitement de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) chez les adultes et adolescents à partir de 12 ans pesant au moins 40 kg. Avant de débiter un traitement contenant de l'abacavir, le dépistage de l'allèle HLA-B*5701 doit être réalisé chez tout patient infecté par le VIH, quelle que soit son origine ethnique. L'abacavir ne doit pas être utilisé chez les patients porteurs de l'allèle HLA-B*5701.* » Les événements indésirables les plus fréquemment rapportés sont les nausées, vomissements, diarrhées, fièvre, léthargie, éruptions cutanées (chez les patients présentant une réaction d'hypersensibilité à l'abacavir). Plus rarement, on rapporte des érythèmes polymorphes, des syndromes de Stevens-Johnson et des syndromes de Lyell.

Sept extensions d'indications pour des médicaments déjà autorisés ont reçu un avis favorable.

- **Isentress® (raltegravir)**

Isentress® (raltegravir) a reçu un avis favorable pour une extension d'indication dans le traitement du VIH des nourrissons à partir de 4 semaines et pour une extension de gamme pour un comprimé à croquer (100 mg).

- **Avastin® (bevacizumab)**

Ce médicament a reçu un avis favorable pour une extension d'indication en association au paclitaxel, au topotécan ou à la doxorubicine liposomale pégylée « *chez les patientes adultes atteintes d'un cancer épithélial de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif, en récurrence, résistant aux sels de platine, qui n'ont pas reçu plus de deux protocoles antérieurs de chimiothérapie et qui n'ont pas été préalablement traitées par du bevacizumab ou d'autres inhibiteurs du VEGF ou d'autres agents ciblant le récepteur du VEGF.* »

Claire GUY rejoint la séance à 10 heures 26.

- **Eliquis® (apixaban)**

Une extension d'indication a été accordée à Eliquis® dans le « *traitement de la thrombose veineuse profonde et de l'embolie pulmonaire, et prévention de la récurrence de TVP et d'EP chez l'adulte* ».

- **Enbrel® (etanercept)**

Enbrel® (etanercept) a reçu un avis favorable pour une extension d'indication dans le « *traitement de la spondylarthrite axiale sévère non radiographique accompagnée de signes objectifs d'inflammation* ».

- **Eylea® (aflibercept)**

Une extension d'indication a été accordée pour le traitement de « *l'œdème maculaire diabétique* ». Le CHMP a exigé une étude d'efficacité post-autorisation afin de prolonger le suivi au-delà d'un an.

- **Kalydeco® (ivacaftor)**

Ce médicament a reçu un avis favorable pour une extension d'indication au « *traitement de la mucoviscidose chez les patients à partir de six ans, porteurs de l'une des mutations de défaut de régulation (classe III) du gène CFTR suivantes : G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N ou S549R* ».

- **Stivarga® (regorafenib)**

Stivarga® (regorafenib) a reçu un avis favorable pour une extension d'indication pour le traitement des « *tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST) non résécables ou métastatiques ayant progressé lors d'un traitement antérieur par imatinib et sunitinib ou en cas d'intolérance à ces traitements* ».

Enfin, deux arbitrages ont été rendus.

- **Seasonique**

Cette pilule contraceptive, contenant éthinylestradiol 30 µg/10µg – levonorgestrel 150µg prise en continu pendant 3 mois, a reçu un arbitrage final positif, malgré les réticences de l'Allemagne.

- **Sandostatine/Sandostatine LAR**

Les RCP de ce produit ont été harmonisées dans tous les pays de l'Union européenne.

Albert TRINH-DUC s'enquiert d'éventuels critères précis appliqués dans la méthodologie des études post-autorisation (PAES).

Joseph EMMERICH confirme qu'il s'agit le plus souvent d'études ouvertes et non d'essais randomisés. Leur utilité en termes de sécurité est peu pertinente car un grand nombre de patients est nécessaire. Les réponses relatives à la sécurité les plus pertinentes sont apportées par des études de pharmaco-épidémiologie. Les études post-autorisation (PAES) sont de plus en plus fréquentes, et il sera intéressant à terme de vérifier l'apport de ces études quant aux questions de sécurité.

Cécile DELVAL explique que l'agence européenne ouvre une réflexion sur les AMMs accordées de manière précoce, notamment par le sujet « adaptive licensing » qui vient en complément du dispositif « AMM conditionnelles ». Deux dossiers feront l'objet d'une phase pilote pour tester cette nouvelle approche. Elle ne peut pas en dire davantage sur la nature des deux dossiers sélectionnés, cette information n'étant pas d'ordre publique.

Albert TRINH-DUC suppose que les laboratoires ont bien entendu cette évolution. Il souhaite savoir si l'ANSM ou l'Europe peuvent demander à des laboratoires de réaliser des études méthodologiquement recevables, sachant que les PAES existent. Les laboratoires peuvent opposer aux institutions le fait qu'il n'a jamais été établi qu'ils soient dans l'obligation de réaliser des études méthodologiquement recevables pour montrer une efficacité qui n'a pas pu ou n'a pas été démontrée dans les études précédentes.

Cécile DELVAL confirme que ces subtilités réglementaires interviennent bien dans le périmètre de la négociation entre le laboratoire et l'EMA. Les PAES sont un dispositif nouveau que l'ANSM suivra de près.

Albert TRINH-DUC comprend que l'objectif des PAES est d'évaluer l'efficacité. Il s'interroge sur l'intérêt de mener des études d'efficacité contrôlées non randomisées et en ouvert dans la mesure où le niveau de preuve ne sera pas satisfaisant.

Cécile DELVAL estime que la réponse se fera au cas par cas, en fonction du domaine thérapeutique. Dans certaines situations, il est nécessaire d'avoir des études confirmatoires, par exemple dans le suivi à long terme du maintien d'un effet.

Liliana KAPETANOVIC précise que le cas mentionné précédemment est une des premières PAES demandée par le CHMP. Le protocole sera proposé par la firme et revu par le CHMP.

Michel BOUR considère que cette procédure n'est pas choquante : il cite l'exemple des statines qui ont obtenu une AMM sur la baisse du cholestérol sans avoir connaissance d'effets à long terme.

Nicolas ALBIN note que deux anti-CD 20 arrivent simultanément, avec une indication quasi identique. Par ailleurs, l'utilisation de l'Avastin® dans sa nouvelle indication sera difficile car il dispose d'une AMM en première ligne et chez les patients résistants aux sels de platine : il sera difficile d'identifier les patients qui ne l'auront jamais reçu. Enfin, il demande ce qu'a démontré l'étude qui a validé le biosimilaire (immunogénicité, pharmacocinétique, efficacité clinique...).

Joseph EMMERICH explique que l'étude relative au biosimilaire a été menée chez plus de 12 000 patients à haut risque cardiovasculaire et donc un grand nombre de diabétiques de type 2 qui présentaient une anomalie de la glycémie à jeun ou une intolérance au glucose. Les patients ont reçu l'une des deux molécules. Le premier co-critère principal était la survenue d'un premier événement : décès d'origine cardiovasculaire, IDM non fatal ou AVC non fatal. Aucune différence n'a été mise en évidence entre les deux groupes. Par contre, l'étude a permis d'identifier davantage d'anticorps dans le groupe bio-similaire que dans l'autre groupe, sans conséquences cliniques mises en évidence jusqu'à maintenant. La France ne recommandera pas de passer d'un traitement à l'autre. Ce problème se posera probablement avec d'autres biosimilaires, compte tenu des conditions de fabrication et du résultat final qui ne peut être exactement identique. La discussion a essentiellement concerné les conséquences potentielles de ces anticorps. L'avis de la France était assez réservé, mais le CHMP a considéré que l'AMM pouvait être approuvée, compte tenu du fait que les essais cliniques n'avaient rien mis en évidence. Il s'agit du premier biosimilaire autorisé, la vigilance reste de mise.

Cécile DELVAL précise que ces anticorps ne sont pas neutralisants. Concernant le contexte réglementaire relatif aux biosimilaires, un décret est en cours de préparation pour élaborer une liste de références sur les biosimilaires visant à encadrer leur bon usage et en évitant de changer de produit en cours de traitement.

Christophe DUGUET indique avoir entendu que l'EMA a lancé un appel à projets sur la question des *adaptive licensing*. Il souhaite avoir des informations à ce sujet et connaître la différence entre *adaptive licensing* et AMM conditionnelle.

Cécile DELVAL explique que les périmètres des deux dispositifs ne sont pas encore bien clarifiés. La France a porté ses remarques à l'Europe. L'ANSM est favorable à l'accès précoce à l'innovation de manière équitable et transparente pour tous les patients à condition qu'il soit encadré et que les dispositifs ne soient pas démultipliés. Il existe en effet déjà les AMM, les AMM avec PAES, les AMM avec PASS, les AMM avec PGR, les AMM conditionnelles, les AMM sous circonstances exceptionnelles... A cela s'ajoute le fait que chaque pays a sa propre procédure d'accès au marché.

Albert TRINH-DUC demande à se faire préciser la différence entre AMM conditionnelle et *adaptive licensing*.

Cécile DELVAL reconnaît que l'Agence a également eu des difficultés à les distinguer, sachant que la réflexion est en cours au niveau de l'Europe.

Joseph EMMERCIH estime que l'AMM conditionnelle permet de mettre rapidement sur le marché des médicaments utiles dans des champs thérapeutiques sans alternative (maladies rares...) lorsque le rapport bénéfice/risque est présumé positif, mais sans évidence forte telle que des essais de phase 3 randomisés. A titre personnel, il considère que *l'adaptive licensing* est poussé par l'industrie pharmaceutique afin d'obtenir plus rapidement des AMM, sans attendre la réalisation de phases 3 de morbi-mortalité.

A titre personnel, il est réticent à ce concept car il ne considère pas l'EMA suffisamment souple pour avoir la capacité et la volonté de retirer une AMM au cas où le produit ne remplirait pas les conditions requises par l'AMM. Si une AMM est donnée de manière plus précoce pour gagner du temps, notamment parce qu'on reproche à l'EMA d'être plus lente que la FDA dans l'évaluation des dossiers -, cela implique également que le CHMP ait la capacité de retirer une AMM lorsque le rapport bénéfice/risque n'est plus considéré comme positif. En contrepartie, en dehors de *l'adaptive licensing*, cela peut permettre de retirer des AMM plus facilement lorsque le rapport bénéfice/risque d'un médicament est considéré comme négatif. Lors des arbitrages sur les réévaluations du rapport bénéfice/risque au PRAC ou au CHMP, la France n'est pas souvent suivie lorsqu'il s'agit de modifier les AMM (rubrique 4.1) ou d'obtenir la suspension d'une AMM.

Cécile DELVAL ajoute que la France dispose de l'ATUc pour mettre à disposition les médicaments de manière précoce. La France a été en avance dans ce domaine. Il faut ainsi s'interroger sur l'intérêt d'un dispositif supplémentaire.

Albert TRINH-DUC comprend que le concept *adaptive licensing* s'intègre à l'AMM conditionnelle et le nuance.

Cécile DELVAL répond que cela n'est pas encore clarifié, les discussions sont en cours. La tendance est aujourd'hui à la création d'un nouveau dispositif, sachant que la France dispose déjà des processus ATUc et AMM conditionnelles (via l'EMA).

Albert TRINH-DUC rappelle que l'Europe dispose également de l'AMM conditionnelle. Il pensait que ce concept ne ferait que préciser les règles de l'AMM conditionnelle.

Cécile DELVAL constate que le dispositif de l'AMM conditionnelle ne remporte pas le succès escompté. Le régulateur considère pour sa part que la plupart des AMM conditionnelles ont été confirmées, les AMM conditionnelles deviennent souvent définitives.

Christian FLAISSIER se dit gêné par ce dispositif. Il souhaite savoir s'il est possible d'accorder une AMM avec une durée déterminée qui obligerait la firme à représenter de nouvelles données.

Cécile DELVAL explique que cette orientation fait partie de la discussion en cours. Il sera nécessaire d'être plus contraignant sur les durées, mais cela n'est pas forcément faisable sur le plan législatif.

Nicolas ALBIN précise, qu'en oncologie, ce dispositif permet un accès plus précoce à une molécule pour certaines strates ou cohortes de patients. Dans une pathologie néoplasique ou proliférative, une cohorte de patients peut ainsi bénéficier, en raison d'une particularité biologique, d'un médicament spécifique. Par la suite, les effets doivent être prouvés par une étude de phase 3 classique, sans priver les patients de ce médicament spécifique. Des exemples de médicaments majeurs dans le traitement du cancer du sein HER2+ sont disponibles grâce à ce dispositif.

Michel BLOUR rappelle que la Commission examinera dans l'après-midi des dossiers pour lesquels seuls des essais de phase 1 sont disponibles. Ces phases 1 sont particulières, avec plusieurs centaines de patients et pas moins de 6 bras différents.

Nicolas ALBIN le confirme.

Liliana KAPETANOVIC quitte la séance à 11 heures 00.

III Dossiers thématiques

III.1 Demandes d'autorisation temporaire d'utilisation de cohorte (ATUc)

III.1.1 ATUc Translarna® (ataluren)

Christophe DUGUET précise qu'il a un lien d'intérêt avec ce dossier mais que l'association qu'il représente, AFM Téléthon concernée par la maladie de Duchenne, n'a aucun lien financier avec le laboratoire PTC Therapeutics qui a déposé la demande et ne reçoit aucune subvention de sa part. L'essai mené sur Translarna® a été réalisé dans une trentaine de pays. L'un des centres investigateur est l'institut de myologie de la Pitié-Salpêtrière, dont l'association est pilote en cotutelle avec l'Inserm, l'AP-HP, le CNRS et l'université. L'unité de Thomas Voit, un des investigateurs pour la France, est en cotutelle Université-Inserm. Thomas Voit a par ailleurs été expert externe pour l'EMA dans le cadre de l'examen de ce dossier.

L'évaluateur de l'ANSM rappelle que Translarna® a reçu un avis favorable du CHMP en mai 2014 pour une AMM conditionnelle dans le traitement de la myopathie de Duchenne (DMD) chez des patients ambulatoires âgés de 5 ans et plus, présentant une mutation génétique. Le dossier de demande d'ATUc a été déposé au moment de l'avis favorable du CHMP, pour permettre une mise à disposition précoce du produit.

Cette nouvelle substance active permet la translecture par le ribosome d'un codon d'arrêt prématuré, qui provoque la maladie en interrompant la traduction avant la production d'une protéine de longueur complète. La myopathie de Duchenne est une maladie génétique rare d'hérédité récessive liée au chromosome X (99,9 % des malades sont des hommes). Cette maladie qui concerne une naissance sur 3300, touche 150 à 200 nouveaux patients par an. Environ 2 500 personnes en sont affectées en France. Le diagnostic clinique et le traitement symptomatique nécessitent une prise en charge pluridisciplinaire.

L'indication est revendiquée dans « *le traitement de la dystrophie musculaire de Duchenne, résultant d'une mutation non-sens dans le gène de la dystrophine, chez les patients ambulatoires âgés de 5 ans ou plus. L'efficacité n'a pas été démontrée chez les patients non ambulatoires. La présence d'une mutation non-sens dans le gène de la dystrophine doit être déterminée par un test génétique* ». La posologie recommandée est de 10 mg/kg le matin, 10 mg/kg à midi et 20 mg/kg le soir avec une augmentation progressive de la dose.

Le dossier comporte une étude multicentrique, randomisée, double-aveugle, contrôlée *versus* placebo pendant 48 semaines et a porté sur 174 patients ambulatoires de sexe masculin âgés de 5 à 20 ans, atteints de DMD, porteurs d'une mutation non-sens dans le gène de la dystrophine. Ils ont été distribués en 3 groupes : placebo (n=57), ataluren 10/10/20 mg/kg/jour (n=57) et ataluren 20/20/40 mg/kg/jour (n=60). Le critère d'efficacité retenu était la variation de la distance parcourue lors de l'épreuve de 6 minutes de marche. Etaient considérés comme ambulatoires les patients capables de marcher sur une distance égale ou supérieure à 75 m sans dispositif d'assistance.

Les patients recevant de l'ataluren ont présenté une diminution moyenne de la distance parcourue en 6 minutes de 12,9 m *versus* 44,1 m dans le groupe placebo. L'aggravation chez les patients traités était donc moindre que chez les patients ayant reçu le placebo. De même, 26 % des patients traités ont connu une dégradation de 10 % au cours des 48 semaines, *versus* 44 % dans le groupe placebo. Enfin, l'aggravation de la fonction ambulatoire est plus lente dans le groupe traité.

Les événements indésirables les plus fréquemment rapportés sont les nausées, les vomissements et les céphalées. Aucun de ces effets n'a conduit à un arrêt du traitement. Une augmentation des taux de cholestérol et des triglycérides et de la créatinine sérique a été observée pendant l'essai, ainsi qu'une hypertension artérielle chez les patients traités par corticoïdes. En conséquence, ces effets indésirables apparaissent dans le RCP ainsi qu'une recommandation de surveillance étroite et contrôle biologique régulier.

Le rapport bénéfice/risque est considéré comme positif dans l'indication revendiquée, l'Agence a ainsi octroyé l'ATUc le 30 juin, et a imposé à la firme de tenir un registre post-approbation afin d'observer la tolérance à long terme et d'obtenir des données supplémentaires d'efficacité. La firme a également l'obligation de déposer les données d'une étude multicentrique d'efficacité confirmatoire dans la même population d'ici fin 2015.

L'avis de la Commission d'évaluation initiale du rapport bénéfice/risque des produits de santé est requis sur le Protocole d'Utilisation Thérapeutique proposé pour Translarna® (ataluren) dans le cadre de l'ATU de cohorte.

Michel BIOUS demande pour quelle raison le traitement ne commence pas avant 5 ans. L'examen du profil d'évolution du périmètre de marche montre que les patients perdent en 48 semaines près de la moitié de leur capacité. Il suppose que leur stade est relativement avancé et demande s'il ne serait pas plus intéressant d'utiliser ce médicament dans des stades plus précoces de la maladie. Enfin, les intervalles de confiance laissent penser qu'il existe une sous-population avec bénéfice et une autre sans bénéfice.

L'évaluateur de l'ANSM précise que des études sont en cours sur l'inclusion de patients à partir de 2 ans. Les résultats sont déjà considérés dans une sous-population, l'indication retenue pour l'ATUc et pour l'AMM conditionnelle étant restreinte par rapport à la population initialement ciblée par la firme. Les analyses post-hoc montrent une efficacité à partir de 5 ans et chez des patients ambulatoires.

Christophe DUGUET précise que cette mutation concerne 7 à 8 % des patients atteints de la maladie Duchenne. Une vingtaine de personnes en France serait concernée par cette ATUc. Il est difficile d'obtenir des données dans cette population.

Albert TRINH-DUC suppose que le fait de l'avoir démarré après 5 ans explique que le bénéfice est quasi inexistant. Les données ne permettent en effet pas de conclure que le rapport bénéfice/risque est favorable, faute de différence statistiquement significative pour le critère principal.

Michel BIOUS invite Albert Trinh-Duc à examiner la courbe de perte de périmètre de marche. Une différence de 30 m de marche est significative pour ces patients car elle leur permet d'être autonomes pour des gestes de la vie courante.

Albert TRINH-DUC estime que l'analyse statistique ne peut pas uniquement s'appuyer sur ce gain de 30 m. La tendance existe mais n'est pas significative, probablement en raison des contraintes liées à la réalisation de cette étude, notamment du faible nombre de patients.

Michel BIOUS insiste sur le fait qu'il s'agit d'une maladie orpheline, dans laquelle une sous-population de patients peut tirer bénéfice de ce traitement. La firme a mis en avant ses critères secondaires auprès du CHMP.

Albert TRINH-DUC s'interroge sur la pertinence clinique de la différence de 1,4 seconde sur le critère secondaire. Les résultats sur le critère primaire sont négatifs. En première instance, le CHMP a d'ailleurs donné un avis défavorable à l'AMM de ce médicament. Une nouvelle compilation des données a permis au laboratoire de convaincre le CHMP. Il s'interroge sur l'opportunité pour l'ANSM de mettre ce médicament précocement à disposition des patients alors que le niveau de preuve est insuffisant.

Nicolas ALBIN note la spécificité du mécanisme d'action pour cette anomalie génétique, s'agissant d'un codon-stop. Il souhaite avoir confirmation que dans l'étude le critère primaire n'a pas été atteint.

Catherine DEGUINES précise que la différence est statistiquement non significative pour les deux doses *versus* placebo. Les analyses post-hoc réalisées avec la dose recommandée (la plus faible) ont fourni suffisamment d'éléments pour laisser penser à une efficacité chez un certain nombre de patients. Dans l'évaluation du rapport bénéfice/risque, on peut considérer que ce médicament est assez bien toléré.

Albert TRINH-DUC estime qu'il est difficile d'identifier la sous-population qui peut en bénéficier. Il ne faut pas faire croire à tous les patients atteints de la maladie de Duchenne que ce médicament peut leur apporter un bénéfice. Il ne lui semble pas légitime que la Commission puisse se positionner sur la question.

Michel BIOUS rappelle que le produit a déjà obtenu une AMM au niveau européen et une ATUc en France. La question posée à la Commission porte sur le protocole d'utilisation thérapeutique dans le cadre de l'ATUc.

Cécile DELVAL confirme que l'ATUc a été notifiée sans passer devant la Commission, l'AMM ayant déjà été accordée au niveau européen. Compte tenu du niveau de preuves de ce dossier et de la notification de l'ATUc, l'ANSM requiert l'avis de la Commission sur les modalités de suivi et d'encadrement d'utilisation de ce produit.

Michel BIOUS demande si un centre de référence existe et comment l'utilisation de ce produit peut s'organiser.

Christophe DUGUET indique tout d'abord que le codon stop n'est pas spécifique à cette maladie. Un essai est actuellement en cours sur la mucoviscidose (phase 3) et sur d'autres pathologies. Il existe pour la DMD une forte structuration des centres de référence labellisés par le ministère. La prescription et le suivi des patients se feront donc dans des centres très spécialisés. Par ailleurs, il précise que 5 ans correspond à l'âge moyen de perte de la marche, inéluctable, chez ces enfants : un gain de quelques mètres permet de retarder de quelques mois à un an le passage au fauteuil, ce qui est considérable pour un enfant de cet âge. La population est restreinte en France (une vingtaine) et certains malades ont déjà participé à des essais cliniques. Certains patients ont pu récupérer leur capacité de marche. Il est effectivement difficile d'identifier la sous-cible dans une cible déjà restreinte, il espère que les études complémentaires permettront de le faire. Enfin, il reconnaît que le critère du test de marche à 6 minutes n'est pas suffisamment intéressant cliniquement, mais il s'agit à ce jour du seul reconnu et utilisé. Il faut espérer que d'autres soient mis en place.

Albert TRINH-DUC entend ces arguments mais n'est pas certain que les résultats observés ne soient pas l'effet du hasard plutôt que liés à l'efficacité du médicament. Le gain constaté semble plutôt être de l'ordre de quelques semaines et non de quelques mois.

Christian FLAISSIER s'interroge sur le degré d'autonomie que ce médicament permet à ces patients de garder et demande quel serait le risque de donner un avis favorable au protocole d'utilisation, faute de critère suffisamment formel, d'autant plus que ce produit ne semble pas présenter de danger majeur pour le patient.

Un évaluateur de l'ANSM précise que la demande d'ATUc a été déposée à l'Agence par le laboratoire le lendemain de l'avis favorable du CHMP relatif à l'AMM, sachant que l'AMM sera probablement notifiée par la Commission européenne fin juillet. Etant donné qu'il s'agit d'une pathologie rare, qu'il n'existe pas d'alternative thérapeutique et que l'Europe s'est déjà prononcé sur le rapport bénéfice/risque, l'ANSM ne peut refuser l'ATUc.

Michel BOUR estime que la seule restriction formulable peut concerner l'absence de bénéfice au cas par cas au bout d'un certain temps. Dans ce cas, seuls les risques demeurent et le rapport bénéfice/risque devient défavorable. Le protocole d'utilisation thérapeutique (PUT) pourrait alors préciser une durée d'évaluation au cas par cas pour évaluer s'il existe ou non un bénéfice.

Albert TRINH-DUC avait compris que l'ATUc répondait à une urgence à mettre ce médicament à disposition des patients. Il s'interroge sur l'urgence, étant donné l'absence de niveau de preuve. Les événements indésirables ne sont pas graves (céphalées, nausées et vomissements) mais néanmoins fréquents et non négligeables. Cette population attend beaucoup de ces avancées thérapeutiques et est prête à aller au-delà des symptômes pour espérer une augmentation de son périmètre de marche. Cette amélioration peut néanmoins être liée au hasard.

Catherine DEGUINES assure que ces arguments ont été discutés au sein du CHMP, qui a au final considéré que le rapport bénéfice/risque était positif. Elle rappelle que les médicaments sont souvent mis à disposition plus tardivement en France que dans les autres pays. L'ATUc permet d'y accéder plus rapidement et fournira des données d'efficacité et de sécurité sur l'ensemble des patients traités, qui s'ajouteront aux données européennes.

Michel BOUR rappelle qu'il ne s'agit pas d'une approche populationnelle mais individuelle, s'agissant d'une maladie orpheline. Dans cette situation, les tests statistiques pèsent moins. Le PUT doit mentionner une évaluation régulière du rapport bénéfice/risque, prévoyant un arrêt du médicament dès qu'il devient négatif.

Hélène POLLARD note qu'aucune durée de traitement n'est prévue.

Un évaluateur de l'ANSM rappelle que l'ATUc sera d'une durée très brève, le temps que le produit soit disponible *via* son AMM, c'est-à-dire environ 3 mois (fin octobre). Le recueil de données initié *via* le PTU sera relayé par le registre exigé par l'Europe.

Martine TEBACHER-ALT précise que la rubrique 4.4 n'est pas en accord avec la rubrique 4.5 les aminosides sont déconseillés dans la rubrique 4.4 et contre-indiqués dans la rubrique 4.5 ; elle note qu'aux rubriques 4.4 « mises en garde spéciales et précautions d'emploi » et 4.5 « interactions médicamenteuses » du PUT, il est précisé qu'il ne faut pas administrer d'aminoglycosides aux patients, or cette population est peu à risque de recevoir des aminosides. Il semblerait qu'il y ait un effet additif de néphrotoxicité. Elle ne comprend pas la raison de la mention de la vancomycine dans ce sous paragraphe aminoglycosides de la rubrique 4.4, d'autant plus que dans le 4.5 il y a un paragraphe complet sur les aminosides mais aucune information sur la vancomycine. Par ailleurs dans la rubrique 4.5 de l'annexe I, elle propose de remplacer le terme « CFTR » par « mucoviscidose ».

Dans la notice destinée aux patients, il est précisé que les patients ne doivent pas prendre certains aminosides, mais ils sont différents de ceux cités dans le 4.4 et le 4.5. Enfin, la néphrotoxicité ou l'élimination rénale de l'ataluren est mentionnée, elle s'interroge sur l'existence d'une surveillance régulière.

L'évaluateur de l'ANSM confirme que la surveillance de la fonction rénale est semestrielle. Des études sont en cours de réalisation chez les patients souffrant d'insuffisance rénale ou en cas d'association avec les aminosides.

La Commission émet un avis favorable, par 8 voix pour et 2 abstentions, au Protocole d'Utilisation Thérapeutique proposé pour Translarna® (ataluren) dans le cadre de l'ATU de cohorte.

Pour (8 voix) : Gwenaëlle ALLAIN-VEYRAC, Michel BLOUR, Jean-Benoît CHENIQUE, Christophe DUGUET, Christian FLAISSIER, Claire GUY, Hélène POLLARD, Martine TEBACHER ALT.

Abstention (2 voix) : Nicolas ALBIN, Albert TRINH-DUC

III.2 Recommandation temporaire d'utilisation (RTU)

III.2.1 RTU Vérapamil

David MORELLE annonce qu'Hélène POLLARD a un lien d'intérêt avec ce dossier, dans la mesure où l'association Sol En Si qu'elle représente a obtenu des subventions du laboratoire Abbott, titulaire de l'AMM de l'Isoptine®. Hélène POLLARD assistera aux discussions mais quittera la salle lors de la délibération et du vote.

L'évaluateur de l'ANSM explique que cette demande de RTU a été adressée à l'ANSM par la Société française des Migraines et Céphalées. L'Agence a jugé la demande recevable et a demandé les données au laboratoire.

Lotfi BOUDALI indique que ce produit est un antagoniste calcique dit « bradycardisant » qui diminue les mouvements transmembranaires du calcium sans modifier, aux concentrations thérapeutiques, les mouvements des autres ions. Au niveau artériel, il entraîne une relaxation et s'oppose à la contraction des fibres musculaires lisses artérielles ce qui provoque un abaissement des résistances périphériques et permet une baisse de la pression artérielle. Au niveau cardiaque, il provoque une dépression de l'activité du nœud sinusal et entraîne un ralentissement de la vitesse de conduction et un allongement des périodes réfractaires au niveau du nœud auriculo-ventriculaire, proportionnels aux concentrations. Le vérapamil est autorisé dans le traitement de l'hypertension, de l'angor et de certains types d'arythmies.

Isoptine® existe en France sous forme de comprimé enrobé (40 mg), de gélule (120 mg) et de comprimé enrobé à libération prolongée (240 mg). Les indications sont pour la forme comprimé sont le traitement de l'angor sous toutes ses formes et le traitement et la prévention des tachycardies paroxystiques supra-ventriculaires. Pour les gélules, il est indiqué dans le traitement de l'angor, le traitement et la prévention des tachycardies paroxystiques supra-ventriculaires, l'hypertension artérielle et enfin la prévention secondaire de l'infarctus du myocarde en cas de contre-indication ou d'intolérance à un traitement par bêtabloquant et en l'absence d'insuffisance cardiaque. Enfin, les indications des comprimés à libération prolongée sont limitées à l'hypertension artérielle et au traitement de l'angor stable.

L'évaluateur de l'ANSM annonce que l'indication revendiquée dans la RTU est le « *traitement prophylactique de l'algie vasculaire de la face (AVF)* », caractérisée par des crises récurrentes de douleurs faciales unilatérales, périorbitaires accompagnées de signes autonomes, avec une périodicité circannuelle et circadienne. Les traitements disponibles pour l'algie vasculaire de la face sont le sumatriptan injectable et l'oxygène en cas de crise, pour le traitement prophylactique, seul le méthysergide dispose de l'indication dans son AMM. Pour rappel le méthysergide fait l'objet d'une réévaluation du rapport bénéfice/risque (dérivés ergotés). Il s'agit d'un traitement de dernière ligne après que l'utilisation d'autres traitements hors AMM tels que le vérapamil, le lithium, la corticothérapie. ...).

Les données d'efficacité du vérapamil sont limitées :

- une étude randomisée *versus* placebo (2000) incluant 30 patients âgés de 18 à 60 ans ayant une AVF épisodique, la dose utilisée était de 360 mg/jour. Les résultats montrent qu'il n'y a pas d'efficacité démontrée à la 1^{ère} semaine de traitement, mais 80 % de patients répondeurs à la 2^e semaine avec une diminution de 50 % de la fréquence des crises, et la douleur a disparu dans 27 % des cas ;
- Une étude randomisée *versus* lithium (1990) incluant 30 patients âgés de 20 à 59 ans atteints d'AVF chronique. La dose moyenne de vérapamil s'élève à 360 mg/j et pour le lithium à 900 mg/j. Il n'y a pas d'efficacité observée à l'issue de la première semaine de traitement. A partir de la 2^e semaine, 50 % de patients répondent au vérapamil, 37 % au lithium. Dans les 2 groupes, 58 % des patients ont

diminué la consommation d'analgésiques. Dans cette étude, il a été observé que l'action du vérapamil était plus précoce que celle du lithium ;

- une étude réalisée en ouvert (1989) menée chez 48 patients âgés de 15 à 67 ans atteints d'AVF épisodique ou chronique. Les doses de vérapamil utilisées s'élèvent à au moins 120 mg/j. Les résultats montrent l'absence de soulagement dans 19 % des cas, une amélioration modérée avec une diminution allant de 25 à 75 % de la fréquence des crises dans 12 % des cas, et dans 69 % des cas une diminution importante de la fréquence des crises (supérieure à 75 %).

Ces données suggèrent une efficacité dans le traitement de l'algie vasculaire de la face épisodique ou chronique chez les patients traités par vérapamil. Les données issues de la littérature font état de doses utilisées pour la disparition des crises d'AVF épisodique ou chronique très variables, s'étalant de 120 à 960 mg/jour.

Une étude de tolérance a été réalisée chez des patients traités avec des doses supérieures à 720 mg/jour. Les principaux effets ont été observés sur l'électrocardiogramme avec notamment une diminution de la fréquence cardiaque.

Lotfi BOUDALI indique que le profil de tolérance du vérapamil est bien connu, notamment lié à ses propriétés pharmacologiques. Au niveau vasculaire, le médicament entraîne une baisse de la pression artérielle qui induit un risque d'hypotension. Au niveau myocardique, l'action dépressive des fonctions chronotrope, (bradycardie), dromotrope (BAV, pause sinusale, paralysie sinusale) et inotrope (décompensation cardiaque). Des effets gastro-intestinaux (cas de constipation parfois sévères), hépatiques (atteintes cytolytiques et/ou cholestatiques d'origine immuno-allergique ou biologique) et du système nerveux (céphalées, étourdissements, etc.). Les autres risques identifiés dans le profil de tolérance du vérapamil sont liés aux interactions médicamenteuses. Il s'agit d'effets additifs bradychardisants, hypotenseurs ou qui peuvent majorer le potentiel torsadogène des médicaments allongeant le QTc. Les interactions liées au CYP 3A4 du cytochrome P450 peuvent amener à des situations de surexposition du vérapamil en cas de co-administration avec des inhibiteurs puissants du CYP3A4 ou à une surexposition aux médicaments concomitants du substrat du CYP3A4. La rubrique sur les interactions médicamenteuses est bien documentée. Récemment, une interaction du vérapamil avec le dabigatran (nouvel anticoagulant) a été évoquée. Ce produit est donc cardio-dépressif avec une toxicité dose-dépendante. Une surveillance à l'initiation et en cours de traitement est donc recommandée : ECG, PAS/PAD et une attention particulière doit être apportée aux traitements concomitants compte tenu des interactions.

L'évaluateur de l'ANSM indique que le vérapamil est recommandé dans les guidelines internationaux de l'European Federation of Neurological Societies (240 à 960 mg/jour), l'American Academy of Neurology (sans recommandation de doses) et l'American Headache Society. L'utilisation du vérapamil hors AMM dans cette indication est reconnue et autorisée en Allemagne.

L'ANSM considère que le rapport bénéfice/risque est positif dans l'indication « *Traitement prophylactique de l'algie vasculaire de la face* ». Les doses proposées pour la RTU sont les suivantes :

- *Pour les AVF épisodiques : 40 mg 3 fois par jour avec une augmentation de 120 mg tous les 5-7 jours jusqu'à 480 mg. Au-delà, les doses peuvent être augmentées suivant le même schéma jusqu'à l'obtention de la dose nécessaire pour contrôler les crises. Un contrôle ECG avant chaque augmentation de dose et 10 jours après la modification de la dose doit être réalisé lorsque la dose de 480 mg/j est atteinte. L'arrêt du traitement doit aussi être progressif : 1 comprimé tous les 5-7 jours.*
- *Pour les AVF chroniques : La posologie nécessaire peut aller jusqu'à 960 mg/j. La surveillance ECG est la même que celle utilisée en cas d'AVF épisodique. Un contrôle ECG annuel doit être réalisé même en absence de modification de la dose. »*

Il ajoute que la rubrique 4.4 du RCP précisera qu'il faut effectuer un électrocardiogramme avant l'instauration du traitement.

Claire GUY estime que la rubrique relative aux interactions médicamenteuses manque de précision car elle liste une série de médicaments sans aucun mécanisme explicatif, ce qui lui semble dangereux compte tenu de l'arrivée constante de nouveaux médicaments sur le marché. Il est indispensable de rappeler que les interactions passent par le cytochrome CYP3A4 et la PGP car ce n'est pas indiqué dans le RCP. Il est par ailleurs demandé de réaliser un ECG en cas d'augmentation des doses, mais l'ajout d'un inhibiteur enzymatique revient également à augmenter la dose. Il lui semble donc pertinent de recommander également une surveillance en cas d'ajout d'un médicament qui augmente le taux plasmatique thérapeutique par une interaction de type pharmacocinétique. Un problème identique peut être constaté lors de l'arrêt d'un inducteur enzymatique.

Nicolas ALBIN se déclare convaincu par le dossier. Il salue le fait que la société savante soit à l'origine de la demande.

Albert TRINH-DUC note que l'Isoptine® est largement utilisée dans cette indication et que le grade de recommandation des guideline est bas. Par ailleurs, la mise en place d'une RTU ne permet pas forcément de savoir si le produit est efficace dans cette indication, même si les experts considèrent que c'est le cas par leur pratique. Il lui aurait semblé pertinent d'encourager la société savante à mettre en place un essai académique avec un financement public pour prouver l'efficacité de ce produit plutôt que de passer par une RTU. Il interroge enfin l'ANSM sur sa référence à l'article 31 pour les dérivés ergotés.

L'évaluateur de l'ANSM explique que l'article 31 implique la réévaluation du rapport bénéfice/risque de tous les dérivés de l'ergot de seigle dans les indications, à savoir le traitement de fond de la migraine et de l'algie vasculaire de la face pour le méthysergide. La France, rapporteur dans cette procédure pour le méthysergide, s'y est opposée compte tenu d'un rapport bénéfice/risque considéré négatif. L'Europe a considéré que ce rapport était positif chez les patients ayant essayé au moins deux ou trois traitements qui n'ont pas été efficaces. Le méthysergide est en rupture de stock depuis au moins deux ans et n'est donc pas disponible.

Catherine DEGUINES ajoute que des experts européens se sont réunis sur le sujet du méthysergide et ont indiqué qu'ils utilisaient le vérapamil en première intention dans la prophylaxie de l'algie vasculaire de la face. Une étude menée sur des groupes de 30 patients est très positive, avec 80 % de répondeurs versus 0 % pour le placebo. L'ANSM peut encourager la société savante à réaliser une étude supplémentaire, mais elle rappelle que le but de la RTU est avant tout d'encadrer un usage hors AMM.

Albert TRINH-DUC demande si réglementairement, une RTU peut être demandée alors qu'un médicament possède déjà une AMM dans cette indication.

Un évaluateur de l'ANSM rappelle qu'un des critères d'attribution d'une RTU est l'absence d'alternative thérapeutique disponible et appropriée, ce qui est le cas, car le seul médicament possédant cette indication n'est plus disponible. La large utilisation du vérapamil est reconnue par les sociétés savantes. La RTU est la seule possibilité, avec l'espoir à terme qu'un laboratoire s'oriente vers une AMM dans cette indication.

L'évaluateur de l'ANSM ajoute qu'une ATU ne peut pas être demandée car une AMM existe déjà.

Jean-Benoît CHENIQUE note que la prescription du vérapamil est réservée aux spécialistes en neurologie. S'agissant de la douleur, il lui semble peu pertinent de ne pas permettre aux généralistes de le prescrire. Dans le même ordre d'idées, il s'étonne que le traitement soit prescrit pour un mois maximum, alors que la neurologie est la spécialité dont la France manque le plus. Enfin, un certain nombre de neurologues sont libéraux : le fait de porter sur l'ordonnance « prescription hors AMM » est un signal vers la sécurité sociale pour que le patient ne soit pas remboursé, alors que la RTU permet que le patient le soit.

Catherine DEGUINES confirme que dans le cadre de la RTU, les textes réglementaires précisent qu'il convient d'écrire « hors AMM » sur l'ordonnance. Il faut espérer qu'il sera possible d'écrire « RTU » à l'avenir.

Michel BOUR confirme que les patients peuvent également être pris en charge par la médecine interne, les neurologues et les centres anti-douleur.

Albert TRINH-DUC suppose que la durée du traitement est variable selon le caractère épisodique des algies vasculaires de la face, avec un délai de rémission supérieur à un mois. Aujourd'hui, les recommandations semblent indiquer une prise à vie en cas d'algie vasculaire chronique.

Catherine DEGUINES explique que les crises épisodiques sont traitées sur deux à trois mois. Le traitement chronique, plus rare, est à vie. La prescription initiale n'est pas réservée à l'hôpital mais aux spécialistes. Il peut être envisagé d'élargir les conditions de prescription, mais elle n'est pas certaine qu'il soit possible d'inscrire les centres de la douleur dans les RCP. La plupart des centres de la douleur disposent d'un neurologue.

Un évaluateur de l'ANSM confirme que la prescription des médicaments peut être réservée à certains spécialistes, mais pas à des centres de soins, des structures ou des services hospitaliers. Les centres anti-douleur ne peuvent donc pas être mentionnés dans les conditions de prescription et de délivrance. Il peut être envisagé une prescription initiale par le neurologue valable un an, renouvelable par tout médecin entre temps et que le patient revoie le neurologue une fois par an.

Claire GUY rappelle que les autres spécialistes des centres de la douleur prescrivent ce produit.

Christophe DUGUET demande le nombre de patients concernés par la RTU.

L'évaluateur de l'ANSM indique qu'entre octobre 2002 et décembre 2008, dans les 12 centres français, 3 402 nouveaux patients souffrant d'algie vasculaire épisodique et 1 225 nouveaux patients souffrant d'une forme chronique ont été enregistrés.

Un évaluateur de l'ANSM ajoute que la prévalence de la maladie est de 0,5 à 1 pour 1 000.

Albert TRINH-DUC s'interroge sur la justification avancée par la société savante pour déposer cette demande de RTU. Il demande qui réalisera le suivi de la RTU.

Catherine DEGUINES explique que la société savante a signalé à l'ANSM que ce produit était fréquemment utilisé hors AMM et, selon les nouveaux textes, l'utilisation hors AMM doit être encadrée par une RTU.

Christophe DUGUET estime que l'aspect du remboursement pour les patients ne doit pas être négligé, même s'il n'est pas très cher. La RTU prévoit bien un marquage « hors AMM » sur l'ordonnance, mais devrait également permettre une prise en charge financière.

Catherine DEGUINES précise que ce sont les laboratoires qui sont responsables de leurs produits et doivent en assurer le suivi. Les laboratoires qui commercialisent du vérapamil se partageront le coût de la surveillance.

Cécile DELVAL rappelle que la responsabilité du hors AMM depuis la loi du 29 décembre 2011 est partagée avec le ou les laboratoires.

Hélène POLLARD quitte la séance à 12h20 et s'absente pour la durée du vote.

Albert TRINH-DUC demande quelle est la position de la Commission quant aux conditions de prescription et de délivrance. La prescription initiale est-elle réservée aux spécialistes hospitaliers ? Tous les médecins généralistes sont-ils capables de réaliser des ECG et de les interpréter ?

Christian FLAISSIER indique qu'un certain nombre de généralistes n'ont pas d'électrocardiographe, d'autant plus que son utilisation engage leur responsabilité. Les généralistes prescrivent souvent des produits en cas de migraine, mais sont confrontés à des difficultés en cas d'augmentation de dose. Il doute qu'un généraliste puisse s'engager à aller au-delà de l'AMM si le patient est en échec. La prescription doit être encadrée si l'on estime que le généraliste peut prescrire dans le cadre de la RTU et est amené à dépasser les doses de l'AMM.

Catherine DEGUINES assure que l'ANSM tiendra compte des commentaires de la Commission dans ses réflexions sur les modalités de la RTU.

Albert TRINH-DUC en déduit que les généralistes ne sont pas favorables pour modifier seuls les doses.

Christian FLAISSIER indique qu'un ECG engage la responsabilité du médecin généraliste et prescrire une dose au-delà du cadre auquel un généraliste est astreint lui semble risqué, si un effet secondaire qu'il n'aurait pas su prévoir apparaît. Dans cette indication particulière, la prescription d'une dose supérieure à la dose admissible (240 mg) lui semble devoir être encadrée. Les généralistes souhaitent disposer de mises en garde et de précautions d'emploi si le patient leur déclare un symptôme.

Lotfi BOUDALI suggère de passer par l'avis d'un cardiologue en cas de prescription de doses élevées. Il rappelle que la dose maximale s'élève à 480 mg.

Jean-Benoît CHENIQUE estime que généralement, les neurologues ne font pas d'électrocardiogramme. Si la primo-prescription est réservée aux neurologues, il convient de ne pas oublier les internistes et les anesthésistes. En cas de doses élevées, un suivi cardiologique doit pouvoir rassurer le patient, le généraliste et le neurologue.

Michel BOUR propose aux membres de la Commission de recommander un électrocardiogramme de base et un avis de non contre-indication du cardiologue.

Les membres de la Commission acquiescent.

Christophe DUGUET ajoute qu'un électrocardiogramme est préconisé à chaque visite de suivi et demande s'il doit être réalisé par un cardiologue.

Jean-Benoît CHENIQUE considère que cela n'est pas forcément nécessaire.

Lotfi BOUDALI estime qu'en cas de doute sur l'ECG, l'avis du cardiologue peut être demandé.

Christian FLAISSIER confirme que l'avis du cardiologue est nécessaire, mais que le généraliste détenteur d'un électrocardiogramme peut assurer la surveillance. L'information du médecin traitant est nécessaire afin qu'il vérifie l'absence de modification du tracé.

Michel BLOUR aborde le problème de la gestion des interactions médicamenteuses, lors de toute prise ou tout arrêt de traitement.

Christian FLAISSIER estime que cette question rejoint celle du choix du prescripteur. Le patient doit obligatoirement donner à tout médecin prescripteur la fiche de traitement et de suivi.

Michel BLOUR cite l'exemple d'une prescription de bêtabloquants par un ophtalmologiste qui peut avoir des conséquences. Le médecin référent pourrait intervenir.

Nicolas ALBIN propose d'incrémenter le protocole avec ce qui a été indiqué sur les interactions.

Lotfi BOUDALI estime qu'un premier avis cardiologique sera nécessaire pour les patients sous bêtabloquants ou traités par des produits entraînant des risques d'interactions. Une information claire sur les interactions et les précautions sera nécessaire.

Un évaluateur de l'ANSM rappelle que dans la mise en place des RTU, il est toujours demandé au médecin prescripteur, très souvent un médecin spécialiste de la pathologie, d'informer le médecin traitant du patient de manière à permettre à ce dernier d'intervenir pour revoir la prise en charge globale du patient en cas de problème.

Michel BLOUR rappelle le risque d'automédication encouru par le patient : quelles sont les recommandations à lui faire (risque liés aux produits, aux interactions médicamenteuses) ?

Catherine DEGUINES indique que le prescripteur, dans le cadre de la RTU, est censé informer son patient selon une fiche d'information intégrée au protocole.

Un évaluateur de l'ANSM estime que le patient sera mieux informé dans le cadre de la RTU que dans le cadre de la prescription hors AMM « sauvage » actuelle.

Albert TRINH-DUC demande si le contrôle de la pression artérielle et de l'ECG, bien détaillé dans le protocole, sera systématiquement réalisé par un cardiologue. Un électrocardiogramme annuel doit par ailleurs être réalisé indépendamment de la modification de dose.

Nicolas ALBIN répond qu'il peut s'agir d'un électrocardiogramme comparatif.

Michel BLOUR confirme que l'avis initial émane d'un cardiologue. Le suivi peut ensuite être réalisé par un généraliste ou un cardiologue.

La Commission, après en avoir délibéré, est favorable à l'unanimité à la mise en place d'une recommandation temporaire d'utilisation (RTU) avec les modalités d'encadrement de la RTU telles que définies en cours de Commission. Hélène POLLARD ne participe pas au vote.

Pour (9 voix) : Nicolas ALBIN, Gwenaëlle ALLAIN-VEYRAC, Michel BLOUR, Jean-Benoît CHENIQUE, Christophe DUGUET, Christian FLAISSIER, Claire GUY, Martine TEBACHER ALT, Albert TRINH-DUC.

Albert TRINH-DUC demande comment se dérouleront les visites mensuelles permettant le remplissage du questionnaire. Il s'interroge sur le moyen d'accès des médecins généralistes, qui seront fortement impactés, aux dossiers et aux informations.

Catherine DEGUINES indique que l'ANSM peut demander au laboratoire de mettre en place un portail électronique.

Christian FLAISSIER estime que cette question mérite un long débat, qui reflète la difficulté des parcours de soins coordonnés et de la bonne information des médecins traitants, notamment les praticiens de campagne. Le patient doit impérativement avoir un dossier permettant au médecin traitant de le suivre, notamment si ce dernier accepte de réaliser l'électrocardiogramme. Cela soulève par ailleurs la question de l'indemnisation du travail supplémentaire effectué par le médecin traitant.

Catherine DEGUINES répond qu'aucune indemnisation des médecins n'est prévue. Les médecins ont la possibilité de prescrire dans le cadre de la RTU et sont tenus de remplir des fiches de suivi.

Cécile DELVAL confirme qu'il est préférable que le médecin remplisse des fiches de suivi plutôt que de laisser faire des prescriptions hors AMM sans encadrement. L'ANSM « bénéficie » de l'expérience précédente du portail dédié au baclofène. Ce type d'outil pourra être réutilisé.

La séance est suspendue de 12 heures 35 à 13 heures 40.

III.3 Demandes d'autorisation temporaire d'utilisation de cohorte (ATUc)

Pierre-Yves HATRON rejoint la séance à 13 heures 40.

III.3.1 ATUc sofosbuvir/lédipasvir

David MORELLE fait le point sur les conflits d'intérêts et signale que l'association Sol En Si, dont Hélène Pollard est la représentante, a reçu un financement du laboratoire Gilead.

Hélène POLLARD indique avoir demandé à assister à la présentation et signale que 24 associations de patients, subventionnées ou non par Gilead dont Sol En Si, se sont insurgées contre le laboratoire voici près de 3 mois au sujet du prix exorbitant du sofosbuvir.

Nathalie MORGENSZTEJN souligne les avancées majeures de la prise en charge des patients affectés par le virus de l'hépatite C. Après de nombreuses années avec un seul schéma PegIFN+ribavirine (PR) à disposition puis l'arrivée en 2011 des premiers antiviraux directs (antiprotéases (bocéprevir ou télaprevir)+PR), de nombreux antiviraux directs sont aujourd'hui en développement dans des schémas d'association avec une efficacité croissante (réponse virologique soutenue > 90%) et une amélioration du profil de tolérance (par rapport aux inhibiteurs de protéase bocéprevir et télaprevir en association au PR).

Les nouveaux traitements arrivés en 2014 sont les suivants :

- Sofosbuvir (inhibiteur NS5B) : AMM depuis le 16 janvier 2014
- Simeprevir (inhibiteur protéase) : AMM depuis le 14 mai 2014
- Daclatasvir (inhibiteur NS5A) : mise à disposition attendue pour septembre 2014 (opinion du CHMP positive pour l'AMM en juin 2014 et actuellement disponible en France en ATUc, avec 2 500 patients).

L'association sofosbuvir/lédipasvir (inhibiteur de la NS5B + inhibiteur de la NS5A) examinée ce jour est la 3^e option d'association d'antiviraux directs sans interféron après sofosbuvir/simeprevir et sofosbuvir/daclatasvir.

Les premiers développements cliniques des antiviraux directs ont principalement impliqué une association avec PegIFN+ribavirine. Quelques études de phase II limitées (environ 200 patients) ont développé des associations d'antiviraux directs sans IFN. Des études de phases III sont également en cours. Aujourd'hui, les premiers développements exclusifs d'association d'antiviraux directs sans IFN apparaissent dans différentes populations cibles : l'association sofosbuvir/lédipasvir ouvre la marche.

L'association sofosbuvir-lédipasvir est fixe, avec le sofosbuvir en tant qu'inhibiteur NS5B et lédipasvir en tant qu'inhibiteur NS5A. Elle est développée en 1 comprimé en 1 prise/jour, dans la population cible des patients infectés par un VHC de génotype 1 (population majoritaire en Europe avec 60 % des patients infectés). Le laboratoire Gilead a déposé en février 2014 un dossier d'AMM au niveau européen (France Etat co-rapporteur, Suède Etat rapporteur) et a déposé en parallèle une demande d'ATU européenne compassionnelle. En mai 2014, un dossier de demande d'ATUc a été déposé.

Au titre des données pharmacodynamiques, l'association de ces deux antiviraux se caractérise par une forte barrière génétique pour le sofosbuvir et une faible barrière génétique mais une puissance antivirale pour le lédipasvir. Le sofosbuvir protège donc de l'émergence de résistance au lédipasvir. L'activité est principalement limitée au génotype 1, contrairement au daclatasvir qui a exploré plusieurs génotypes. Des développements

sont en cours sur les génotypes 4 et 5. Au sein de la classe des inhibiteurs NS5A, il existe des résistances croisées avec le daclatasvir. Une persistance des mutations de résistance au NS5A est attendue. Ces éléments devront être pris en compte lors de la prise en charge des patients précédemment traités avec ces molécules.

Trois études de phase III ont été réalisées principalement aux Etats-Unis, dont une avec quelques centres en Europe et ont testé l'association sofosbuvir/lédipasvir dans différents schémas selon la population cible :

- 2 études chez les patients naïfs de traitement, incluant des patients cirrhotiques avec des durées de traitement différentes (8 (uniquement chez les patients non cirrhotiques), 12 ou 24 semaines) plus ou moins ribavirine,
- 1 étude chez les patients prétraités en échec de bithérapie ou de trithérapie avec des durées de 12 semaines vs 24 semaines; plus ou moins ribavirine.

Au total, environ 2 000 patients ont été inclus dont près de 200 patients cirrhotiques. Le critère de jugement usuel est la réponse virologique soutenue à 12 semaines après l'arrêt du traitement (RVS 12). Les données d'efficacité montre une RVS supérieure à 90 %, quel que soit le sous-type 1a/1b et sans effet apparent de la ribavirine. La valeur ajoutée de la ribavirine n'est toutefois pas exclue dans les populations cibles plus péjoratives telles que les patients au stade de la maladie hépatique décompensée, des études sont en cours sur ce point.

En lien avec cette RVS élevée, le nombre de rechutes est globalement très faible (40 sur 2000 patients exposés) mais le risque de rechute est plus important si le traitement est court ou si le patient est cirrhotique (15 % de rechute chez les patients cirrhotiques *versus* 2,5 % chez les patients non-cirrhotiques). Aucune rechute n'a été observée dans le bras à 24 semaines. La présence de mutations à la NS5A avant le traitement est également un élément péjoratif dans le risque de rechute. Compte tenu des incertitudes sur les possibilités de retraitement et du stade avancé des patients, une durée de traitement conservatrice de 24 semaines est recommandée.

Concernant la sécurité d'emploi, le profil de tolérance est globalement favorable avec, sur les 2000 patients, moins d'1 % d'arrêt de traitement pour effets indésirables et aucun signal particulier.

Parmi les essais cliniques en cours en France dans les populations cibles potentielles de l'ATUc on peut citer :

- l'étude SOLAR, menée chez les patients avec cirrhose décompensée ou en rechute post-transplantation,
- un essai mené chez les patients transplantés rénaux (situation de besoin importante),
- les essais SIRIUS (Gilead) et SOFTRIH (ANRS) menés exclusivement en France chez des patients en échec aux inhibiteurs de protéases, mono-infectés (SIRIUS) ou co-infectés VHC-VIH (SOFTRIH). Il n'y a pas de réserve *a priori* pour extrapoler les données des patients mono-infectés aux patients co-infectés.

Même s'il existe des options thérapeutiques pour les patients infectés chroniques par le VHC de génotype 1 à un stade avancé (sofosbuvir+simeprevir et sofosbuvir+ daclatasvir), il faut prendre en compte :

- l'existence de restrictions sur l'association sofosbuvir+simeprevir, non adaptée en cas d'échec aux inhibiteurs de protéases, d'insuffisance hépatique, interactions médicamenteuses,
- la difficulté de hiérarchiser à ce jour les différentes options, il n'y a pas de stratégie définie à ce jour.

Aussi, en raison de l'efficacité observée et de son profil de sécurité favorable, l'ANSM considère que l'association sofosbuvir/lédipasvir représente une nouvelle option thérapeutique à mettre à disposition précocement pour les patients infectés chroniques par le VHC de génotype 1 à un stade avancé de la maladie.

Un comité scientifique spécialisé temporaire (CSST) s'est réuni le 6 juin 2014 et s'est prononcé favorablement sur la mise en place d'une ATUc pour sofosbuvir+lédipasvir dans une indication similaire à celle de daclatasvir avec un schéma conservateur à 24 semaines plus ou moins ribavirine, sur la base d'un niveau de preuve grandissant apporté par les développements qui arrivent actuellement par rapport à ceux évalués jusqu'alors. Le CSST considère l'intérêt d'avoir à disposition plusieurs molécules afin d'adapter les schémas de traitement selon les particularités de chaque patient (interaction médicamenteuse...) et la nécessité d'un accès le plus large et le plus précoce possible à l'innovation thérapeutique pour les patients à un stade avancé de la maladie. Cette position est également partagée par le TRT5 et le Collectif hépatites virales.

L'indication proposée pour l'ATUc est la suivante : « *lédipasvir/sofosbuvir GILEAD 90 mg/400 mg, comprimé pelliculé, utilisé dans le cadre d'une ATU de cohorte, est indiqué pour le traitement de patients adultes atteints d'infection virale C chronique de génotype 1 et :*

- *présentant une maladie à un stade avancé (avec fibrose hépatique F3/F4 ou présentant des manifestations extra-hépatiques du VHC) ou,*
- *sur liste d'attente pour une transplantation hépatique ou,*
- *ayant subi une transplantation hépatique et présentent une récurrence de l'infection par le virus de l'hépatite C ou,*
- *ayant subi une transplantation rénale. »*

Cette dernière partie de l'indication n'est pas demandée par l'industriel mais semble pertinente compte tenu de la situation de besoin et de l'étude en cours.

Il est demandé à la Commission si elle est favorable à la mise en place de l'ATU de cohorte de sofosbuvir/lédipasvir dans l'indication proposée.

Albert TRINH-DUC considère que cette présentation clarifie les choses. Autant l'argumentation utilisée pour dire que l'association sofosbuvir/simeprevir doit être précocement mise à disposition est acceptable, autant elle est moins évidente sur l'association sofosbuvir/lédipasvir. Même si le niveau de preuve est plus élevé (2 000 patients *versus* 200), il ne s'agit pas d'essais randomisés : les bras sont différents car les schémas thérapeutiques diffèrent. Il demande quel est alors l'intérêt d'ajouter cette association, en dehors du fait qu'elle est proposée en un seul comprimé et en une seule prise.

Nathalie MORGENSZTEJN confirme que la discussion existe entre les associations sofosbuvir+daclatasvir et sofosbuvir+lédipasvir. L'expérience clinique s'est accumulée. Le point principal de discussion est qu'il est difficile de hiérarchiser et privilégier une association par rapport à une autre. Il n'existe pas de stratégie définie aujourd'hui.

Albert TRINH-DUC assure que les praticiens auront également des difficultés à choisir entre deux stratégies quasiment identiques en termes de résultats et de population. L'ANSM répondra que c'est à la HAS et aux sociétés savantes de se positionner sur le sujet, sachant qu'ils disposent des mêmes données. Par ailleurs, les patients qui ont accès aux produits disponibles en ATUc auraient pu intégrer des essais cliniques, qui intéressent davantage la Commission. Le volet économique n'est pas négligeable. Gilead va encourager les praticiens à utiliser l'association sofosbuvir/lédipasvir, plus simple que sofosbuvir/daclatasvir. Il a l'impression que l'ANSM fait le jeu de l'industriel en autorisant une ATUc pour cette association alors qu'une stratégie thérapeutique est déjà en place pour cette population.

Caroline SEMAILLE confirme que l'ANSM a interrogé le laboratoire Gilead qui a répondu qu'il soumettrait des demandes d'essais cliniques en France, qui ne couvriront toutefois pas tous les besoins des patients bénéficiant de l'ATUc, qui sont à un stade avancé de la maladie ; 2700 patients sont en effet à ce jour couverts par l'association sofosbuvir/daclatasvir. L'estimation du nombre de patients ayant besoin de ce traitement est bien supérieure aux 3000 patients aujourd'hui couverts. L'ANSM n'a pas souhaité faire abstraction de la situation particulière de l'année 2014 au regard des traitements de l'hépatite C chronique, avec en l'espace d'un an 5 molécules qui ont reçu ou recevront probablement une opinion positive du CHMP pour une AMM. Elle reconnaît que la stratégie thérapeutique n'est pas encore clarifiée à cette date. Il semblait pertinent d'ouvrir une ATUc pour sofosbuvir/lédipasvir afin que les patients disposent d'un large accès précoce à ces différentes associations et que les médecins puissent choisir entre les molécules lorsque davantage d'informations seront disponibles d'ici quelques mois.

Compte tenu des résultats présentés, Albert TRINH-DUC doute que des différences se dessinent entre ces associations.

Caroline SEMAILLE estime que cela sera possible dans quelques mois.

Albert TRINH-DUC note que les études réalisées intègrent peu de patients français or Gilead aurait pu se rapprocher des investigateurs français pour la réalisation de ses études. Le dispositif des ATU est spécifique à la France et le laboratoire s'engouffre aujourd'hui dans une niche intéressante, en arguant que des populations répondront peut-être plus efficacement à cette association que d'autres. 200 patients sont potentiellement concernés par l'ATU, avec un tel effectif il sera difficile d'obtenir des différences significatives.

Caroline SEMAILLE rappelle que l'ANSM se positionne du point de vue du patient, et l'accès précoce à ces produits paraît important.

Nicolas ALBIN souhaite se cantonner à son rôle scientifique d'analyse de données, sans faire de remarque quant à la stratégie de développement des produits. L'association sofosbuvir/lédipasvir semble présenter un intérêt. Trois essais de phase III non comparatifs sont disponibles avec plus de 2 000 patients et des taux de

guérison supérieurs à 90 %. Cette procédure de traitement est intéressante, même si elle complexifie la définition d'une stratégie thérapeutique. Il ne se déclare pas choqué par cette demande d'ATUc, fortement attendue compte tenu du taux de réponse et du nombre de patients potentiellement concernés. Il lui semble qu'un segment de patients peut bénéficier de cette association faute de pouvoir bénéficier des autres. Il s'interroge sur l'absence du terme « en l'absence d'alternative thérapeutique » qui lui paraît important.

Caroline SEMAILLE rappelle que la stratégie de l'ANSM est de donner un accès précoce aux traitements innovants, alors qu'elle n'est pas en capacité à ce stade de les positionner les uns par rapport aux autres. C'est pour cette raison qu'« en l'absence d'alternative thérapeutique » n'apparaît pas. Il est difficile de dire si les alternatives existantes sont appropriées.

Hélène POLLARD expose le point de vue des patients. Les associations qui les représentent sont en continuelle discussion avec l'ANSM. Le sofosbuvir est une molécule exceptionnelle seulement si elle est donnée en combinaison avec d'autres molécules. Lorsque le taux de réussite atteint 95 %, il ne semble pas nécessaire de mener d'autres essais cliniques que ceux déjà réalisés. Les patients sont intéressés par le raccourcissement de la durée de traitement, la forte réduction des effets secondaires, l'éligibilité des patients cirrhotiques décompensés ou transplantés avec rechute. Par ailleurs, une ATUc est plus représentative de la vraie vie que dans les essais cliniques. Enfin, le TRT5 a alerté l'ANSM sur le fait qu'il est préférable de parler d'innovation thérapeutique que d'alternative thérapeutique. Les associations de patients continuent à lutter contre le prix exorbitant du sofosbuvir et des autres molécules. Les patients placent de nombreux espoirs de guérison dans cette flambée de nouvelles molécules.

Michel BOUR remercie Hélène POLLARD d'avoir fait état des attentes des associations de patients. Dans le cadre de l'ATUc, le produit s'adresse à des stades très avancés de la maladie, pour lesquels il est important d'avoir plusieurs possibilités de traitement. Il paraît difficile de définir l'alternative thérapeutique notamment pour la population spécifique représentée par les patients décompensés en attente de greffe, souvent dans une situation d'urgence. D'après les hépatologues, ces traitements ont bouleversé le traitement de l'hépatite C. L'interféron n'apporte que 15 % de réussite avec de nombreux événements indésirables. Le rôle de la Commission n'est pas de statuer sur le prix mais de donner un avis scientifique. Les arguments sont nombreux pour mettre plusieurs produits à disposition des spécialistes.

Pierre-Yves HATRON rappelle que le rôle de la Commission est d'évaluer le rapport entre les bénéfices et les risques des produits de santé : son rôle n'est pas d'établir des schémas thérapeutiques. Il lui semble que le rapport entre les bénéfices et les risques est éminemment favorable pour ce type de molécules.

Albert TRINH-DUC assure qu'il ne conteste pas cette association, mais discute de la notion d'alternative thérapeutique, qui a été retirée de la demande dans la mesure où l'on ne sait pas comment hiérarchiser les différents traitements. Il s'interroge sur l'intérêt de rajouter une stratégie qui va complexifier la prise en charge, et pour laquelle l'ATUc ne répondra probablement pas à la question du schéma thérapeutique. La population et les résultats sont les mêmes, les cliniciens et les praticiens auront des difficultés à faire un choix.

Michel BOUR estime qu'il s'agit d'opportunités de niche.

Nathalie MORGENSZTEJN estime qu'à situation exceptionnelle il convient d'appliquer une démarche exceptionnelle. Les professionnels souhaitent avoir un accès précoce à ces nouveaux traitements. La question du retraitement des patients en échec se pose également. Il est nécessaire d'avoir le plus grand nombre d'options possibles pour les patients. Les cohortes Hépatier et Cupilt permettront de faire remonter des données du terrain.

Cécile DELVAL invite la Commission à centrer le débat sur le périmètre réglementaire d'une ATUc et sur le rôle de l'Agence dans ce périmètre réglementaire. Il faut tenir compte des trois éléments suivants : caractère d'urgence, rapport bénéfice/risque présumé favorable, absence d'alternative thérapeutique appropriée. Les incertitudes demeurent sur ce troisième item. Il ne s'agit pas de hiérarchiser les alternatives disponibles. Elle demande si les membres de la Commission considèrent que les trois éléments sont réunis.

Nicolas ALBIN se déclare convaincu par les deux premiers, même si le positionnement du troisième est plus délicat. Il souhaite savoir si la décision de traitement est prise individuellement ou sous-tendue par une réunion de concertation sur l'analyse des alternatives thérapeutiques.

Nathalie MORGENSZTEJN répond que dans le cadre de l'ATUc, la décision repose sur les spécialistes. Dans le cadre des AMM existantes et futures, elle est également réservée à des spécialistes qui prennent en compte les aspects virologiques, cliniques et pharmacologiques. Ces traitements sont évolutifs, la décision ne peut donc être prise que dans un contexte de concertation.

Martine TEBACHER-ALT note que la durée de traitement proposée pour cette ATUc est de 24 semaines. Elle s'enquiert des durées de traitement des précédentes associations et de la durée de traitement qui sera demandée dans l'AMM. Actuellement, les médecins des établissements hospitaliers discutent lors de réunion de concertation pluridisciplinaire, des patients à mettre sous traitement : étant donné les résultats identiques à 12 et 24 semaines dans l'ATUc, ils peuvent décider de les traiter pendant 12 semaines, afin de pouvoir traiter davantage de patients.

Hélène POLLARD signale qu'un essai mené sur certaines classes de patients naïfs porte sur 8 semaines de traitement.

Nathalie MORGENSZTEJN confirme que les patients naïfs de traitement non cirrhotiques sont plus faciles à traiter. Il ne faut toutefois pas définir de durées de traitement trop courtes.

Albert TRINH-DUC demande à partir de quand l'ANSM considérera que les molécules à venir devront être comparées aux stratégies actuelles, pour identifier les réelles avancées.

Nathalie MORGENSZTEJN rappelle l'existence d'une difficulté technique, liée au taux de réponse de 90 %. La comparaison directe ne sera pas possible, mais un taux de réponse de plus de 90 % pourra être exigé. Dans cette situation très évolutive, il est difficile d'imposer des schémas d'association.

Hélène POLLARD quitte la salle à 14 h30 pendant le vote.

Michel BOUR propose dans un premier temps à la Commission de se prononcer en faveur ou en défaveur de l'ATUc Lédipasvir/sofosbuvir GILEAD 90 mg/400 mg, comprimé pelliculé, utilisé dans le cadre d'une ATU de cohorte.

La Commission, après en avoir délibéré, est favorable par 8 voix pour, une voix contre et une abstention à la mise en place d'une ATUc pour l'association sofosbuvir/lédipasvir.

Pour (8 voix) : Nicolas ALBIN, Gwenaëlle ALLAIN-VEYRAC, Michel BOUR, Christophe DUGUET, Pierre-Yves HATRON, Christian FLAISSIER, Claire GUY, Martine TEBACHER ALT

Contre (1 voix) : Albert TRINH-DUC

Abstention (1 voix) : Jean-Benoît CHENIQUE

Michel BOUR propose à présent de discuter du libellé de l'ATUc, et notamment de l'ajout de la notion d'alternative thérapeutique. Il relit la proposition de l'ANSM :

« Lédipasvir/sofosbuvir GILEAD 90 mg/400 mg, comprimé pelliculé, utilisé dans le cadre d'une ATU de Cohorte, est indiqué pour le traitement de patients adultes atteints d'infection virale C chronique de génotype 1 et :

- Présentant une maladie à un stade avancé (avec fibrose hépatique F3/F4 ou présentant des manifestations extra-hépatiques du VHC) ou,*
- Etant sur liste d'attente pour une transplantation hépatique ou*
- Ayant subi une transplantation hépatique et présentant une récurrence de l'infection par le virus de l'hépatite C ou,*
- ayant subi une transplantation rénale ».*

Il demande s'il semble nécessaire à la Commission d'ajouter la notion « *d'alternatives thérapeutiques appropriées* » ?

Nicolas ALBIN suggère d'indiquer que la présence ou l'absence d'alternatives thérapeutiques devra être décidée par une réunion de concertation, comme c'est le cas en oncologie.

Cécile DELVAL s'interroge sur la faisabilité d'une telle concertation.

Michel BOUR estime que cette proposition lui semble pertinente et rappelle que ces patients sont traités dans des centres de référence.

Cécile DELVAL alerte sur le fait que si la concertation considère qu'il existe une alternative thérapeutique, le patient ne sera pas inclus dans l'ATUc.

Nicolas ALBIN indique que la concertation est classique dans le domaine de l'oncologie.

Cécile DELVAL indique que l'ANSM doit mesurer les conséquences opérationnelles, cette concertation doit être réaliste et faisable. Les consultations multidisciplinaires ne sont pas véritablement installées en infectiologie.

Nicolas ALBIN indique que si cette suggestion n'est pas envisageable pour des raisons administratives ou de faisabilité, il n'en fera pas un point de blocage.

Cécile DELVAL estime que cette proposition offre une bonne voie de sortie.

Christian FLAISSIER estime alors que les spécialistes prescripteurs devront le faire dans un cadre leur permettant d'avoir recours à ces réunions de concertation. Proposer cette alternative aux patients leur assure un support scientifique certain.

Michel BIOUR suggère de voter sur le fond et de laisser à l'ANSM le soin de définir la forme de cette concertation.

Christophe DUGUET rappelle qu'il s'agit de situations d'urgence pour un certain nombre de patients.

Albert TRINH-DUC suppose que la situation d'aggravation peut être anticipée.

Cécile DELVAL indique que le spécialiste doit avoir le temps de solliciter ses collègues pour avoir une discussion collégiale.

Christian FLAISSIER estime qu'il est important d'associer l'ensemble des acteurs du soin à la discussion.

Michel BIOUR propose à la Commission de valider la proposition ainsi que l'ajout « *les patients ayant subi une transplantation rénale* »

La Commission est favorable à l'unanimité à la proposition de libellé de l'ATUc ainsi qu'à l'ajout de la phrase « *les patients ayant subi une transplantation rénale* ».

Pour (10 voix) : Nicolas ALBIN, Gwenaëlle ALLAIN-VEYRAC, Michel BIOUR, Jean-Benoît CHENIQUE, Christophe DUGUET, Pierre-Yves HATRON, Christian FLAISSIER, Claire GUY, Martine TEBACHER ALT, Albert TRINH-DUC

Caroline SEMAILLE propose ensuite de voter sur l'ajout du libellé suivant : « *en l'absence d'alternative thérapeutique appropriée définie à l'issue d'une discussion collégiale* ».

Nicolas ALBIN précise à Christophe DUGUET que l'idée est d'appréhender la difficulté de l'alternative thérapeutique appropriée.

Nathalie MORGENSZTEJN explique que l'idée initiale était de dire que si la Commission est favorable à l'ATUc, cela signifie qu'elle a bien pris en compte l'existence d'alternatives thérapeutiques.

Cécile DELVAL estime que la proposition va plus loin, car elle conditionne l'entrée dans l'ATUc à la mise en évidence qu'il n'existe pas d'alternative thérapeutique appropriée, *via* une décision collégiale.

Christian FLAISSIER suggère d'écrire « *le choix thérapeutique sera pris à l'issue d'une discussion collégiale* ».

Nathalie MORGENSZTEJN propose la rédaction suivante : « *la mise sous traitement sera définie à l'issue d'une discussion collégiale* ».

Cécile DELVAL rappelle que la discussion collégiale porte sur l'existence ou non d'une alternative appropriée.

Caroline SEMAILLE considère que cette situation risque de complexifier la décision des cliniciens.

Albert TRINH-DUC partage tout à fait cette remarque. Cette ATUc complexifiera les prises en charge. Il ne peut pas se dédouaner des considérations politico-économico-financières.

Nicolas ALBIN estime que cette Commission ne doit donner que des avis scientifiques. La France s'est dotée d'instances en aval de cette Commission qui régulent le prix des médicaments.

Albert TRINH-DUC en convient, mais considère que personne ne pourra répondre à cette question de l'alternative thérapeutique.

Nicolas ALBIN assure y être confronté quotidiennement en oncologie.

Albert TRINH-DUC rappelle que les essais en cancérologie sont difficiles à mener, avec des méthodologies adaptées qui n'ont pas toujours la même rigueur que celles appliquées aux autres médicaments, s'agissant de populations spécifiques. Cela rend les pratiques des cancérologues difficiles.

Michel BIOUS indique que les services d'hépatologie organisent 3 à 4 réunions par semaine.

Pierre-Yves HATRON estime qu'il ne faut pas écarter une molécule efficace sous prétexte qu'une autre l'est également. Plusieurs années sont nécessaires pour approfondir la connaissance d'un médicament.

Albert TRINH-DUC précise qu'il ne s'agit pas de bloquer ce médicament mais de discuter de sa mise à disposition précoce.

Michel BIOUS propose à la Commission de se prononcer sur l'ajout du libellé « *la mise sous traitement doit être prise à l'issue d'une décision collégiale* ».

Pour (10 voix) : Nicolas ALBIN, Gwenaëlle ALLAIN-VEYRAC, Michel BIOUS, Jean-Benoît CHENIQUE, Christophe DUGUET, Pierre-Yves HATRON, Christian FLAISSIER, Claire GUY, Martine TEBACHER ALT, Albert TRINH-DUC

Nathalie MORGENSZTEJN ajoute que des cliniciens ont informé l'Agence que certains patients sortent des listes de transplantation grâce à l'innovation thérapeutique.

Hélène POLLARD rejoint la séance.

III.3.2 ATUc céritinib

Chantal BELORGEY introduit les trois dossiers suivants concernant trois nouveaux médicaments proposés dans des pathologies cancéreuses particulières : cancer bronchique non à petites cellules, mélanome métastatique et myélome multiple.

Il s'agit de situations de réel besoin thérapeutique, pour lesquelles on assiste à des développements rapides de médicaments avec des essais cliniques particuliers, des protocoles intégrés (un seul essai réunissant toutes les phases), des designs adaptatifs avec des prises de décision en cours d'essai, des critères intermédiaires ne portant pas nécessairement d'emblée sur la survie globale. Des dossiers sont donc présentés à l'ANSM en soumission précoce avec des données complémentaires fournies au fur et à mesure. Ces situations font référence à la notion d'*adaptive licensing*. Les AMM accordées aux USA sont plus précoces que celles accordées en Europe et donc par la France, qui de son côté peut proposer des ATUc. Sur les trois produits présentés, deux disposent déjà d'une AMM aux USA, accordées sur des données précoces. En conséquence, la France reçoit des demandes de mise à disposition précoce.

En 2011, l'ANSM avait accordé des ATU de cohorte au crizotinib (cancer bronchique non à petites cellules) et à l'ipilimumab (mélanome métastatique), qui sont depuis devenus les produits de référence, en s'appuyant sur des données précoces. Les nouveaux produits sont indiqués en cas de résistance au crizotinib et l'ipilimumab, résistances qui peuvent apparaître avec les thérapies dites « ciblées ».

Vincent GAZIN présente l'ATU de cohorte de céritinib utilisé dans le traitement du cancer bronchique non à petites cellules.

Le cancer bronchique représente 11 % des cancers. En France, 39 500 nouveaux cas se sont déclarés en 2011 dont 3 000 chez des patients âgés de 20 à 49 ans. Son incidence est en augmentation chez la femme. Le cancer bronchique est responsable de 20 % des décès par cancer et la première cause de décès chez les hommes de 45-65 ans. 80 % des cancers bronchiques sont des cancers bronchiques non à petites cellules (CBNPC), dont 3-7 % présentent des mutations ALK positifs. La prise en charge du CBNPC est tout d'abord chirurgicale, puis repose sur une chimiothérapie conventionnelle (sels de platine, pemetrexed, taxanes, bevacizumab). Les thérapies ciblées proposent des ITK-EGFR (géfitinib, erlotinib, afatinib) ou des ITK-ALK (dont le crizotinib).

Le céritinib est un inhibiteur des récepteurs à activité tyrosine kinase de la kinase ALK, qui provoque une prolifération cellulaire et une survie des cellules.

Une demande d'AMM européenne a été déposée le 5 mars 2014, dans l'indication « *traitement des patients adultes traités précédemment et qui présentent une mutation ALK, avec un CBNPC localement avancé ou métastatique* ». L'AMM a été octroyée aux USA le 29 avril 2014 (Zykadia®) dans l'indication « *traitement des patients adultes traités précédemment et qui présentent une mutation ALK, avec un CBNPC localement avancé ou métastatique qui a progressé ou qui sont intolérants au crizotinib* ». Cette AMM a été accordée aux Etats-Unis selon une procédure accélérée avec nécessité d'apporter des résultats d'efficacité complémentaire à partir d'essais confirmatoires. Enfin, un programme d'accès précoce international existe depuis le 28 février 2014 dans 16 pays chez des patients prétraités par crizotinib.

En France, 2 essais cliniques de phase II sont aujourd'hui clos au recrutement et 2 essais de phase 3 sont en cours de recrutement. Depuis mars 2013, 87 patients prétraités par crizotinib et ayant échappé à une chimiothérapie conventionnelle ont été traités par céritinib *via* une ATU nominative.

Le laboratoire dépose une demande d'ATUc dans l'indication suivante : « *traitement des CBNPC localement avancés ou métastatiques avec un réarrangement du gène ALK* » à la posologie de 750 mg/jour *per os*. L'effectif attendu est estimé à 270 patients.

Le Groupe de travail en oncologie et hématologie (GTOH) du 27 juin 2014 a émis un avis favorable à la demande d'ATUc, mais dans une indication plus restreinte que celle revendiquée : « *Traitement du CBNPC localement avancé ou métastatique chez des patients pré-traités par crizotinib présentant un réarrangement du gène ALK (ALK positif), ne pouvant être inclus dans un essai clinique en cours avec le céritinib et pour lesquels il n'existe pas d'alternative thérapeutique appropriée* ». Il a souhaité ajouter une surveillance particulière, des conditions de prescription et de délivrance, un protocole d'utilisation thérapeutique, un Centre régional de pharmacovigilance de référence (Angers) et un retour d'informations fréquent à l'ANSM. La prescription est hospitalière et restreinte aux spécialistes et exige une surveillance particulière.

L'avis de la Commission est demandé sur cette demande d'ATU de cohorte, dans une indication plus restreinte que celle revendiquée et conforme à l'avis du GTOH.

Nicolas ALBIN attire l'attention de la Commission sur l'existence de plateformes permettant à chaque patient d'avoir une analyse mutationnelle donnant un diagnostic moléculaire. Dorénavant, tout patient atteint d'un cancer du poumon bénéficie de cette analyse moléculaire. En fonction des résultats, une segmentation de la prise en charge est effectuée en fonction de la présence ou non de la mutation. 3 à 7 % des patients sont concernés par la mutation ALK, ce qui amène à parler de thérapie stratifiée, dans laquelle une thérapie ciblée est appliquée à une strate spécifique de patients. Ces plateformes sont une particularité française.

Dans le cas d'une tumeur solide métastatique, ce produit semble être en capacité de réverser l'échec d'un précédent « ...nib », et notamment au crizotinib. Les taux de réponse chez les patients précédemment exposés au crizotinib sont très encourageants (45 à 50 %). Les études ne permettent pas de comparer directement ce produit avec le crizotinib ce qui ne permet pas de dire s'il est mieux que lui. Le céritinib sera a priori donné aux patients ayant reçu une chimiothérapie et du crizotinib.

Michel BLOUR souligne les risques non négligeables. Nicolas ALBIN a apporté des informations rassurantes sur les bénéfices attendus.

Albert TRINH-DUC se déclare satisfait de voir apparaître dans cette demande d'ATUc « *dans un essai clinique en cours* », ce qui encourage les praticiens à se diriger vers les essais cliniques plutôt que vers l'ATUc.

Nicolas ALBIN ajoute qu'un essai AcSé crizotinib est en cours dans d'autres pathologies.

Vincent GAZIN précise qu'il y a deux essais de phase III en cours : le premier réalise une comparaison avec une chimiothérapie standard. Les 87 patients en ATUc sont non éligibles car la première ligne est très directive en termes de traitement reçu. La seconde étude s'intéresse à la voie orale, qui compare avec une chimiothérapie standard en première ligne de traitement.

Chantal BELORGEY confirme que ces essais cliniques de phase III viendront alimenter le dossier d'AMM. C'est pour cette raison qu'il est explicitement précisé que les patients qui rejoindraient cette ATUc ne peuvent pas entrer dans l'essai clinique actuel. Le laboratoire qui gèrera l'ATUc aura tout intérêt à faire entrer ces patients dans l'essai clinique.

Pierre-Yves HATRON demande à Nicolas ALBIN si la technique de recherche de mutation est homogène, car d'autres recherches de mutation sont très centre-dépendantes.

Nicolas ALBIN estime qu'elle est homogène car encadrée en amont par l'essai AcSé crizotinib qui effectue les mêmes recherches. De plus, toutes les plateformes se sont concertées sous l'égide de l'INCa.

Claire GUY demande si le profil des effets indésirables est identique à celui du crizotinib et si on retrouve la même problématique d'hépatotoxicité avec le céritinib et donc des incidences croisées.

Vincent GAZIN précise qu'il n'existe pas de comparaison en face à face avec le crizotinib, néanmoins, les mêmes effets indésirables sont retrouvés avec le céritinib.

Michel BOUR considère qu'avec de telles incidences, il est difficile de parler de réactions croisées. Il invite la Commission à se prononcer sur la demande d'ATU de cohorte, dans une indication plus restreinte que celle revendiquée et conforme à l'avis du GTOH.

La Commission, après en avoir délibéré, émet un avis favorable à l'unanimité à l'utilisation de céritinib dans le cadre d'une ATU de cohorte dans l'indication « Traitement du cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) localement avancé ou métastatique chez des patients pré-traités par crizotinib, présentant un réarrangement du gène ALK (ALK positif), ne pouvant être inclus dans un essai clinique en cours avec le céritinib et pour lesquels il n'existe pas d'alternative thérapeutique appropriée ».

Avec une surveillance particulière comportant notamment un retour d'informations mensuel à l'ANSM et au CRPV au début de l'ATU cohorte.

Pour (11 voix) : Nicolas ALBIN, Gwenaëlle ALLAIN-VEYRAC, Michel BOUR, Jean-Benoît CHENIQUE, Christophe DUGUET, Pierre-Yves HATRON, Christian FLAISSIER, Claire GUY, Hélène POLLARD, Martine TEBACHER ALT, Albert TRINH-DUC

III.3.3 ATUc pembrolizumab

En introduction, Chantal BELORGEY indique qu'il s'agit d'une immunothérapie indiquée dans le traitement du mélanome métastatique.

Vincent GAZIN ajoute que le pembrolizumab est un anticorps monoclonal (solution à diluer pour perfusion) indiqué dans le mélanome métastatique.

11 200 nouveaux cas de mélanome ont été recensés en 2012, avec une incidence de 11 cas pour 100 000 patients, en augmentation et provoquant 1 500 décès/an. L'âge moyen au diagnostic est de 60 ans avec une survie à 5 ans de 18 %. La prise en charge est chirurgicale, par chimiothérapie (dacarbazine, fotémustine), par immunothérapie anti-CTLA-4 (ipilimumab) ou stimulation immunitaire (interféron) et par thérapie ciblée anti-BRAF^{V600} (vémurafénib, dabrafénib).

Le pembrolizumab fait partie de la nouvelle classe des anti-PD-1, dirigé contre le récepteur PD-1 des lymphocytes T bloquant l'interaction entre les récepteurs PD-1 des lymphocytes T et ses ligands (PD-L1 et PD-L2). Ce blocage permet une réactivation du lymphocyte T.

Plusieurs essais cliniques clos au recrutement, auxquels la France a participé, ont été réalisés. 115 ATU nominatives ont été octroyées depuis mai 2014. Aucune AMM n'a été accordée actuellement au niveau international. En Europe, une demande d'AMM a été déposée en juin 2014. Aux USA, une procédure d'accompagnement est en cours depuis janvier 2013, ainsi qu'un programme d'accès précoce depuis mars 2014.

L'indication revendiquée dans le cadre de l'ATUc est : « *le traitement du mélanome non résecable (stade III) ou métastatique (stade IV) chez l'adulte et chez l'enfant de plus de douze ans ayant déjà reçu un traitement par ipilimumab* ». Les patients doivent avoir un indice de performance ECOG de 0 ou 1, et des fonctions d'organes adéquates définies par des critères hématologiques et biochimiques, ce qui implique une évaluation avant chaque perfusion. L'effectif attendu est de 400 à 500 patients par an. La dose retenue est de 2 mg/kg en une fois par voie IV sur 30 minutes toutes les 3 semaines.

Les données cliniques reposent sur une étude de phase I/II, multicentrique, en ouvert, comportant plusieurs bras et impliquant 611 patients, dont 411 atteints de mélanome métastatique. Dans le bras B, la dose était de 2 mg/kg ou 10 mg/kg, avec des patients naïfs ou réfractaires à l'ipilimumab. Dans le bras D, la dose était de 2 mg/kg ou 10 mg/kg, avec des patients naïfs à l'ipilimumab.

Les résultats ont été similaires entre les doses 2 et 10 mg/kg, en termes d'efficacité et de sécurité. La dose retenue a donc été de 2 mg/kg. Le délai de réponse est en moyenne de 12 semaines.

Les critères principaux de l'étude étaient le taux de réponse globale (ORR selon RECIST/comité indépendant ou réponse complète + réponse partielle) et le contrôle de la maladie (ORR + stabilité de la maladie). A la dose de 2 mg/kg, les patients prétraités à l'ipilimumab ont présenté un ORR de 26 %, avec un contrôle de la maladie de 50 %. Sur le critère secondaire (survie sans progression et survie globale), la médiane du PFS était de 22 semaines et une survie globale de 79 % à 6 mois.

En termes de sécurité, les effets indésirables les plus fréquemment décrits ont été des diarrhées, nausées, arthralgies, prurit, rash cutané et des effets indésirables d'origine immunologique, principalement une hypothyroïdie (également des colites, hépatites, pneumopathie, hyperthyroïdie et hypothyroïdie). Plusieurs interruptions de traitement sont liées à des effets indésirables graves (7 % dans la cohorte B1 et 1,5 % dans la B2), mais aucun décès n'a été attribué au traitement.

La surveillance prévue pour l'ATUc est la suivante :

- Conditions de prescription et de délivrance : réserve hospitalière, prescription réservée aux spécialistes ou aux médecins compétents en oncologie,
- Protocole d'utilisation thérapeutique avec une surveillance particulière sur les effets immunologiques, c'est-à-dire contre-indications pour des antécédents d'effets indésirables d'origine immunologie grave lors d'un traitement antérieur par une autre immunothérapie, pour des maladies auto-immunes, pour une infection active nécessitant une thérapie systémique, vaccin vivant, etc. Des conduites à tenir ont été définies concernant la suspension de traitement, l'administration de corticoïdes et l'évaluation régulière de la fonction thyroïdienne,
- Des rapports trimestriels et un suivi national assuré par le CRPV de Caen.

Le GTOH du 27 juin 2014 s'est déclaré en faveur de la mise à disposition précoce du pembrolizumab mais dans une indication restreinte, à savoir le traitement des patients adultes (âgés ≥ 18 ans) atteints d'un mélanome non résecable (stade III) ou métastatique (stade IV) ayant échappé à un traitement par ipilimumab et pour les patients présentant une mutation BRAF^{v600}, également après un traitement par inhibiteur BRAF. Les patients doivent avoir un indice de performance ECOG de 0 ou 1, et des fonctions d'organes adéquates définies par des critères hématologiques et biochimiques. Les enfants doivent préférentiellement être inclus dans les essais cliniques.

L'avis de la Commission est demandé sur l'utilisation de pembrolizumab, dans le cadre d'une ATUc dans l'indication proposée.

Nicolas ALBIN précise qu'il ne s'agit pas d'une thérapie stratifiée. Le marqueur utilisé n'est pas discriminant pour l'efficacité de ce médicament. Il s'agit là d'une immunothérapie proposée dans le mélanome, après l'ipilimumab. Il insiste sur les taux de réponse allant de 26 % chez les patients réfractaires à l'ipilimumab à 37 % chez les patients naïfs à l'ipilimumab. Il souligne également le délai d'action de 12 semaines constaté : cette thérapie concerne donc des patients en situation de mélanome métastatique non rapidement évolutif. Il est recommandé de commencer par une analyse de la mutation BRAF. En cas de mutation, le patient reçoit un anti-BRAF. En cas d'absence de mutation, il était possible d'utiliser l'ipilimumab auparavant en 2^{ème} ligne et maintenant en première ligne. Une question est de savoir s'il est préférable de proposer une chimiothérapie « ancienne génération » de type Dédicène pour les patients souffrant d'un mélanome rapidement évolutif, plutôt que de proposer ce produit. Malgré la précocité des données, l'apport de ce médicament est d'importance.

Martine TEBACHER-ALT demande si les études de phase 3 menées aux USA, au Canada et en Australie ont abouti.

Chantal BELORGEY répond que ces études de phase 3 sont en cours et que les données arriveront au fur et à mesure. Le dossier d'AMM a été déposé avec ces données précoces.

Martine TEBACHER-ALT note que l'avis du groupe GTOH recommande une indication du produit « *pour les patients présentant une mutation BRAF^{v600}, après également un traitement par inhibiteur BRAF* », qui n'a pas toujours été possible : cela ne s'apparente-t-il pas à une perte de chance pour ceux qui n'ont pas pu en bénéficier ?

Chantal BELORGEY considère que si les patients portent la mutation BRAF, ils doivent bénéficier du traitement qui leur est plus spécifiquement adapté, à savoir l'anti-BRAF, et qui dispose d'une AMM.

Nicolas ALBIN n'identifie pas de patients porteurs de la mutation qui pourraient ne pas bénéficier d'un BRAF inhibiteur, avec le système actuel de détection et l'accès existant à ces médicaments. Il cite éventuellement les effets indésirables, qui ne sont pas toujours des critères d'arrêt du traitement.

Martine TEBACHER-ALT signale que certaines difficultés d'accès ont été initialement constatées.

Nicolas ALBIN n'identifie actuellement aucun problème d'accès dans sa pratique.

Chantal BELORGEY mentionne la classe des anti-MEK, dont un produit a récemment reçu une AMM et qui pourra être une alternative.

Albert TRINH-DUC suppose que les résultats de l'étude 006 ne sont pas encore disponibles et demande si les USA ont accordé l'AMM sur les seuls résultats de l'étude 001.

Chantal BELORGEY précise que ce produit ne dispose pas encore d'une AMM aux USA. L'évaluation suivra une procédure accélérée (*break through therapy*).

Albert TRINH-DUC indique que 30 des 60 patients du sous-groupe B1 présentaient la mutation : ce sous-groupe aurait dû bénéficier d'une thérapie ciblée, hors seule la moitié en a bénéficié. Il a observé la même chose dans le sous-groupe D.

Nicolas ALBIN rappelle qu'il s'agit d'un essai international : les autres pays n'ont pas tous le même accès au BRAF inhibiteur que la France. Il est difficile de différencier une analyse d'efficacité de ce médicament selon que le patient est BRAF muté ou non ou qu'il a reçu un anti-BRAF, compte tenu de la taille trop réduite des effectifs. Il insiste sur le fait que cette thérapie n'est pas dictée par le statut BRAF : l'utilisation de ce produit est recommandée après utilisation des BRAF inhibiteurs. Aujourd'hui, Déticène n'est plus le comparateur retenu pour les BRAF.

Chantal BELORGEY indique qu'il est nécessaire d'attendre deux ou trois ans avant de changer de traitement comparateur.

Albert TRINH-DUC compare ce dossier à ceux présentés sur les médicaments de l'hépatite C, qui reposaient sur des études de phase 2. Dans ce dossier, les données proviennent des études de phase 1/2 : les facteurs confondants sont importants. Même si la stabilité de la maladie atteint 80 %, il est difficile de se prononcer compte tenu de l'impossibilité de comparaison.

Nicolas ALBIN rappelle que les médicaments et les associations disponibles pour le traitement de l'hépatite C sont nombreux, contrairement à ceux du mélanome métastatique dont les traitements se limitent aux BRAF inhibiteurs et à l'ipilimumab.

Albert TRINH-DUC précise qu'il parlait plutôt du niveau de preuve choisi pour décider si les éléments étaient suffisamment nombreux pour mettre ce médicament à disposition. Le standard est au moins une voire deux études de phase 3. Le niveau de preuve issu de phase 2 peut encore être considéré comme acceptable, et il semble que ce soit désormais le cas pour les preuves issues de phase 1.

Chantal BELORGEY considère qu'il ne s'agit pas d'une simple phase 1 mais plutôt d'une phase 1/2, car 300 à 400 patients sont impliqués dans l'étude. Elle rappelle qu'il s'agit d'essais intégrés qui cumulent plusieurs phases, ce qui est de plus en plus fréquent en oncologie.

Albert TRINH-DUC rappelle que l'étude compte 7 bras, avec chacun 30 à 40 patients.

Chantal BELORGEY précise qu'il y a plus de 100 patients par bras. Il ne s'agit pas d'une phase 1 classique.

Nicolas ALBIN rappelle qu'il s'agit d'un contexte d'accès précoce qui favorise l'accès à l'innovation thérapeutique avec un niveau de preuve différent de celui attendu. Mais, il rappelle que cette ATUc est proposée dans une situation proche de l'impasse thérapeutique. Un niveau de preuve plus solide devrait être obtenu avec une phase 3 ambitieuse comparant pembrolizumab *versus* ipilimumab. Le traitement BRAF n'est pas décidé en fonction du statut mutationnel du patient : il n'est pas possible de réaliser des analyses de sous-groupe dans cette étude. Il existe des recommandations de bonnes pratiques sur le BRAF, que le positionnement de l'ATUc doit respecter.

Albert TRINH-DUC considère que dans cette étude, le traitement n'a pas été optimisé selon ces recommandations. La moitié des patients n'ont pas reçu de traitement anti BRAF alors qu'il était légitime de le leur donner. Ce facteur confondant peut à terme modifier le résultat.

Nicolas ALBIN ne peut pas répondre à cette question mais n'en fait pas un point bloquant.

Chantal BELORGEY précise qu'ipilimumab fonctionne quel que soit le statut BRAF.

Michel BLOUR invite la Commission à voter.

La Commission, après en avoir délibéré, est favorable à l'unanimité à l'utilisation de pembrolizumab (MK-3475), dans le cadre d'une autorisation temporaire d'utilisation de cohorte dans l'indication proposée par l'agence:

- Traitements des patients adultes (≥ 18 ans) atteints d'un mélanome non résecable (stade III) ou métastatique (stade IV) ayant échappé à un traitement par ipilimumab et pour les patients présentant une mutation BRAF^{V600}, après un traitement par inhibiteur BRAF.
- Les patients doivent avoir un indice de performance ECOG de 0 ou 1, et des fonctions d'organes adéquates définies par des critères hématologiques et biochimiques.
- Compte tenu du délai d'action du produit (12 semaines), il est proposé de réserver le traitement aux patients dont l'état général est conservé et ayant une espérance de vie supérieure à 3 mois.
- Si nécessaire, les enfants seront préférentiellement inclus dans des essais cliniques.

Pour (11 voix) : Nicolas ALBIN, Gwenaëlle ALLAIN-VEYRAC, Michel BLOUR, Jean-Benoît CHENIQUE, Christophe DUGUET, Pierre-Yves HATRON, Christian FLAISSIER, Claire GUY, Hélène POLLARD, Martine TEBACHER ALT, Albert TRINH-DUC.

Chantal BELORGEY signale qu'il existe une très forte demande de ce médicament de la part des patients.

Faute de comparaison, Albert TRINH-DUC s'enquiert de la survie globale à 6 mois de cette maladie sans traitement.

Nicolas ALBIN répond qu'elle est nulle si le mélanome est rapidement évolutif. Il s'agit d'un mélanome métastatique après deux lignes de traitement.

III.3.4 ATUc Kyprolis® (carfilzomib)

Marc MARTIN indique qu'une ATUc est demandée pour Kyprolis® (carfilzomib) ce traitement chez les patients atteints de myélome multiple. Le myélome multiple représente 2 % des cancers et touche environ 5 000 nouveaux cas/an, avec un âge moyen de survenue de 65-70 ans, 40 % des patients ont moins de 65 ans. La prise en charge repose sur une chimiothérapie (associations vincristine / adriamycine / dexaméthasone ou melphalan / prednisone). Des alternatives récentes ont permis de faire évoluer la prise en charge et de rallonger la survie des patients avec le retour sur le marché du thalidomide et les traitements plus récents comme Velcade (bortézomib), Revlimid (lénamidomide), pomalidomide (3^e ligne chez les patients ayant déjà reçu le lénamidomide et le bortézomib). Dans certains cas, une autogreffe peut être envisagée. Les traitements actuels ne permettent pas, dans la grande majorité des cas, d'obtenir une guérison. La maladie évolue par plateaux au cours des différentes lignes de traitement données au patient. Un nouveau traitement, le plus souvent différent du premier, est proposé pour stabiliser la maladie.

Les critères d'évaluation d'efficacité des produits reposent sur

- l'évolution de la protéine monoclonale sérique
- l'évolution de la protéine monoclonale urinaire
- présence et taux de plasmocytes dans la moelle osseuse
- l'apparition de nouvelles lésions osseuses ou leur évolution
- l'hypercalcémie
- le développement de nouveaux plasmocytomes ou leur évolution

Ces paramètres permettent de définir le type de réponse : progression de la maladie / réponse mineure / réponse partielle / réponse complète / maladie stable.

Le carfilzomib est un inhibiteur du protéasome, administré par voie intraveineuse (IV). Il dispose d'une AMM conditionnelle aux USA, en Argentine et en Israël où il est indiqué dans le traitement du myélome multiple après 2 lignes de traitement incluant le bortézomib et un agent immuno-modulateur.

Quatre essais cliniques ont été menés en France dont trois de phase 3 dans le myélome multiple chez les patients réfractaires et un chez les patients nouvellement diagnostiqués non éligibles à la transplantation :

- carfilzomib + dexaméthasone versus bortézomib + dexaméthasone chez les patients en rechute

- carfilzomib + melphalan + prednisone *versus* bortezomib + melphalan + prednisone chez les patients nouvellement diagnostiqués non éligibles à la transplantation
- carfilzomib + lenalidomide + dexaméthasone (CRd) *versus* lenalidomide + dexaméthasone chez les patients en rechute. Cet essai est fermé aux inclusions
- carfilzomib *versus* meilleurs traitements chez les patients en rechute ou réfractaires. Cet essai est fermé aux inclusions

L'ATUC est demandée dans l'indication suivante : « *Traitement des patients adultes atteints de myélome multiple en rechute et qui ont reçu au moins deux traitements antérieurs dont le bortézomib et un agent immuno-modulateur et pour lesquels aucune alternative thérapeutique n'existe* ». A l'appui de cette demande, le laboratoire a fourni l'étude de phase II sur laquelle s'est appuyée l'AMM conditionnelle américaine ainsi que les avis scientifiques du CHMP de 2009 et 2011.

Cette phase 2 inclut 266 patients dans un seul bras. Le carfilzomib a été administré par voie intraveineuse en 2 à 10 min, 2 jours consécutifs par semaine pendant 3 semaines suivies de 12 jours de repos, et ceci pendant 12 cycles au maximum. La dose était de 20 mg/m² dans le cycle 1, augmentée à 27 mg/m² à compter du cycle 2 et durant les cycles ultérieurs, si la dose est bien tolérée. Le produit a été associé au dexaméthasone (4 mg) PO ou IV en prémédication pour les réactions à la perfusion.

Les patients ont reçu en moyenne 5 lignes de traitement, 82 % ont reçu au minimum 4 lignes de traitement. Quasiment tous ont reçu du bortézomib et un immuno-modulateur. 74 % ont eu une autogreffe de cellules souches. Les résultats de cette étude montrent que le taux le plus élevé repose sur la réponse partielle, avec un étalement conséquent des réponses (peu de réponses complètes, 18 % de réponses partielles). Le taux de réponse global est de 23,5 %. La survie sans progression est de 3,7 mois et la durée médiane de réponse de 7,8 mois.

Concernant la tolérance du produit, 24 % des patients présentent une anémie de grade 3 ou 4, 29 % une thrombocytopénie. Parmi les effets indésirables rapportés, on peut citer des dyspnées des problèmes respiratoires, ainsi que des cas d'insuffisance rénale de grade 3 à 4.

Une étude a été publiée chez les patients insuffisants rénaux : ni la pharmacocinétique ni la tolérance n'ont été influencées par le degré d'insuffisance rénale, y compris en cas de dialyse.

Le dossier a été discuté lors du dernier GTOH qui a conclu à une forte présomption de rapport bénéfice/risque positif, au vu des alternatives actuellement disponibles. Les experts se sont prononcés en faveur de l'ATUC pour carfilzomib dans l'indication suivante : « *patients adultes atteints de myélome multiple en rechute et qui ont reçu au moins trois traitements antérieurs dont le bortézomib et le pomalidomide* » et selon les mêmes critères/modalités d'utilisation que celles de l'essai clinique présenté. Le quorum n'étant pas réuni lors de ce GTOH, un avis formel n'a pas pu être établi.

Les conditions de prescription et de délivrance proposées dans le cadre de l'ATUC, la prescription est hospitalière et réservée aux médecins spécialistes ou compétents en maladies du sang (oncologie, hématologie). La surveillance doit être réalisée selon un protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'information. Un rapport de synthèse trimestriel à l'Agence est demandé et le CRPV d'Angers a été désigné pour le suivi du profil de tolérance. Il est important de noter que ce produit ne sera disponible dans le cadre de l'ATUC qu'en novembre 2014.

Il est demandé à la Commission, compte tenu des éléments présentés, si elle est favorable à l'utilisation de carfilzomib dans le cadre d'une ATU de cohorte et dans l'indication proposée.

Nicolas ALBIN précise que ce médicament est un cytotoxique classique : il ne s'agit pas d'une thérapie ciblée. Concernant la stratégie thérapeutique, il rappelle que le pomalidomide dispose d'une AMM chez les patients atteints d'un myélome résistant au bortézomib et au lenalidomide. Une des propositions est donc de placer le carfilzomib après l'alternative thérapeutique qu'est le pomalidomide. Un contre-argument pourrait être que l'on ne dispose pas des données d'efficacité de ce médicament chez les patients ayant reçu du pomalidomide. Le carfilzomib présente toutefois des réponses à 24 % chez des patients lourdement traités, en attente de ce médicament. Le profil de toxicité est attendu compte tenu du médicament.

Martine TEBACHER-ALT note que dans l'AMM accordée par les autres pays, le carfilzomib est octroyé après deux lignes de chimiothérapie.

Chantal BELORGEY rappelle que l'AMM et l'ATU diffèrent. Le laboratoire demande une ATU en deuxième ligne et il est proposé une ATUc en troisième ligne de traitement.

Nicolas ALBIN précise qu'aux USA, les praticiens ont une plus longue expérience, ils l'utilisent plutôt en deuxième ligne dans le cadre d'associations carfilzomib, lénalidomide et dexaméthasone.

Marc MARTIN considère qu'il s'agit d'une fausse « troisième ligne », dans la mesure où l'utilisation est restreinte aux patients réfractaires aux traitements courants ou résistants dans les deux mois suivant le même traitement. L'utilisation de ce produit est donc limitée, car les patients qui auraient eu une bonne réponse au-delà de deux mois sur une deuxième ligne de traitement ne sont plus éligibles au carfilzomib, selon les critères de l'essai. L'AMM accordée par les USA se situe dans le même cadre.

Nicolas ALBIN reconnaît que le niveau de preuve n'est pas aussi élevé que celui des deux produits précédents et que l'argument de l'impasse thérapeutique ne peut pas être avancé. Des patients peuvent néanmoins en bénéficier : il semble nécessaire de le positionner après le pomalidomide, qui a une AMM dans cette indication. La décision de traitement doit être prise dans le cadre d'une concertation pluridisciplinaire impliquant un hématologue.

Michel BLOUR note la gravité des effets indésirables. La toxicité cardiaque semble limitée à un petit nombre de patients. Il invite la Commission à se prononcer sur la question posée.

La Commission, après en avoir délibéré, est favorable à l'unanimité à l'utilisation de carfilzomib dans le cadre d'une ATU de cohorte dans l'indication « *Traitement des patients adultes atteints de myélome multiple en rechute, après au moins trois lignes de traitement dont le bortézomib et le pomalidomide, selon les mêmes critères/modalités d'utilisation que celles de l'essai clinique PX-171-003-A1* ».

Pour (11 voix) : Nicolas ALBIN, Gwenaëlle ALLAIN-VEYRAC, Michel BLOUR, Jean-Benoît CHENIQUE, Christophe DUGUET, Pierre-Yves HATRON, Christian FLAISSIER, Claire GUY, Hélène POLLARD, Martine TEBACHER ALT, Albert TRINH-DUC.

Chantal BELORGEY propose à la Commission d'acter qu'elle souhaite que l'ATUc se mette en place le plus rapidement possible et, compte tenu du produit et de son niveau de développement, que le traitement des patients se fasse dans le laps de temps préférentiellement dans le cadre d'un essai clinique ouvert. Elle se retournera vers le laboratoire.

Nicolas ALBIN suggère de faire de cette conduite une stratégie.

Cécile DELVAL confirme qu'elle doit même devenir une doctrine et permettra d'entamer le débat avec les industriels.

Michel BLOUR soumet cette proposition au vote.

La Commission, après en avoir délibéré, souhaite à l'unanimité que le produit soit disponible dans le cadre de l'ATU de cohorte le plus rapidement possible. Néanmoins, dans l'attente de la mise en place de cette ATU de cohorte prévue par le laboratoire fin novembre 2014, la Commission émet le souhait que le traitement des patients se fasse préférentiellement dans le cadre d'un essai clinique, du fait notamment du profil de tolérance du produit.

Pour (11 voix) : Nicolas ALBIN, Gwenaëlle ALLAIN-VEYRAC, Michel BLOUR, Jean-Benoît CHENIQUE, Christophe DUGUET, Pierre-Yves HATRON, Christian FLAISSIER, Claire GUY, Hélène POLLARD, Martine TEBACHER ALT, Albert TRINH-DUC

La séance est levée à 16 heures 30.

La prochaine séance est prévue le 18 septembre 2014.