

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 29 janvier 2015

Approuvé le 19 mars 2015

PARTICIPANTS

Membres de la Commission :

Nicolas ALBIN
Gwenaëlle ALLAIN-VEYRAC
Michel BIOUR
Jean-Benoît CHENIQUE
Isabelle DEBRIX (matin)
Christophe DUGUET
Christian FLAISSIER (départ 16h15)
Claire GUY
Pierre-Yves HATRON (après-midi)
Hélène POLLARD
Willy ROZENBAUM (départ 16h25)
Martine TEBACHER ALT
Stéphane TELLEZ
Albert TRINH-DUC

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 :

Nadia BAHMAD, Direction de l'évaluation
Pierre DEMOLIS, Directeur adjoint Direction de l'évaluation
Nathalie DUMARCET, Direction des médicaments anti-infectieux, en hépato-gastroentérologie, en dermatologie, et des maladies métaboliques rares
Joseph EMMERICH, Directeur des médicaments en cardiologie, endocrinologie, gynécologie et urologie
Vincent GAZIN, Direction des médicaments en oncologie, hématologie, immunologie et néphrologie
Annie LORENCE, Direction de l'évaluation
Françoise MANCÉL, Direction de l'évaluation
Marc MARTIN, Direction des médicaments en oncologie, hématologie, immunologie, néphrologie
Caroline SEMAILLE, Directrice des médicaments anti-infectieux, en hépato-gastroentérologie, en dermatologie, et des maladies métaboliques rares

Prestataires :

Maud DRAPIER, rédacteur société Ubiquis

Lisa BLIN, Films de l'Arche

Julien ROCTON, Films de l'Arche

Ordre du jour

1	ANNONCE DES CONFLITS D'INTERETS	4
2	RETOUR CHMP NOVEMBRE/DECEMBRE 2014 ET JANVIER 2015	4
3	RTU NPLATE® (ROMIPLOSTIM) ET REVOLADE® (ELTROMBOPAG)	9
4	ATUC LENVIMA® (LENVATINIB)	16
5	ATUC NIVOLUMAB ET PEMBROLIZUMAB	18
6	LES ATU NOMINATIVES	20
7	RTU STELARA® (USTEKINUMAB)	24

La séance est ouverte à 10 heures 30 sous la Présidence de Willy ROZENBAUM.

Willy ROZEMBAUM adresse ses vœux aux membres de la Commission et les remercie de leur présence.

1 Annonce des conflits d'intérêts

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

2 Retour CHMP novembre/décembre 2014 et janvier 2015

CHMP de Janvier 2015

- *Ikervis® (cyclosporine)*

Pierre DEMOLIS indique que ce produit topique vise à lutter contre les kératites du syndrome sec de l'œil. Les essais sont difficiles à mener dans la mesure où il est nécessaire de lutter contre la physiopathologie de la maladie et que ce médicament n'a pas d'action immédiate sur les symptômes, pouvant être correctement traités par les larmes artificielles. Aucun traitement de fond n'existe à ce jour, sachant qu'il n'est pas envisageable d'utiliser des corticoïdes à long terme dans l'œil.

Claire GUY et Stéphane TELLEZ rejoignent la séance à 10 heures 35.

Le laboratoire a développé son produit sur la base d'un avis scientifique demandant de démontrer un effet sur les symptômes. Aucune démonstration n'a pu être faite sur les symptômes au cours de l'essai qui a duré 6 mois. En revanche, une certaine efficacité a été démontrée sur quelques critères secondaires basés sur les signes comme l'expression de l'inflammation ou les taches au niveau de la cornée. Le CHMP a sollicité l'avis d'un groupe de praticiens ophtalmologues, qui a confirmé que les seuls effets visibles après 6 mois portaient sur les signes de la maladie et qu'il était normal que les autres signes n'aient pas été influencés après seulement 6 mois de traitement. Le CHMP a estimé que ce médicament était en mesure d'améliorer les symptômes à long terme et a émis une opinion positive.

Un évaluateur de l'ANSM indique que plus de 1 000 patients sont traités dans le cadre de l'ATUc mise en place fin 2013 pour ce produit.

- *Jakavi® (ruxolitinib)*

Le CHMP a émis un avis favorable à la demande d'extension d'indication de Jakavi® (ruxolitinib) dans la maladie de Vaquez. Son indication se limitait auparavant au traitement de la myélofibrose et l'extension d'indication concerne les patients résistants ou intolérants à l'hydroxy-urée.

CHMP de décembre 2014

- *Revlimid® (lenalidomide)*

Le CHMP a émis un avis favorable pour l'indication de Revlimid® (lenalidomide) dans le myélome en première ligne, suite à un long débat. Deux modalités de traitement sont proposées : la première en association à melphalan prednisone puis Revlimid® en maintenance, la seconde en association avec une faible dose de dexaméthasone en première ligne, avec des effets convaincants sur la survie sans progression, des tendances correctes sur la survie générale et des données rassurantes sur le risque de cancer secondaire.

CHMP de novembre 2014

- *Cerdelga® (éliglustat)*

Le CHMP a accordé une AMM au Cerdelga® (éliglustat), qui présente l'avantage d'offrir une possibilité d'administration orale dans la maladie de Gaucher type I, malgré une activité probablement moindre que celle des produits actuellement disponibles.

- *Discussion sur le dossier GVK*

En 2004, la société indienne GVK a ouvert un site à Hyderabad visant à réaliser des essais de bioéquivalence de médicaments génériques chez les volontaires sains, destinés aux marchés européens, nord-américains et extrême-orientaux. En 2008, plusieurs inspections menées par plusieurs agences, et notamment l'ANSM, ont révélé un manque de cohérence des électrocardiogrammes (ECG) des volontaires en entrée et sortie. Le risque de retrouver des manquements dans les données de bioéquivalence produites par GVK a donc été soulevé. Ces constats ont été faits sur plusieurs essais menés par GVK. La situation de GVK s'est aggravée lorsque le CMDH s'est opposé au dossier de reconnaissance mutuelle d'un générique testé par GVK dans des conditions incertaines.

La France a énergiquement alerté la Commission européenne, qui a proposé de déclencher un arbitrage soumis au CHMP. La France a proposé au CHMP de mener cette procédure en deux temps, en s'attaquant tout d'abord au cas de GVK et en prenant la décision de considérer si les études réalisées par cette firme étaient dignes de foi ou non. La France avait déjà décidé d'interroger dans le cadre d'une procédure contradictoire les dossiers de génériques contenant des études GVK pivots et de les suspendre a priori, à moins que les laboratoires la convainquent de la bioéquivalence de leurs produits sur la base d'autres études de bioéquivalence. Certains laboratoires ont apporté des arguments convaincants.

La France a décidé de lancer un arbitrage basé sur la première inspection datant de 2008 et à titre de précaution de suspendre les produits sur son territoire. L'Allemagne, la Belgique et le Luxembourg ont suivi. Cette décision n'était pas contradictoire avec la réglementation européenne. Le CHMP a convoqué GVK pour une audition mais n'a pas été convaincu par la démonstration du représentant de la firme et a conclu à une manipulation des données d'ECG. Le CHMP a indiqué à tous les titulaires d'AMM que leurs études menées par GVK depuis 2004 n'étaient pas dignes de foi et leur a demandé de lui présenter d'autres arguments démontrant la bioéquivalence de leurs génériques aux princeps commercialisés en Europe. Une proposition de suspension a été adressée aux industriels qui n'avaient pas d'autres preuves établissant la bioéquivalence. Lorsque les industriels disposaient d'autres études réalisées ailleurs et démontrant la bioéquivalence, le CHMP les a examinées et a accepté de ne pas suspendre le générique si les études étaient convaincantes. Ces études étaient toutefois écartées si elles étaient réalisées versus un princeps non européen. Enfin, certains industriels ont répondu qu'ils ne disposaient pas d'autres études de bioéquivalence mais étaient éligibles à un *biowaiver*, qui permet de se dispenser d'études de bioéquivalence en raison des qualités pharmaceutiques du générique quasiment identique au princeps. Si cette démonstration était convaincante, le générique n'était pas suspendu.

Le CHMP a pris sa décision en décembre après avoir réuni les principaux pays en charge de l'évaluation. Tous les pays se sont répartis les différents dossiers, ont convenu d'une méthode d'analyse et ont envoyé leurs travaux aux pays rapporteurs - Allemagne et Danemark. Pour les produits commercialisés en France, les conclusions étaient identiques à celles prises par la France lors de la procédure contradictoire, à quelques exceptions, étant donné que la procédure du CHMP prenait en compte la période allant de 2004 à 2008.

Davantage de molécules sont concernées dans le cadre du CHMP que celles commercialisées en France. La décision finale sera prise d'ici deux mois par la Commission européenne. Ce délai permet aux laboratoires de faire appel s'ils le souhaitent. En cas d'appel, le dossier sera instruit et la décision de la Commission européenne sera retardée d'autant. Les pays ont toutefois le droit de ne pas attendre la décision de la Commission européenne et de suspendre ces génériques sur leur territoire. La majorité d'entre eux vont le faire, quelques-uns ont décidé d'attendre la décision de la Commission européenne.

La France a publié le lancement d'une procédure contradictoire bref sur les quelques produits restants. En Europe, 200 médicaments sur 1 200 ont été conservés. Ces 1 200 médicaments incluent toutefois les différentes spécialités pharmaceutiques et les différents dosages d'un même produit. Il est plus réaliste de dire que 50 spécialités pharmaceutiques sur 300 ont été conservées. En France, 25 spécialités pharmaceutiques ont été suspendues et 3 autres sont en cours.

La décision de la Commission européenne est en attente. Les laboratoires n'ont pas fait appel auprès de la Commission européenne, car ils ne peuvent pas intervenir sur des décisions nationales. Ils disposent d'une année pour démontrer la bioéquivalence de leurs médicaments génériques ce qui permettra de lever les suspensions. Faute de la démontrer, leur AMM sera abrogée. Afin de répondre aux cas particuliers de certains pays – dont la France ne fait pas partie – dans lesquels le générique peut représenter une forte part de marché, la communication du CHMP a prévu des conditions de criticalité.

Michel BOUR s'interroge sur les motifs de l'initiation de cette inspection par la France.

Cécile DELVAL ajoute que l'Agence inspecte systématiquement les études de bioéquivalence. L'ANSM a jugé qu'il s'agissait d'un enjeu de santé publique, tout en vérifiant avant de lancer l'arbitrage l'existence d'alternatives disponibles, afin de ne pas mettre les patients en danger par une suspension de certains médicaments. L'Agence a également vérifié que le nombre de patients traités par ces médicaments était limité. Elle salue le travail des agents, qui ont été très réactifs et souligne le travail collectif de l'Agence, qui s'est fortement mobilisée pour porter la position française à l'Europe.

Pierre DEMOLIS insiste sur le fait que cette affaire est délicate, car il ne s'agit pas de dénoncer les génériques mais des études truquées, comme peuvent l'être les études pharmacocinétiques d'un princeps. La communication doit clairement préciser que cette affaire ne remet pas en cause la crédibilité des génériques. Au contraire, elle montre que les génériques sont autant pris au sérieux que les princeps et font l'objet d'inspections voire de décisions drastiques. C'est ainsi un gain de confiance vis-à-vis des médicaments génériques.

Michel BOUR demande si des principes actifs à marge thérapeutique étroite sont concernés par ce dossier. Le cas échéant, il faut être vigilant et informer.

Pierre DEMOLIS répond que de tels produits n'ont pas été identifiés. Une inquiétude a été soulevée pour un antiépileptique (lévétiracétam), qui n'est heureusement pas considéré comme ayant une marge thérapeutique étroite. Certains pays ont protesté, considérant que la suspension n'était pas fondée si aucune donnée de pharmacovigilance n'existait. Le risque de santé publique, même s'il n'est pas visible, existe néanmoins. Il prend l'exemple de statines qui ont été suspendues, dont les conséquences ne peuvent s'observer à long terme.

Christophe DUGUET demande s'il existe des données de pharmacovigilance qui ont fait apparaître des informations particulières pour ces génériques.

Pierre DEMOLIS répond négativement. Les génériques sont utilisés depuis un certain temps, ce qui diminue le niveau de veille des déclarants d'effets indésirables. Dans certains pays, les génériques sont utilisés pendant quelques mois puis remplacés par un autre ou par le princeps. Il est donc difficile d'imputer certains effets indésirables à un générique donné. Enfin, les notifications se font parfois sous le nom du princeps et non du médicament, ce qui ne permet pas d'identifier le générique s'il est mis en cause.

Christian FLAISSIER se voit imposer en tant que prescripteur de prescrire des génériques alors que les patients considèrent qu'ils ne sont pas efficaces. Il invite les institutions à envisager d'uniformiser les packagings des produits afin de faciliter le traitement des patients. Enfin, il s'étonne que cette affaire n'ait pas émergé dès l'apparition des génériques.

Pierre DEMOLIS assure que les inspections sont systématisées et la majorité d'entre elles se déroulent généralement bien. Cette affaire est la première d'une telle ampleur. Il partage la remarque de Christian Flaissier relative au packaging, même si celui-ci ne relève pas de son périmètre d'action. Enfin, de nombreuses études ont démontré l'effet nocebo des génériques.

Nicolas ALBIN insiste sur l'importance du plan de communication de l'Agence et confirme les forts préjugés des patients envers les génériques, notamment en oncologie. Il est indispensable de bien expliquer que la majorité des inspections démontrent la bioéquivalence des génériques. Le message relatif aux bio-similaires risque également de passer difficilement en raison du problème soulevé par cette inspection concernant des génériques.

Albert TRINH-DUC s'enquiert de la position américaine dans cette affaire.

Pierre DEMOLIS répond que les USA ont commencé leurs inspections, en décalage d'un ou deux mois par rapport à l'Europe.

Willy ROZENBAUM demande si les pharmaciens sont informés.

Cécile DELVAL confirme que l'Agence a travaillé avec l'Ordre des pharmaciens et a opéré un retrait de lots, tant dans les pharmacies hospitalières que dans les pharmacies de ville. Les produits sur étagère ont été laissés, mais la fourniture de nouveaux produits n'est plus possible. Un état des lieux des stocks existants a été réalisé et l'impact des mesures en question mesuré.

Joseph EMMERICH ajoute que cette affaire pose le problème plus général de la réalisation des études pharmacocinétiques et des matières premières au prix le plus économique possible et donc de la

mondialisation générale de l'industrie. Il espère que les futures études pharmacocinétiques permettront de démontrer que les génériqueurs travaillent correctement. La récente affaire du furosémide a montré que la chaîne de fabrication du générique était parfaite voire plus moderne que certaines chaînes de fabrication du princeps.

Cécile DELVAL ajoute que l'ANSM a réuni les industriels concernés afin d'expliquer la décision de l'Agence et les encourager à mener des études dans d'excellentes conditions. Les conséquences de ces mesures doivent être bien mesurées pour les médicaments génériques, tant en France qu'en Europe. Les industriels travaillent dans ce sens.

Albert TRINH-DUC s'enquiert de la responsabilité des génériqueurs, dans la mesure où la seule partie scientifique qui leur revient est la réalisation d'études de bioéquivalence. N'évaluent-ils pas eux-mêmes les résultats des études qu'ils ont confiées à leurs sous-traitants ? La qualité du générique relève pourtant bien de leur cœur de métier. Comment se fait-il qu'ils n'aient pas eux-mêmes identifié ce problème et n'en assument pas les responsabilités ? Ils pourraient prendre à leur charge le retrait des stocks or dans le cas présent, c'est l'Assurance Maladie qui assumera leur responsabilité.

Cécile DELVAL explique que ce débat a eu lieu avec les génériqueurs. La mesure prise par l'ANSM est d'ordre sanitaire et non d'ordre économique. La pédagogie est nécessaire pour que les industriels développeurs de génériques mettent en place des mesures d'assurance qualité permettant d'anticiper les problèmes. L'ANSM réunit régulièrement les industriels sur ce sujet. Cette prise de mesure sanitaire en France à compter de 2008 a été étendue à 2004 par l'Europe. Cet événement d'ampleur obligera les industriels à s'orienter vers des bonnes pratiques. Tous les acteurs s'accordent sur le fait que cette affaire ne doit pas impacter l'image des génériques.

- *Mysimba® (CHMP de décembre 2014) et Saxenda® (CHMP de janvier 2015)*

Joseph EMMERICH présente le Mysimba® (naltréxone/bupropion) et le Saxenda® (liraglutide) qui ont reçu une AMM dans l'indication de la prise en charge de l'obésité respectivement en décembre 2014 et janvier 2015.

Le Mysimba® combine deux substances actives la naltréxone (indiquée dans le traitement de soutien dans le maintien de l'abstinence chez les patients alcool-dépendants et dans le traitement de soutien dans le cadre de la toxicomanie aux opiacées après cure de sevrage) et le bupropion (indiqué dans le sevrage tabagique). Il est indiqué comme traitement adjuvant à un traitement diététique et à l'augmentation de l'activité physique dans la prise en charge du surpoids chez l'adulte de plus de 18 ans avec un index de masse corporelle (IMC) supérieur à 30 kg/m² ou supérieur ou égal à 27 kg/m² en présence d'une ou plusieurs comorbidités (dyslipidémie ou hypertension artérielle). Le traitement doit être arrêté après 16 semaines d'initiation si le patient n'a pas perdu au moins 5 % de son poids initial après les 16 premières semaines de traitement ou s'il présente des problèmes de sécurité ou de tolérance au traitement (notamment une augmentation de la tension artérielle).

La France a considéré tout au long de l'instruction du dossier que le rapport bénéfice/risque de ce produit était négatif, en raison d'une efficacité limitée sur la perte de poids, d'une incertitude sur le maintien de la perte de poids et sur le risque de rebond à l'arrêt du traitement, de l'absence de démonstration d'un bénéfice sur les morbidités associées au surpoids ou à l'obésité et surtout de l'absence de résultats d'étude de phase 3 sur les événements cardiovasculaires (étude encore en cours), d'incertitudes sur les risques neuropsychiatriques (dépression et suicide) et enfin d'une tolérance limitée. Le CHMP a émis un avis positif à l'AMM. L'ANSM encadrera strictement la prescription de ce produit : le plan de gestion des risques mis en œuvre au niveau européen sera renforcé en France. Il rappelle que, dans la même indication, le Qsiva®, association de topiramate et phentermine, approuvé par la FDA en juillet 2012, a reçu une opinion défavorable du CHMP.

Martine TEBACHER rappelle qu'un suivi strict du bupropion (Zyban®) a été réalisé dans le sevrage tabagique. Le bupropion est également dénommé amfébutamone et le CRPV de Strasbourg avait interrogé sans succès le laboratoire afin de savoir si ce produit avait une action sur les récepteurs 5-HT_{2B}. L'ANSM n'avait malheureusement pas eu davantage de succès. Elle invite l'ANSM à solliciter de nouveau le laboratoire sur le sujet.

Hélène POLLARD s'enquiert du nom de l'industriel qui commercialise le Mysimba®.

Joseph EMMERICH précise qu'il s'agit essentiellement d'un inhibiteur de la recapture de dopamine. L'ANSM a vérifié qu'il n'existait pas des dérives de prescription du Zyban®. L'industriel qui commercialise le Mysimba® est Orexygen.

Le Saxenda® (liraglutide), déjà commercialisé sous le nom de Victoza® dans le traitement du diabète de type 2, a été développé dans l'indication de l'obésité à une dose plus élevée (dose max de 3 mg/jour) que dans l'indication du diabète (dose max de 1,8 mg/jour). Son développement dans l'obésité repose sur la constatation que le liraglutide régule la satiété après la prise alimentaire et augmente la sensation de plénitude gastrique. Le Victoza® a un net effet sur la perte de poids chez les patients diabétiques de type 2. Le développement du Saxinda® a été fait en accord avec les guidelines du CHMP sur le développement de molécules dans l'obésité. Les essais de phase 3 ont inclus plus de 5 000 patients et ont démontré une efficacité indiscutable du Saxinda® versus placebo sur la perte de poids après 56 semaines. 33 % des patients sous Saxinda® versus 10,6 % des patients sous placebo ont eu une perte de poids supérieure ou égale à 10 % de leur IMC. Le maximum d'efficacité du Saxinda® est obtenu après 40 semaines de traitement. En termes de sécurité d'exposition, il a été décidé de ne pas poursuivre le traitement si la perte de poids au cours des 12 semaines de traitement n'était pas supérieure ou égale à 5 % de l'IMC.

L'indication est le traitement adjuvant à un traitement diététique et à l'augmentation de l'activité physique dans la prise en charge du surpoids chez l'adulte de plus de 18 ans avec un index de masse corporelle (IMC) supérieur à 30 kg/m² ou supérieur ou égal à 27 kg/m² en présence d'une ou plusieurs comorbidités (pré-diabète, diabète de type 2, dyslipidémie, hypertension ou syndrome de l'apnée du sommeil). Le traitement doit être arrêté s'il n'y a pas une perte de poids supérieure à 5 % après 12 semaines de traitement. La posologie initiale est de 0,6 mg/jour, augmentée par palier hebdomadaire de 0,6 mg/jour jusqu'à une posologie maximale de 3 mg/jour. Les effets secondaires les plus fréquemment rapportés sont une intolérance gastro-intestinale, une asthénie et un risque de pancréatite à une fréquence rare. On note une accélération modérée de la fréquence cardiaque (3 battements/min) : les études de mortalité cardiovasculaire liées au liraglutide sont en cours. Une augmentation de la fréquence de cancer du sein a été mise en évidence dans l'analyse du dossier Saxinda®, sans explication physiopathologique permettant l'analyse. Ce point sera surveillé.

Compte tenu de l'exposition forte du liraglutide (plus de 2 millions patients traités annuellement au niveau mondial), du recul, de l'efficacité mise en évidence dans les essais cliniques et du fait que les études de morbi-mortalité cardiovasculaires sont en cours d'évaluation, le CHMP a émis un avis favorable à l'unanimité dans le développement de ce produit dans l'obésité, avec la nécessité d'un encadrement et d'une surveillance du risque.

Nicolas ALBIN demande si ce médicament se place avant la chirurgie dans la stratégie thérapeutique.

Joseph EMMERICH répond que la stratégie thérapeutique, modifiée par l'arrivée de ces nouveaux traitements, est en cours de discussion avec les sociétés savantes et la HAS. La chirurgie est généralement proposée aux patients dont l'IMC est supérieur à 35 kg/m² avec le bénéfice d'une baisse de 30 % de l'IMC, ce qui reste à risque. La stratégie sera soit séquentielle, soit celle d'une association de traitements.

- *Cangrexal® (Cangrelor)*

Ce produit a obtenu une AMM lors du CHMP de janvier 2015. Il s'agit du premier inhibiteur de P2Y12 par voie injectable. Il a fait l'objet d'un important développement en comparaison avec le clopidogrel, dont les résultats étaient peu enthousiasmants. Il a obtenu une AMM non pas sur la population testée par le 3^{ème} essai mais à la suite d'une longue discussion scientifique au niveau européen, sur l'indication en co-administration avec l'aspirine pour la réduction des événements cardiovasculaires thrombotiques chez les patients adultes souffrant d'une maladie coronaire, ayant une angioplastie par voie percutanée, qui n'ont pas reçu par voie orale un inhibiteur de P2Y12 avant la procédure et chez qui le traitement par un inhibiteur de P2Y12 par voie orale n'est pas réalisable ou désirable. Il s'agit donc d'une indication de niche pour les patients ayant eu un arrêt cardiaque, intubés ventilés et qui réalisent une coronarographie, sachant qu'ils n'ont pas été testés dans les essais cliniques. Il sera nécessaire de surveiller son utilisation pour obtenir des registres d'efficacité dans l'indication prescrite et pour encadrer la prescription.

Albert TRINH-DUC s'enquiert de la position de la France sur l'indication retenue et demande si le laboratoire a accepté cette dernière, sachant que le nombre de patients auxquels le produit s'adresse est très limité.

Joseph EMMERICH répond qu'elle était initialement négative et a poussé à son positionnement sur une niche de patients (voie orale non disponible). Le comparateur retenu n'était pas optimal, dans la mesure où il existe de nouveaux inhibiteurs de P2Y12 dont l'efficacité est supérieure à celle du clopidogrel. Le laboratoire a accepté l'indication proposée au niveau européen.

- *Xidalba® (dalbavancine) et Orbactiv® (oritavancine)*

Ces deux antibiotiques lipoglucopeptides indiqués dans le traitement des infections bactériennes aiguës de la peau chez l'adulte ont reçu leur AMM respectivement en décembre 2014 et janvier 2015.

Willy ROZENBAUM s'enquiert des nouveaux traitements anti-hépatite C combinés.

Pierre DEMOLIS indique que Exviera® (dasabuvir) et Viekirax® (ombitasvir / paritaprevir / ritonavir) ont été examinés en novembre 2014. Leurs AMM ont été accordées le 18 janvier dernier.

Pierre DEMOLIS et Joseph EMMERICH quittent la séance et Marc MARTIN la rejoint à 11 heures 35.

3 RTU NPlate® (romiplostim) et Revolade® (Eltrombopag)

NPlate® (romiplostim) est disponible aux dosages 250 et 500 µg en poudre pour solution injectable. Il s'agit d'une protéine fusionnée avec un Fc-peptide qui agit sur le récepteur à la thrombopoïétine endogène (TPO) et augmente la production de plaquettes. Le romiplostim détient une AMM centralisée dans l'indication « *adulte splénectomisé présentant un purpura thrombopénique auto-immun (PTI) (idiopathique) chronique, réfractaire aux autres traitements (par exemple corticoïdes, immunoglobulines)*. Nplate® peut être envisagé comme traitement de seconde intention chez l'adulte non splénectomisé quand la chirurgie est contre-indiquée ». La dose initiale de romiplostim est de 1 µg/kg de poids corporel.

Revolade® (eltrombopag) 25 et 50 mg en comprimés pelliculés, interagit avec le domaine transmembranaire du récepteur de la thrombopoïétine endogène et augmente la production de plaquettes. Il dispose également d'une AMM centralisée dans la même indication que le romiplostim, à la dose initiale de 50 mg une fois par jour.

Ces deux produits font l'objet d'un plan de gestion de risque européen (PGR) avec des mesures de minimisation du risque au niveau national. Leurs profils de sécurité sont similaires, avec des complications thromboemboliques et des risques d'immunogénicité. Des risques hépatiques, de thrombocytose et de thrombopénie à l'arrêt du traitement ont été identifiés. Le PGR prévoit un suivi de la sécurité à long terme. Des outils de minimisation du risque ont été mis en place.

La demande de RTU pour ces deux produits porte sur la même indication que l'adulte : le PTI mais appliquée « *à l'enfant (< 1 an) et l'adolescent* ». Des plans d'investigation pédiatrique européens (PIP) sont en cours pour ces 2 produits dans plusieurs indications dont le traitement de la PTI chez l'enfant de 1 à 18 ans. Le premier (Revolade) devrait s'achever fin 2014 et le second (Nplate) en 2019. Les posologies retenues dans les études pédiatriques (réalisées ou en cours de réalisation) sont pour le romiplostim, une dose initiale de 1 µg/kg/semaine et un maximum de 10 µg/kg/semaine et pour eltrombopag, de 0,7 mg/kg (enfant de 1 à 11 ans) ou 25 mg (enfant de 12 à 17 ans).

Bilan des Essais cliniques en cours :

Pour NPlate®, une étude de phase 3 randomisée en double aveugle versus placebo est en cours (Etats-Unis, Canada, Australie) pour évaluer la sécurité et l'efficacité de ce produit. Elle prévoit d'inclure 60 enfants (dont 40 sous romiplostim). La seconde étude en cours est un *extended access program*, qui prévoit d'inclure une centaine d'enfants.

Pour Revolade®, une étude internationale de phase 2 (Etats-Unis, Canada, Espagne, Pays-Bas, Royaume-Uni) est en cours et prévoit d'inclure 77 enfants. Une étude internationale de phase 3 est également en cours et inclurait 92 enfants. Ces études ne concernent pas la France.

Il existe un protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) élaboré par la HAS pour le purpura thrombopénique immunologique de l'enfant et de l'adulte qui cite notamment les traitements agonistes du récepteur de la thrombopoïétine (TPO).

En ce qui concerne les données de pharmacovigilance, au 8 février 2013, 60 cas d'événements indésirables pédiatriques étaient rapportés au niveau mondial pour Revolade®, avec un profil de sécurité cohérent avec celui connu chez l'adulte. Pour Nplate®, il n'existe pas de données spécifiques pour la population pédiatrique. Entre le 1^{er} février 2012 et le 31 juillet 2012, 527 cas d'événements indésirables ont été recensés, dont 329 nouveaux cas et 210 cas graves. Les changements proposés sur le RCP au niveau européen concernent l'ajout des réactions d'hypersensibilité et des mentions d'erreurs médicamenteuses.

Le protocole de suivi prévu dans le cadre de la RTU permet d'assurer le suivi et la surveillance des patients, précise les modalités effectives d'utilisation de chaque médicament (en particulier, Nplate® fait l'objet de

mesures de minimisation et d'accompagnement d'utilisation du produit avec un plan d'accompagnement des patients à l'hôpital puis au domicile) et prévoit le recueil des données d'efficacité, de pharmacovigilance et de toute information pertinente sur l'utilisation de ces médicaments.

Revolade® et Nplate® seront dans le cadre de la RTU soumis à une prescription hospitalière réservée aux médecins spécialistes en hématologie et aux médecins compétents en maladies du sang. Ces médicaments seront soumis à une surveillance particulière pendant le traitement.

Le suivi des patients s'appuie sur une fiche d'initiation du traitement, puis des fiches de suivi le 1^{er} mois puis tous les 3 mois de traitement, des déclarations d'effets indésirables et arrêt de traitement. Pour la pharmacovigilance, un rapport de synthèse devra être adressé annuellement et au terme de la RTU. Le suivi est basé principalement sur une surveillance clinique (hémorragies, thromboses, examen OPH) et biologique (formule sanguine, suivi hépatique) et surveillance des effets indésirables.

Albert TRINH-DUC s'enquiert du cadre réglementaire des PIP et demande si la fin du PIP du NPlate® est à l'origine de cette procédure de RTU. Par ailleurs, le groupe de travail des médicaments utilisés en oncologie et hématologie (GTOH) estime que le Revolade® ne doit être administré qu'aux enfants de plus de 35 kg, étant donné que le comprimé n'est pas sécable : cela ne représente-t-il pas une perte de chance pour les enfants plus petits ? Le GTOH a également soulevé la possibilité d'erreur médicamenteuse avec le NPlate® (forme injectable), ce qui semble étonnant dans la mesure où il ne s'agit pas d'auto-injection par les enfants.

Nadia BAHMAD explique que le PEDCO (Comité pédiatrique de l'EMA) a pour mission d'identifier les besoins thérapeutiques liés aux manques de développements dans le domaine pédiatrique. L'objectif de ce groupe est d'accompagner les industriels dans le développement de PIP en vue d'obtenir une AMM là où un besoin pédiatrique a été identifié. Les PIP constituent une obligation réglementaire européenne et ne sont pas liés aux RTU.

Un évaluateur de l'ANSM ajoute qu'il s'agit également de les aider à déterminer comment mener ces études avec le moins d'actes invasifs possibles chez l'enfant.

Cécile DELVAL précise qu'un médicament pédiatrique ne peut pas recevoir d'AMM sans PIP. Les PIP encadrent les protocoles menés chez les enfants sur le plan de la sécurité et dans la réponse à la question scientifique posée. Pour éviter la multiplication des PIP, l'importance du besoin médical non couvert est mesurée par le PEDCO avec un objectif de santé publique. Les PIP sont actualisés en permanence en fonction des avancées de la science et sont amendés en fonction de ce qui est développé en parallèle chez l'adulte.

Albert TRINH-DUC en déduit donc que les études en cours ont été mises en place avec l'aide méthodologique de l'Europe et que les données sur ces molécules ne sont pas disponibles aujourd'hui en pédiatrie.

Cécile DELVAL le confirme. Cet accompagnement méthodologique vise *in fine* à aller vers l'AMM.

Albert TRINH-DUC demande quel est le statut de ces deux molécules en France. Un article publié par des experts hémato-pédiatriques français présente leur expérience avec ces deux molécules dans l'indication visée par la RTU : cela signifie-t-il que ces molécules sont déjà disponibles en pédiatrie ou qu'il s'agit d'ATU nominatives ?

Marc MARTIN répond qu'elles sont utilisées hors AMM, l'AMM ne concernant que les adultes. Il n'est pas possible d'obtenir une ATU lorsque l'AMM existe déjà.

Cécile DELVAL assure que l'ANSM suit attentivement le PIP en cours et a amendé en conséquence le protocole RTU proposé par l'industriel.

Un évaluateur de l'ANSM précise que la demande de RTU émane du centre de référence en charge des cytopénies de l'enfant (Cerevance) à Bordeaux.

Willy ROZENBAUM comprend que la présente RTU serait limitée aux enfants de plus de 35 kg pour une question de forme pharmaceutique des produits actuels alors que la publication mentionne des enfants d'un an, qui ne pèsent évidemment pas ce poids. Il suppose donc que les enfants de moins de 35 kg bénéficieront du traitement, via un « reconditionnement » à dose pédiatrique des médicaments par les pharmacies hospitalières.

Un évaluateur de l'ANSM explique que la RTU vise à encadrer la spécialité dont la forme pharmaceutique ne permet pas de traiter les enfants de moins de 35 kg. Les enfants plus petits sont traités avec des préparations

réalisées par le pharmacien à partir de la spécialité existante et sous son entière responsabilité et celle du prescripteur. L'ANSM ne peut pas encadrer cette pratique.

Cécile DELVAL ajoute que le rôle du PEDCO et des PIP est d'inciter les industriels à développer des formes pédiatriques pharmaceutiques adaptées et adéquates.

Albert TRINH-DUC suppose que ces formes existent puisqu'elles sont à disposition dans le cadre des essais cliniques. Est-il possible de demander au laboratoire de prévoir des formes pédiatriques pour toutes les classes d'âge ? Il souhaite savoir si la forme injectable de Nplate® est concernée par la limite des 35 kg.

Marc MARTIN confirme que la forme injectable de Nplate® est concernée par cette limite, car le volume nécessaire pour traiter des patients de moins de 35 kg est faible. La variabilité liée à ces faibles volumes pose alors un problème de sécurité. C'est pour cette raison que l'ANSM a souhaité une homogénéité entre les deux spécialités.

Albert TRINH-DUC s'interroge sur la réponse du GTOH à cette limitation de poids, alors que ce produit semble efficace même chez les plus jeunes.

Cécile DELVAL répond que le dossier est en cours d'instruction. L'ANSM doit se positionner sur une RTU encadrée correspondant aux données disponibles impliquant les tranches d'âge recommandées par le GTOH. La Commission peut recommander de mettre à disposition des formes pharmaceutiques adaptées à des enfants plus jeunes. Les négociations sont menées par le PEDCO. Certains avantages (brevets, aide aux protocoles) sont accordés aux industriels qui acceptent de faire des développements correspondant à des besoins médicaux non couverts.

Claire GUY estime qu'un suivi national de pharmacovigilance est nécessaire pour ces deux produits, au-delà d'un PGR. Elle s'enquiert de la nature des erreurs médicamenteuses rapportées à l'Europe (surdosage de NPlate® ?).

Marc MARTIN assure qu'un suivi national est prévu pour NPlate®, mais l'ANSM n'a pas reçu de retour d'information récent sur ce dernier.

Nicolas ALBIN annonce que la HAS a examiné les dossiers de NPlate® et Révolade® il y a quelques semaines. Le développement des facteurs de croissance de plaquettes a été arrêté en raison de problème d'immunité et de thrombopénie. Ces deux nouveaux médicaments ont la particularité d'être des agonistes des récepteurs de la thrombopoïétine, avec un mécanisme d'action différent par rapport aux facteurs de croissance. Les différentes données nationales et internationales ont été revues pour ces deux molécules. Chez l'adulte, le bénéfice est toujours prouvé et nettement individualisé (37 à 56 % des patients augmentent leur chiffre de plaquettes). La diminution des saignements est supposée, mais pas clairement démontrée. Il n'existe pas de signe d'alerte au point de vue effets secondaires. Le risque de thrombose reste à surveiller. Pour l'adulte, la HAS a alors maintenu un niveau d'évaluation favorable, avec un SMR important et ASMR 2. Chez l'adulte, ces molécules sont utilisées à la suite d'une splénectomie. En pédiatrie, cette condition n'est probablement pas impérative.

Marc MARTIN considère que la position chez les enfants est similaire aux indications existant chez adultes. NPlate® ou Revolade® peuvent être administrés sans qu'une splénectomie ait été réalisée.

Michel BOUR estime qu'il serait raisonnable de disposer au minimum des informations de la base de données de pharmacovigilance concernant l'utilisation pédiatrique (hors AMM) de ces deux molécules.

Christophe DUGUET n'est pas satisfait de la restriction faite aux enfants de plus de 35 kg. Certains essais ont été menés avec une forme en poudre et l'avis du GTOH ne dit rien d'une moindre efficacité chez les enfants de moins de 35 kg. La restriction repose seulement sur une absence de forme pharmaceutique adaptée, alors que cette forme existe et a été testée. La proposition de réaliser des préparations hospitalières n'est pas acceptable. La limitation de la RTU aux plus de 35 kg limite également la prise en charge financière et le remboursement. La RTU exclut donc les plus jeunes alors qu'il existe des données. Cette situation n'est pas acceptable. La logique de la RTU est bien de prendre en compte une situation et d'orienter ou de contraindre le laboratoire vers une autre situation. La rédaction de l'avis demandé à la Commission manque de clarté. Que faire pour que l'avis ne bloque pas la possibilité d'une prise en charge des enfants de moins de 35 kg ?

Cécile DELVAL rappelle que l'objectif principal de la RTU est d'encadrer l'utilisation hors AMM d'une molécule. Il ne faut donc pas la détourner vers des considérations d'accès à la molécule et de son remboursement. En octroyant une RTU, l'Agence valide l'utilisation hors AMM, hors AMM établi sous la responsabilité du

prescripteur et du laboratoire. L'Agence prend donc aussi sa part de responsabilité. En tant qu'autorité sanitaire, l'ANSM doit donc trouver le meilleur encadrement possible dans la mesure des données disponibles.

Christophe DUGUET estime que réduire des comprimés en poudre afin de les donner aux enfants est une pratique hors AMM qui doit être encadrée.

Cécile DELVAL considère qu'il est donc nécessaire de trouver le meilleur compromis entre un encadrement basé sur des données disponibles et un encadrement moins strict permettant d'ouvrir vers une tranche d'âge pour laquelle on ne dispose pas de données.

Un évaluateur de l'ANSM suppose que dans les semaines à venir, le développement des formes pédiatriques de Nplate® et Revolade® se confirmera. L'Agence discutera alors avec les laboratoires de la possibilité d'intégrer ces spécialités non encore enregistrées dans le cadre d'une ATU de cohorte. Il peut être cité, à titre d'exemple, le cas du Liko zam (même molécule que l'Urbanyl®) : la forme pédiatrique exclusivement réservée à l'enfant fait l'objet d'une ATU de cohorte. Il n'existe pas d'AMM pour ces nouvelles formes galéniques qui sont en développement.

Martine TEBACHER ALT demande, outre les essais cliniques pédiatriques en cours, quel est le nombre de données rétrospectives accessibles par la tranche d'âge. Par ailleurs, elle souligne que la réalisation de doubles dilutions est une pratique habituelle en pédiatrie. Il faudrait ainsi l'envisager pour Nplate®.

Willy ROZENBAUM comprend que l'ANSM ne peut pas valider les préparations et ne peut pas faire de recommandations sur des éléments qu'elle ne maîtrise pas. Les enfants de moins de 35 kg continueront à être traités via des préparations hospitalières dans les centres experts. Il est possible que le remboursement puisse être pris en charge sur le budget hospitalier. Il serait intéressant de compléter la RTU par une ATU de cohorte sur les formes pédiatriques.

Un évaluateur de l'ANSM précise que l'ANSM sera peut-être amenée à proposer des RTU pour des préparations de spécialités utilisées dans d'autres conditions que la forme d'origine. Une RTU pourrait donc, au vu des nouveaux textes réglementaires, s'accompagner de recommandations sur des modalités de préparation.

Albert TRINH-DUC précise que d'après l'article publié les centres de référence n'utiliseraient que le Nplate®, dont la forme injectable facilite probablement la dilution qui serait faite directement dans les services. Il doute que cette pratique soit hors AMM, dans la mesure où la posologie est poids-dépendante. Il s'interroge sur les raisons pour lesquelles les centres de référence ont demandé la RTU pour les deux molécules alors qu'ils n'utilisent que Nplate®. Il suggère de ne conserver que Nplate® dans la RTU. Il demande pourquoi l'AMM ne prévoit pas actuellement la double dilution.

Marc MARTIN répond que l'AMM ne prévoit pas la double dilution car l'indication de l'AMM est limitée aux adultes et que la forme et les volumes sont adaptés à ces derniers.

Albert TRINH-DUC rappelle que des manipulations sont également nécessaires chez l'adulte pour adapter le produit au poids.

Marc MARTIN précise que les RCP ne prévoient pas de double dilution.

Un évaluateur de l'ANSM précise que pour Nplate®, il ne s'agit pas d'une préparation mais d'une reconstitution, Nplate® se présentant sous la forme d'une seringue graduée remplie d'eau et d'un flacon de poudre.

Marc MARTIN rappelle que le RCP indique les volumes à injecter après reconstitution. Il n'est pas prévu de reconstituer la solution ailleurs que dans le flacon. Le Plan de minimisation comprend un carnet patient avec des réglottes de doses et des volumes en fonction du poids pour une administration très cadrée. Cet encadrement ne laisse pas la place à une préparation particulière.

Christophe DUGUET suppose que la RTU indiquera les conditions de prescription hospitalière. Il partage l'avis consistant à différencier les deux médicaments dans la RTU. Le Nplate® pourrait, pour l'enfant, être réservé à l'hôpital.

Isabelle DEBRIX croit que le conditionnement actuel du Nplate® n'est pas prévu pour les moins de 35 kg. Il faudrait connaître le type d'erreurs médicamenteuses mentionnées pour Nplate®. Il n'est pas évident de laisser les infirmières manipuler les seringues tant qu'il n'existe pas de forme pharmaceutique adaptée.

Cécile DELVAL précise que les mesures permettant d'éviter les erreurs médicamenteuses figurent dans les RCP.

Albert TRINH-DUC en conclut qu'un certain nombre d'enfants ne bénéficieront pas de ce médicament. Pour éviter un risque d'erreur de manipulation, il se demande si on est en droit de priver ces enfants de ce produit, efficace dans la moitié des cas, pour une question pseudo-réglementaire.

Cécile DELVAL rappelle que l'Agence doit mettre en œuvre les mesures pour minimiser le risque et de limiter les erreurs médicamenteuses : la RTU essaie déjà de cadrer l'utilisation hors AMM. Alors qu'un risque d'erreur médicamenteuse a été identifié, il faut s'interroger sur les limites à fixer dans l'utilisation hors-AMM. La Commission peut tout à fait décider de faire une recommandation.

Nicolas ALBIN liste les erreurs médicamenteuses pour Nplate[®], selon les documents transmis par l'ANSM à la HAS. Au 31 juillet 2013 : 96 cas cumulés d'erreurs médicamenteuses ont été déclarés, 72 erreurs de doses dont 44 de surdosage et 15 de sous-dosages, 10 erreurs de reconstitution, 9 erreurs de voies d'administration, 4 erreurs de conservation et une erreur de médicament (NPlate[®] administré à la place de Velcade[®]).

Willy ROZENBAUM rappelle que NPlate[®] est disponible selon 2 dosages (250 et 500 µg). La publication fait état d'une posologie de 1 à 10 µg par kg, selon la réponse. Il est donc dans tous les cas nécessaire de diluer et d'adapter en fonction du poids et de la réponse. La limite de 35 kg ne lui semble pas pertinente.

Isabelle DEBRIX suppose que le volume à prendre *in fine* pourra être très différent.

Marc MARTIN précise que pour la reconstitution, un volume de 700 µl est nécessaire pour couvrir un besoin de 1 µg à 35 kg.

Albert TRINH-DUC invite la Commission à examiner l'exemple donné dans le RCP pour un patient de 70 kg (1,4 ml), qui mérite d'être revu.

Nicolas ALBIN considère que cette limite de 35 kg fixée par le GTOH ne traduit pas une volonté d'empêcher les enfants de moins de 35 kg de bénéficier du traitement mais l'identification d'une problématique.

Marc MARTIN précise que cette RTU n'empêche pas les enfants de moins de 35 kg d'en bénéficier mais vise à couvrir au maximum l'utilisation hors AMM.

Willy ROZENBAUM rappelle que dans la publication, la moitié des patients ont moins de 35 kg.

Michel BOUR estime que le risque d'erreur médicamenteuse peut être limité en faisant intervenir du personnel entraîné. Il pourrait être envisagé de traiter les patients de plus de 35 kg dans les services d'hématologie et les patients de moins de 35 kg dans les services plus spécialisés.

Nicolas ALBIN considère que la prescription est très centralisée. Les patients sont pris en charge par les services d'hémo-pédiatrie.

Albert TRINH-DUC suppose que les enfants sont pris en charge par des centres pédiatriques habitués à la manipulation de ce type de produit. Les adultes sont peut-être pris en charge dans des centres moins spécialisés, ce qui expliquerait les erreurs de préparation.

Cécile DELVAL rappelle que la RTU doit être faisable, au risque d'avoir du hors AMM hors RTU.

Marc MARTIN est partisan de limiter la RTU aux enfants de plus de 35 kg. L'ANSM doit entamer une réflexion pour les enfants de moins de 35 kg afin de déterminer la meilleure réponse réglementaire. Celle-ci peut se traduire par une incitation du laboratoire à demander une ATU de cohorte pour cette population, car les essais cliniques sont menés avec des formes pharmaceutiques adaptées. Les laboratoires envisagent sûrement d'aller vers une AMM. En parallèle, l'ANSM peut réfléchir à la possibilité de faire évoluer la RTU si une ATU de cohorte n'est pas envisageable. Il s'agit de savoir si le laboratoire est prêt à assumer des usages hors AMM supplémentaires. L'ANSM peut également se tourner vers le centre de référence pour avoir leur avis.

Nicolas ALBIN estime qu'il n'est pas nécessaire de conserver cette limite pour les deux médicaments. Le risque d'erreurs médicamenteuses ne concernant que NPlate[®], il suggère d'autoriser Revolade[®] pour les patients qui pèsent moins de 35 kg.

Willy ROZENBAUM note que la préconisation est de 0,7 mg/kg (enfant de 1 à 11 ans) pour Revolade®. Pour 35 kg, la dose est donc d'un demi-comprimé à 50 mg.

Albert TRINH-DUC précise que ces comprimés sont non sécables.

Marc MARTIN indique que le plus petit dosage de Revolade® à 25 mg correspond au traitement de 35 kg.

Albert TRINH-DUC estime que le respect de la posologie est impossible.

Willy ROZENBAUM considère qu'il est nécessaire de faire 2 RTU différentes.

Michel BLOUR s'interroge sur la proportion d'enfants de plus et de moins de 35 kg susceptibles de recevoir ces produits.

Albert TRINH-DUC indique que sur 130 enfants traités et enregistrés dans l'observatoire Cerevance, seuls 10 ont été traités par NPlate®, toutes tranches d'âge confondues.

Un évaluateur de l'ANSM précise que le centre de référence estime que 20 enfants seraient concernés.

Albert TRINH-DUC demande si un médicament disposant d'une AMM chez l'adulte peut donner lieu à une ATU de cohorte ou une ATU nominative chez l'enfant.

Un évaluateur de l'ANSM répond qu'il serait possible de faire une ATU de cohorte chez l'enfant pour la spécialité pharmaceutique adaptée à l'enfant qui n'a pas d'AMM aujourd'hui. Dans les jours qui viennent, le laboratoire pourra indiquer à l'ANSM à quel moment il pourra mettre ces formes pharmaceutiques adaptées aux enfants : une ATU de cohorte pourrait être très rapidement mise en place.

Willy ROZENBAUM indique que les formes pédiatriques actuellement en développement dans les essais sont un dosage à 100 µg pour NPlate® et une poudre en suspension buvable pour Revolade® ainsi que des comprimés de 12 et 75 mg. La limitation à 35 kg n'a pas de sens pour Nplate®.

L'évaluateur de l'ANSM ajoute que si la RTU est proposée pour tous les enfants quel que soit leur poids, il sera plus difficile de demander au laboratoire de mettre en place une ATU de cohorte pour la forme pharmaceutique pédiatrique adaptée. La limitation de la RTU à 35 kg ne permettra pas de couvrir le besoin thérapeutique global et la demande d'ATU de cohorte aura davantage de poids.

Cécile DELVAL demande ce que prévoit le Plan d'investigation pédiatrique (PIP) au regard de la question du poids.

Un évaluateur de l'ANSM répond que pour NPlate®, le PIP mentionne un développement chez les enfants de plus d'un an et un dosage à 100 µg.

Albert TRINH-DUC estime que le laboratoire est déjà impliqué dans la démarche du développement d'une forme pédiatrique. La limitation à 35 kg ne pourra pas lui imposer d'aller encore plus loin.

Marc MARTIN estime qu'à choisir, il préférerait une formulation adaptée aux jeunes patients plutôt qu'une adaptation aléatoire d'une forme existante pour l'adulte.

Albert TRINH-DUC rétorque qu'à choisir, il préférerait que tous les enfants soient traités.

Willy ROZENBAUM rappelle qu'aujourd'hui les hémato-pédiatres traitent les enfants avec ou sans RTU.

L'évaluateur de l'ANSM rappelle que la demande du centre de référence date de septembre 2012 témoignant de l'utilisation hors AMM chez l'enfant à cette époque.

Willy ROZENBAUM plaide pour deux RTU différentes : l'une permettant une dilution de NPlate® et l'autre pas. Il note que la Commission ne s'oppose pas à cette proposition.

Isabelle DEBRIX considère qu'il conviendrait alors d'imposer un protocole de dilution de NPlate® permettant d'injecter un volume significatif. Le risque serait de ne rien injecter au final.

Marc MARTIN confirme la nécessité de définir des mesures additionnelles d'encadrement de cette utilisation, compte tenu du risque d'erreur.

Willy ROZENBAUM demande aux membres pharmaciens quelle limite inférieure de dilution leur paraîtrait raisonnable pour un conditionnement à 250 µg et une posologie de 1µg/kg.

Marc MARTIN précise que la seringue telle que prévue, contenant 1 ml, est graduée de 0,1 ml en 0,1 ml.

Isabelle DEBRIX s'interroge sur la pertinence d'injecter 0,1 ml en sous-cutané à un enfant. Il semble difficile de descendre en deçà de ce volume. Le conditionnement n'est pas adapté et il est urgent de disposer d'une forme pharmaceutique adaptée.

Christian FLAISSIER confirme la nécessité d'un protocole de dilution : l'espace mort de la seringue ne permet pas d'injecter 0,1 ml. Une dilution est nécessaire.

Albert TRINH-DUC indique que le RCP du NPlate® 250 µg donne un exemple de calcul de dose : pour un patient de 75 kg à la dose initiale de 1 µg/kg de NPlate®, la dose individuelle est de 75 µg, le volume correspondant de la solution de NPlate® à injecter est de 75 µg soit 0,15 ml de la solution reconstituée à partir du flacon à 500 µg. Le RCP du flacon à 250 µg donne l'exemple à partir du flacon à 500 µg, il mériterait d'être revu.

Christophe DUGUET estime que la forme adaptée risque de ne pas être une forme pédiatrique et d'être utilisée pour éviter les dilutions pour les enfants ou les adultes de plus de 35 kg et les adultes. Cela risque de poser problème pour faire une ATU.

Willy ROZENBAUM indique que les infirmières des services de pédiatrie sont habituées à faire des dilutions.

Albert TRINH-DUC note par ailleurs que cette molécule fait efficacement remonter les plaquettes mais il n'est pas certain qu'elle soit efficace pour limiter les événements hémorragiques. Cela relativise l'urgence à utiliser cette molécule.

Willy ROZENBAUM signale que la publication citée par Albert TRINH-DUC parle d'une efficacité sur les hémorragies.

Nicolas ALBIN indique que certaines études démontrent une diminution des saignements. Une plus grande réduction des événements hémorragiques était attendue, mais les données ne permettent pas d'affirmer que cette molécule ne réduit pas les phénomènes hémorragiques. La posologie s'adapte afin d'atteindre un objectif de 50 000 plaquettes.

Willy ROZENBAUM propose à la Commission de voter tout d'abord sur le principe d'une RTU, puis de voter sur le principe de deux RTU. En ce qui concerne le cas du NPlate® : il s'agit de décider s'il convient de fixer ou non un seuil de poids pour cette molécule.

Isabelle DEBRIX insiste sur la nécessité de définir un protocole de dilution, dans l'attente de la forme pharmaceutique adaptée.

Nicolas ALBIN note que les votes tendent à favoriser le NPlate® pour les enfants de moins de 35 kg au détriment du Revolade®, alors que les erreurs médicamenteuses sont essentiellement apparues avec NPlate®.

Cécile DELVAL estime que ces erreurs médicamenteuses apparaissent surtout pour NPlate® car c'est essentiellement cette molécule qui est utilisée hors recommandation. La forme en comprimé du Revolade® ne le permet pas.

Marc MARTIN estime que ces données doivent être vérifiées.

Christian FLAISSIER se déclare favorable au NPlate® avec un protocole de dilution adapté. La Commission doit-elle fixer une limite arbitraire en fonction du poids de l'enfant ?

Cécile DELVAL confirme que le protocole de la RTU doit prévoir un protocole de dilution.

Marc MARTIN ajoute que l'ANSM doit demander au laboratoire s'il accepte de prendre la responsabilité de donner son produit sans limite d'âge ou de poids.

Cécile DELVAL estime que la Commission peut émettre une recommandation permettant à l'ANSM de consulter le laboratoire. Si ce dernier refuse, la Commission en sera informée et la RTU pourra être amendée. La Commission peut voter sur le principe d'un seuil et l'ANSM peut se tourner vers le laboratoire pour voir jusqu'où il est possible d'aller dans le protocole de dilution.

Willy ROZENBAUM propose donc de voter sur le principe d'une RTU sans précision de seuil, sous réserve d'une mise à disposition dans le protocole de RTU d'un protocole de dilution, ou et de façon préférentielle d'une forme pharmaceutique adaptée.

Un évaluateur de l'ANSM précise que les essais cliniques n'incluent que des enfants âgés de plus d'un an.

La Commission d'évaluation initiale du rapport entre les bénéfices et les risques des produits de santé, après en avoir délibéré, est favorable à l'unanimité à la mise en place de 2 Recommandations temporaires d'utilisation (RTU) dans le « *Traitement du purpura thrombopénique auto-immun (PTI) (idiopathique) chronique, réfractaire aux autres traitements (par exemple corticoïdes, immunoglobulines) chez l'enfant >1an* » pour les spécialités suivantes :

- NPlate® (romiplostim) 250 et 500 µg, poudre pour solution injectable sous réserve de la mise à disposition d'une procédure de dilution adaptée à une administration aux enfants de faible poids ou, et de façon préférentielle, une forme pharmaceutique adaptée aux enfants de faible poids ;
- Révolade® (eltrombopag) 25 et 50 mg, comprimés pour les enfants ayant un poids supérieur à 35 kg.

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

La séance est suspendue de 13 heures 00 à 14 heures 00. Isabelle DEBRIX quitte la séance.

4 ATUc Lenvima® (lenvatinib)

Vincent GAZIN indique que le lenvatinib est un traitement proposé pour le cancer de la thyroïde, qui représente 1 % de tous les cancers ; il a concerné 8 211 nouveaux cas en France en 2012 et son incidence est en augmentation chez les femmes. La survie à 5 ans est de 98 %. La demande d'ATUc concerne les patients présentant un cancer de la thyroïde différencié, à distinguer des cancers médullaires et anaplasiques. La prise en charge actuelle de ce type de cancer repose sur une chirurgie complétée par une substitution hormonale, une radiothérapie métabolique par Iode 131 ou des thérapies ciblées avec notamment la récente AMM du sorafenib.

Deux demandes d'AMM ont été déposées simultanément pour le lenvatinib le 14 août 2014 en Europe et aux USA pour une indication dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer différencié de la thyroïde réfractaire à l'iode radioactif. Un programme compassionnel de mise à disposition du produit est en cours depuis septembre 2014 dans plusieurs pays.

En France, ce produit est mis à disposition dans le cadre d'essais cliniques : un de phase 2 clos au recrutement, un essai de phase 3 (Select, sur lequel repose l'AMM) clos au recrutement et un essai de phase 1/2 en pédiatrie dont le recrutement est en cours. Deux demandes d'ATUc nominatives ont été refusées en raison de l'existence d'une alternative thérapeutique.

L'ATUc du lenvatinib est demandée dans « *le traitement des patients présentant un cancer différencié de la thyroïde réfractaire à l'iode radioactif en progression. Le traitement antérieur, pour ce stade, devra avoir fait appel au sorafenib, sauf pour les patients ne pouvant recevoir ce traitement ou nécessitant une réponse tumorale rapide* ». La posologie est de 24 mg/j par voie orale. L'effectif attendu est de 20 à 40 patients par an.

Les données cliniques de la demande d'AMM et d'ATUc de cohorte émanent de l'étude de phase 3 SELECT internationale, multicentrique, randomisée en double aveugle versus placebo (261 patients traités par lenvatinib versus 161 placebo). Elle a été menée chez des patients atteints d'un cancer de la thyroïde différencié réfractaire à l'iode radioactif ayant présenté des signes radiologiques de progression de la maladie, selon une évaluation centrale indépendante, au cours des 12 mois précédant l'inclusion. L'objectif principal

était la survie sans progression (PFS) et les objectifs secondaires le taux de réponse global (ORR), la survie globale (OS) et la tolérance.

Pour les patients ayant reçu un traitement cible anti-VEGF/VEGFR, la médiane de PFS était de 15 mois pour le groupe lenvatinib versus 3,6 mois dans le groupe placebo.

Sur 1 108 patients exposés au lenvatinib à la posologie indiquée, les effets indésirables (EI) les plus fréquemment décrits sont des hypertensions artérielles, des diarrhées, fatigue, nausées, vomissements, perte de poids, stomatite, céphalées, thrombopénie, douleurs abdominales, érythrodysesthésies palmoplantaires, protéinurie, arthralgies. 30,7 % des patients traités à la dose indiquée ont présenté un EI grave. Les EI responsables d'une interruption définitive de traitement sont survenus chez 16,5 % des patients, avec une interruption temporaire chez 82 % des patients et une réduction de la posologie chez 68 % des patients. On dénombre 20 décès en relation avec un EI fatal.

Le Groupe de travail des médicaments en oncologie et hématologie (GTOH) a émis un avis favorable à l'utilisation du lenvatinib dans le cadre de l'ATU de cohorte dans l'indication « *traitement des patients adultes atteints d'un cancer différencié de la thyroïde réfractaire à l'iode radioactif, en progression et ayant reçu un traitement par sorafenib* ». Il a émis un avis défavorable à l'utilisation préférentielle du lenvatinib versus le sorafenib pour les patients « *nécessitant une réponse tumorale rapide* » car cette demande n'est pas fondée au vu des résultats de l'étude Select.

L'avis de la Commission est demandé sur l'octroi de cette ATU de cohorte dans l'indication restreinte par le GTOH : traitement des patients adultes atteints d'un cancer différencié de la thyroïde réfractaire à l'iode radioactif en progression et ayant reçu un traitement par sorafenib.

Nicolas ALBIN indique que l'ATU s'adresse à un sous-groupe de patients sans alternative thérapeutique et en échec des traitements antérieurs. Les données d'efficacité dans la population globale sont impressionnantes en termes de PFS. Ce dossier permet d'appréhender l'efficacité du médicament dans le sous-groupe de patients ayant reçu du sorafenib.

Martine TEBACHER ALT suggère de modifier le libellé actuel concernant la restriction dans la rubrique 4.2 « *par un médecin ayant l'expérience de l'administration des agents anti-cancéreux* », car il est préférable de spécifier la spécialité médicale afin d'éviter les dérives de prescription. Certains produits cancéreux sont prescrits par des médecins généralistes.

Michel BLOUR indique que de nombreux endocrinologues traitent le cancer de la thyroïde.

Nicolas ALBIN précise que les conditions de prescription de ce médicament sont particulières. Ces malades sont essentiellement pris en charge par des médecins spécialisés en médecine nucléaire, des chirurgiens, et des endocrinologues.

Un évaluateur de l'ANSM précise que ce chapitre reprend ce qui est indiqué à l'échelon européen. Il est sans lien avec les conditions de prescription et de délivrance (CPD) françaises complémentaires apportées lors de la commercialisation du produit qui mentionneront les médecins oncologues ou compétents en cancérologie.

Albert TRINH-DUC note que le critère radiologique de jugement permettant d'évaluer la PFS mesure la taille de la tumeur par des radiologues indépendants. Il considère que la mortalité est plus parlante et regrette de ne pas avoir vu celle-ci détaillée en fonction des semestres sur la population concernée (patients précédemment traités par sorafenib). Il ne lui semble pas avoir relevé d'importantes différences de pourcentage sur la mortalité toutes causes confondues qui décline en fonction de la période. Ce critère secondaire est cliniquement plus pertinent que des images radiologiques, avec des EI fréquents et une mortalité aux EI non négligeable. Il s'interroge sur le réel bénéfice compte tenu du risque.

Nicolas ALBIN cite des dossiers de cancer de la prostate (Provence) où il existe un avantage en survie mais pas nécessairement de diminution de la taille des tumeurs ou du taux de PSA. Il a rarement vu un tel avantage en survie médiane (PFS de 15 mois groupe lenvatinib versus 3,6 mois dans le groupe placebo). Généralement, les taux de réponse doivent suivre et confirmer l'avantage en survie. Il est rare d'avoir des dossiers présentant un tel niveau de preuve. Il relève une quarantaine de *cross-over* (passages du bras placebo au bras lenvatinib).

Vincent GAZIN rappelle qu'il est important d'avoir un critère primaire significatif, et une tendance sur les critères secondaires.

Albert TRINH-DUC estime qu'il est préférable que le critère soit cliniquement pertinent. Dans ce cas, la PFS a été obtenue sur un critère radiologique.

Willy ROZENBAUM considère qu'en oncologie, il n'est pas choquant de retenir la survie sans progression comme critère principal.

Nicolas ALBIN estime que les EI rapportés, même s'ils sont fréquents, sont habituels avec des thérapies ciblées.

Cécile DELVAL ajoute que tous les commentaires européens sont très positifs et parlent de résultats impressionnants et que le dossier est inscrit dans une procédure accélérée au niveau européen.

Willy ROZENBAUM considère qu'il est difficile de démontrer un bénéfice en survie pure dans les conditions de ce type de pathologie et dans un essai en *cross-over*.

Michel BIOUR note qu'il manque une donnée sur la survie globale du groupe placebo. Il s'étonne de voir que 4 des 6 décès liés à un traitement par lenvatinib sont reliés à une altération de l'état général.

Nicolas ALBIN rappelle que ces thérapies ciblées fatiguent les malades : l'altération de l'état général est fréquente dans une situation de fin de vie d'un patient en situation métastatique. Il est difficile de l'imputer au traitement en lui-même.

Pierre-Yves HATRON rejoint la séance à 14 heures 35.

Willy ROZENBAUM invite la Commission à répondre à la question qui lui est posée : compte tenu des éléments présentés, la commission est-elle favorable au choix des critères retenus par le GTOH en vue d'accepter une ATU de cohorte à Lenvima® 4 et 10 mg, gélules (lenvatinib) dans le traitement des patients présentant un cancer différencié de la thyroïde réfractaire à l'iode radioactif en progression. Le traitement antérieur, pour ce stade, devra avoir fait appel au sorafenib, sauf en cas de contre-indication ?

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

La Commission émet un avis favorable à l'unanimité des votants à l'utilisation de Lenvima® 4 et 10 mg, gélules (lenvatinib) dans le cadre d'une ATU de cohorte dans le traitement des patients présentant un cancer différencié de la thyroïde réfractaire à l'iode radioactif en progression. Le traitement antérieur, pour ce stade, devra avoir fait appel au sorafenib, sauf en cas de contre-indication.

5 ATUc nivolumab et pembrolizumab

Vincent GAZIN présente la proposition d'extension d'indication des ATU de cohorte des anti-PD1 nivolumab et pembrolizumab indiqués chez les patients atteints de mélanomes métastatiques non résecables pour lesquels il existe une mutation du gène BRAF.

L'ANSM a ouvert deux ATU de cohorte pour les patients précédemment traités par ipilimumab : pour le nivolumab et le pembrolizumab dans le traitement des patients adultes présentant un mélanome stade III/IV, B-RAF⁶⁰⁰ non muté ayant échappé à ipilimumab et B-RAF⁶⁰⁰ muté ayant échappé à un inhibiteur B-RAF et à l'ipilimumab,

Le schéma de traitement prévoit que les patients atteints d'un mélanome et présentant une mutation B-RAF peuvent être traités par un inhibiteur B-RAF (comme vemurafenib). Les patients B-RAF sauvage peuvent être traités par une chimiothérapie ou ipilimumab en 1^{ère} ou 2^e ligne, dans ce cas le traitement par ipilimumab est remboursé. En revanche, l'ipilimumab n'est pas remboursé chez les patients présentant une mutation B-RAF, ils n'ont ainsi pas accès à ce traitement, et donc aux traitements par nivolumab ou pembrolizumab dans le cadre de l'ATU de cohorte.

En 2013, l'INCa a émis des recommandations de schéma de traitement sur les mêmes bases. Se pose aujourd'hui la question d'envisager un traitement par anti-PD1 directement après les anti-BRAF chez les patients naïfs d'ipilimumab.

Les données d'efficacité des anti-PD1 patients naïfs d'ipilimumab et prétraités par un inhibiteur B-RAF sont rares. Pour le pembrolizumab, elles sont issues d'études de phase 1 avec des cohortes d'expansion de phase 2 (12 patients). Pour le nivolumab, elles sont issues de 2 essais de phase 1, avec des doses et des modalités d'administration de nivolumab non précisées (9 patients). Concernant les données d'efficacité de l'ipilimumab chez des patients en échec d'un inhibiteur B-RAF, une cohorte italienne de l'*expanded access program* était disponible avec quelques patients.

Un besoin thérapeutique existe pour une niche de patients prétraités par B-RAF et non traités par ipilimumab, avec des données limitées pour permettre d'envisager une conclusion sur le rapport bénéfice/risque.

En décembre 2014, le GTOH a émis un avis favorable à l'extension des ATU de cohorte des 2 anti-PD1 (pembrolizumab et nivolumab) aux patients présentant une mutation B-RAF ayant échappé à un inhibiteur B-RAF et n'ayant pas été traités par ipilimumab, compte tenu du fait que l'immunothérapie anti-PD1 n'est pas guidée par la mutation B-RAF, que la présomption d'efficacité est élevée même si les données dans cette sous-population sont peu nombreuses et qu'il existe une perte de chance à ne pas traiter cette population et à ne pas les traiter par anti-PD1.

L'avis de la Commission est demandé sur l'extension des ATUc de pembrolizumab et nivolumab dans le traitement des patients de plus de 18 ans présentant un mélanome stade III/IV, B-RAF mutés en échec d'inhibiteur B-RAF et ipilimumab-naïfs.

Nicolas ALBIN précise que les recommandations de l'INCa ne sont plus d'actualité car elles ont été produites avant que l'ipilimumab n'obtienne une AMM en première ligne. La segmentation entre B-RAF muté et B-RAF sauvage persiste, bien que l'efficacité de ces nouvelles immunothérapies ne soit pas guidée par la mutation. Réglementairement et selon l'AMM, un patient B-RAF sauvage peut recevoir de l'ipilimumab, de plus, il existe des données d'efficacité de nivolumab en première ligne. Tout ceci pour dire que en première ligne la chimiothérapie peut être écartée. Les recommandations pour un patient B-RAF muté sont d'utiliser un anti-B-RAF et probablement dans un avenir proche une association anti-B-RAF/anti-MEK. Après une absence de progrès dans le traitement du mélanome pendant 15 ans, l'arrivée de l'ipilimumab, des anti-B-RAF, des anti-MEK, des associations des anti-B-RAF et des anti-MEK et enfin des immunothérapies nivolumab et pembrolizumab représentent une réelle avancée.

Concernant le remboursement, l'arrêté du 6 avril 2012 précise bien que l'agrément aux collectivités de l'ipilimumab ne peut être donné que chez les patients B-RAF sauvage. Il ne faut pas confondre cet Arrêté avec les évaluations de l'HAS qui ne disent pas qu'un patient B-RAF muté ayant déjà reçu un inhibiteur B-RAF ne devait pas recevoir d'ipilimumab.

Les ATU pour ces immunothérapies sur la base de données précoces ont d'abord été ouvertes pour le nivolumab et le pembrolizumab dans le traitement des patients adultes présentant un mélanome stade III/IV, B-RAF⁶⁰⁰ non muté ayant échappé à ipilimumab et B-RAF⁶⁰⁰ muté ayant échappé à un inhibiteur B-RAF et à l'ipilimumab. Il est aujourd'hui demandé s'il ne serait pas préférable d'utiliser le nivolumab ou le pembrolizumab pour des patients B-RAF mutés ayant progressé avec un inhibiteur B-RAF, sans passer par un traitement par ipilimumab. La question est moins prégnante pour les patients B-RAF sauvage, qui bénéficient de l'ipilimumab.

Vincent GAZIN ajoute que l'ANSM reçoit de très nombreuses demandes d'ATU nominatives concernant des patients B-RAF sauvages qui ne peuvent pas recevoir d'ipilimumab.

Albert TRINH-DUC rappelle que dans l'avis de la Commission de transparence, l'ASMR de l'ipilimumab est cotée à 5, ce qui traduit un SMR inexistant. Or le remboursement tient compte du niveau de la SMR.

Cécile DELVAL confirme que le SMR guide le niveau de remboursement. La Commission de transparence n'a pas émis d'avis recommandant un non-remboursement chez les patients B-RAF non mutés. Il existe de nombreux produits pour lesquels l'ASMR est à 5 et qui sont remboursés. Lorsque le SMR est insuffisant, le médicament est non remboursé. Lorsqu'il est suffisant, les niveaux de remboursement sont différents selon sa cotation. L'ASMR repose sur le B/R relatif vis-à-vis de l'existant. L'ASMR ne doit être pas être corrélé au SMR.

Nicolas ALBIN précise que l'avis du 19 novembre 2014 de la Commission de transparence concerne la deuxième indication d'ipilimumab en première ligne. La Commission a voté un SMR modéré et une ASMR V car les données sont de qualité médiocre. Le laboratoire n'a par ailleurs pas réalisé d'étude spécifique sur la première ligne. Il rappelle que l'on ne propose pas le traitement par ipilimumab en première ligne à un patient B-RAF muté. La première ligne concerne essentiellement les patients B-RAF non mutés.

Albert TRINH-DUC se demande pourquoi, l'avis de la Commission initiale de novembre 2014 sur ces ATU, plaçait l'ipilimumab en amont dans le schéma thérapeutique. Il aurait été plus pertinent de tenir compte dès novembre de ce non remboursement.

Vincent GAZIN rappelle que les critères de l'ATU reposent sur l'existence ou non d'une alternative thérapeutique disposant de l'AMM et non sur le fait qu'elles sont disponibles.

Un évaluateur de l'ANSM précise qu'une ATU de cohorte est possible en l'absence d'alternative thérapeutique disponible et appropriée. Cet arrêté datant de 2012 présente un caractère exceptionnel, il est en effet le premier à prévoir des restrictions d'indication pour l'agrément aux collectivités. L'impact de ce texte a été découvert lors de la mise en place de cette ATU de cohorte. De nombreuses ATU nominatives ont été délivrées en attendant de pouvoir répondre à un besoin thérapeutique non couvert.

Albert TRINH-DUC revient sur la notion de perte de chance et demande si, malgré la faiblesse des données, l'utilisation de ce produit est considérée comme un gain de chance. Rien ne démontre que ce traitement apporte un bénéfice au patient.

Willy ROZENBAUM reconnaît qu'il existe quelques données pour une dizaine de patients. Ce produit ne concerne pas un grand nombre de patients.

Nicolas ALBIN cite l'étude CA 209 037 qui a impliqué 37 patients B-RAF mutés, avec des taux de réponse de 23 % pour le nivolumab. L'impression globale est que le pembrolizumab et le nivolumab fonctionnent moins bien chez les patients B-RAF mutés. Aujourd'hui, les patients qui évoluent malgré un anti-B-RAF ne peuvent pas revenir vers une chimiothérapie et ne peuvent pas bénéficier de l'ipilimumab (arrêté du 6 avril 2012) : leur médecin ne peut que leur proposer les nouvelles immunothérapies. Il précise qu'il n'y a pas de différence d'efficacité entre les deux molécules : on ne peut donc pas proposer l'un en première ligne et l'autre en seconde ligne. La nouvelle stratégie qui sera proposée repose sur une association anti-B-RAF + anti-MEK en deuxième ligne. Les données existent montrant que le nivolumab et le pembrolizumab font mieux que la chimiothérapie dans la population globale.

Willy ROZENBAUM rappelle que l'ATUc a déjà été accordée. La question posée ce jour consiste à éliminer une ligne thérapeutique non réalisable.

Il invite la Commission à voter sur l'extension des ATUc de pembrolizumab et nivolumab à la population des patients B-RAF mutés naïfs d'ipilimumab, après traitement par un B-RAF inhibiteur, sans imposer à ces patients de passer par un traitement par ipilimumab.

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

La Commission d'évaluation initiale du rapport entre les bénéfices et les risques des produits de santé, après en avoir délibéré, est favorable à l'unanimité à l'élargissement de l'indication des ATUc de Nivolumab et Pembrolizumab aux patients BRAF mutés en échec d'inhibiteur BRAF et ipilimumab-naïfs dans le traitement des patients de plus de 18 ans présentant un mélanome stade III/IV.

Vincent GAZIN quitte la séance à 15 heures 05.

6 Les ATU nominatives

Un évaluateur de l'ANSM propose de réaliser un bilan et un état des lieux et des perspectives des ATU.

Définitions

L'ATU est une procédure exceptionnelle, française, dérogatoire à l'AMM depuis 1994 et contrôlée par l'ANSM. En France, une spécialité sans AMM ne peut être utilisée que dans le cadre d'un essai clinique ou dans celui d'une ATU. L'ATU permet donc l'accès à des médicaments sans AMM lorsqu'un besoin thérapeutique n'est pas couvert.

Les deux types d'ATU existants, de cohorte et nominative, ont en commun leur caractère exceptionnel, et concernent des médicaments destinés à traiter des maladies graves ou rares, sont possibles en l'absence de traitement approprié et disponible et lorsque la mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée.

L'ATUn est faite à la demande et sous la responsabilité d'un médecin hospitalier, via une PUI (pharmacie à usage intérieur), pour un patient nommément désigné ne pouvant participer à un essai clinique, pour un médicament ayant fait l'objet d'un développement et dont les données disponibles permettent de présumer d'un rapport efficacité/sécurité favorable.

L'ATUc est faite à la demande d'un laboratoire, avec un engagement à aller vers l'AMM. Elle est destinée à un groupe de patients défini par l'indication thérapeutique telle que décidée dans son RCP et les données disponibles doivent permettre de présumer fortement d'un rapport efficacité/sécurité favorable.

Les ATUn concernent les médicaments pour lesquels une AMM ou ATUc a été demandée par le laboratoire ou font l'objet d'un engagement à le faire, ou pour lesquels des essais cliniques sont en cours ou une demande d'autorisation d'essai clinique a été déposée en France. Il existe exceptionnellement des dérogations aux exigences de recevabilité lorsque des conséquences graves à court terme sont prévisibles pour le patient, lorsque la fabrication ou la commercialisation d'un médicament est arrêtée mais que ce dernier représente un besoin thérapeutique majeur pour certains patients dans une autre indication (ex : Nizoral® dans le traitement du syndrome de Cushing). Enfin, une dérogation est possible lorsque l'ATUc ou l'AMM a été refusée mais qu'un bénéficiaire individuel est présumé pour un patient nommément désigné.

Les deux dispositifs se différencient également par les modalités de suivi des patients. Les PUT (protocoles d'utilisation thérapeutique et de recueil d'information) spécifiques à chaque spécialité en ATU permettent de définir les critères d'utilisation, les critères de dispensation, l'information sur le médicament (prescripteurs et patients), les modalités de surveillance des patients, le circuit de pharmacovigilance et le retour d'information à l'ANSM ou vers les prescripteurs. La mise en place du PUT est obligatoire pour l'ATUc et souhaitée pour les ATUn dans la mesure du possible, ce qui est rarement le cas en pratique.

L'ATUn peut être rapide selon une procédure simple, mais elle n'est satisfaisante ni en termes de suivi ni en termes de niveau d'information ou de preuve.

Bilan des ATU nominatives entre 2006 et 2013

En moyenne, le nombre d'ATUn est stable, à raison de 25 à 27 000 par an. Le nombre de spécialités faisant l'objet de ces ATUn est également stable (220 à 230 produits), de même que le nombre de patients traités (18 à 19 000 patients traités). A un fond commun s'ajoutent de nouvelles spécialités en développement qui remplacent celles qui obtiennent une AMM.

On distingue deux catégories de produits : les spécialités enregistrées ailleurs qu'en France (2/3 des produits) et les spécialités en développement, qui sont les innovations thérapeutiques pour lesquelles les ATU ont été initialement créées. La première catégorie concerne les produits depuis longtemps en ATUn et qui concernent peu de patients et les produits en ATUn depuis plus de 10 ans et qui concernent un grand nombre de patients (>100 ATUn/an).

Depuis 2013, l'ANSM tente de diminuer le nombre d'ATUn en travaillant sur les produits en ATUn depuis très longtemps et dans le cadre desquels de nombreux patients sont traités. L'examen de ces différents dossiers a permis d'identifier 5 situations permettant d'envisager une transition des ATUn vers les ATUc / AMM :

- *Situation 1 : les dossiers « en bonne voie »*

15 produits font l'objet soit d'une demande d'ATUc, soit d'un dépôt de demande d'AMM réalisé ou prévu à court terme par les firmes concernées. En octobre 2014, 12 spécialités sur les 15 sont : sous ATUc (6 spécialités), ont une ATUc en cours de notification (1 spécialité), 2 ont obtenu une AMM et 3 ont une demande d'AMM en cours d'évaluation. Au final, ces 15 dossiers permettront de supprimer 6 614 ATUn concernant 4 700 patients.

- *Situation 2 : les dossiers « sans réponse du laboratoire »*

4 produits sont concernés, qui représentent 1 000 patients/an et 1 300 ATUn/an. Une demande d'AMM centralisée a été déposée pour une spécialité (Trientine®) avec une réponse prévue en février 2015. Elle concerne 163 ATUn (127 patients).

- *Situation 3 : les dossiers avec une AMM détenue par de petits laboratoires situés hors UE*

4 produits sont concernés pour environ 1 600 patients/an et 2 300 ATUn/an. Dans cette situation, les chances d'obtenir une ATUc ou un dépôt de dossier en vue d'un enregistrement sont très faibles voire inexistantes.

Depuis octobre 2014, une spécialité équivalente à capoten en principe actif, forme pharmaceutique et indication, est désormais disponible en Europe (Royaume-Uni) et fera l'objet d'un dépôt de demande d'ATUc via une reconnaissance mutuelle. 592 ATU et 416 patients seraient concernés.

- *Situation 4 : les dossiers avec une AMM refusée en France*

2 produits sont concernés pour environ 1 500 patients/an et 2 900 ATU/an, avec de très faibles probabilités d'un nouveau dépôt. Ces spécialités présentent un caractère indispensable pour certains patients. En octobre 2014, une spécialité équivalente à Normix® (rifaximine) pour traiter les encéphalopathies hépatiques, en indication et du même laboratoire a fait l'objet d'une ATUc. 2 300 ATU et 1 010 patients sont concernés. Le produit Refero® obtiendra prochainement une AMM dans le cadre d'une procédure de reconnaissance mutuelle, c'est un progrès important qui simplifiera notamment la tâche des prescripteurs. En décembre 2014, une demande d'AMM est en cours d'évaluation (reconnaissance mutuelle) pour le Simdax® en cardiologie et concernerait 574 ATU et 473 patients, une issue favorable devrait intervenir rapidement.

- *Situation 5 : les dossiers « difficiles »*

Il s'agit de dossiers difficiles, soit en termes de positionnement du produit, soit en termes réglementaire. 4 produits sont concernés pour environ 1 300 patients/an et 1 650 ATU/an en 2013. Des réunions spécifiques ont été et sont organisées avec les firmes afin de trouver une solution pour supprimer les ATU. A ce jour, une spécialité (primaquine) a déposé une demande d'ATUc mais n'est pas recevable à ce jour.

Au global, plus de 10 000 ATU (environ 7 000 patients et 37 % des ATU notifiées en 2013) seront supprimées, ce qui allégera la procédure. Ces 7 000 patients pourront obtenir leurs produits dans une pharmacie de ville.

Bilan des ATU de cohorte entre 2006 et 2013

L'ATU de cohorte est la procédure la plus efficiente pour avoir un accès rapide, équitable, encadré et large à l'innovation thérapeutique. Les ATUc ont fortement progressé en 2014 avec 32 ATUc. Autant certaines ATU peuvent être pérennes, autant les ATUc sont temporaires et aboutissent à une AMM : depuis début 2013, la durée de vie d'une ATUc est de 5,8 mois. L'écart type n'est pas encore disponible sur 2013, en raison d'un laps de temps trop court.

Prise en charge des ATU

Pendant toute la période de validité d'une ATU, le produit est pris en charge par la collectivité. Si le produit est en réserve hospitalière ou administré à un patient hospitalisé, la prise en charge se fait sur l'enveloppe MERRI (Missions Enseignement, Recherche, Référence et Innovation). Si le produit n'est pas classé en réserve hospitalière et est rétrocédé à un patient non hospitalisé, il est pris en charge par l'assurance maladie à 100 %. La seule obligation du laboratoire est de déclarer son prix au Comité économique des produits de santé (CEPS). Le prix n'est pas discuté et la prise en charge est a priori.

Willy ROZENBAUM demande à l'évaluateur de l'ANSM de confirmer que si le prix déterminé au moment de la commercialisation est inférieur au prix initialement proposé dans l'ATU, le laboratoire doit rembourser la différence.

L'évaluateur de l'ANSM explique que le laboratoire doit déclarer son prix au CEPS par l'application d'un article du code de la sécurité sociale. Elle ne peut pas répondre à la question.

Christophe DUGUET rappelle que cette disposition existe depuis quelques années dans le code de la sécurité sociale, mais a été modifiée par le PLFSS de 2014 pour en renforcer le systématisme, en passant du « peut » à « doit ». Le « peut » ne devait donc pas être considéré comme suffisant.

Hélène POLLARD croit que ce prix est calculé en fonction d'un seuil de bénéfice du laboratoire.

L'évaluateur de l'ANSM poursuit en indiquant que la fin d'une ATU relève de la décision de l'ANSM. Elle s'arrête dès lors que le produit dispose d'une AMM et est disponible conformément à cette AMM (notice, étiquetage, PGR). Le délai qui s'écoule entre l'avis favorable du CHMP et l'octroi de l'AMM par la Commission européenne est de 2 mois et le délai entre l'AMM et la disponibilité conforme à cette AMM est généralement de 3 mois. L'ANSM arrête l'ATU 3 mois après l'AMM.

Cécile DELVAL précise qu'il existe un décalage entre le CHMP et l'AMM octroyée par la Commission européenne. De ce fait, entre l'avis favorable du CHMP et la fin réelle des ATU, il s'écoule 5 à 6 mois. Cela peut donc donner l'impression que l'ANSM délivre des ATU très proches des avis du CHMP.

L'évaluateur de l'ANSM indique qu'après l'AMM et avant l'arrêt ATU, la seule obligation du laboratoire est de déposer son dossier de transparence dans le mois qui suit l'obtention de l'AMM.

L'article 48 de la LFSS 2014 concerne la période entre l'arrêt des ATU et la commercialisation effective du produit avec une fixation du prix, généralement de 6 mois à un an. Si le patient a démarré son traitement pendant la période ATU, il continue à être pris en charge dans le cadre de la poursuite de traitement, sauf si une indication est refusée pour l'AMM. Concernant les nouveaux patients, si le médicament était disponible via des ATU, il n'est pas pris en charge pendant cette période, tant que le prix n'est pas fixé. Si le médicament bénéficiait d'une ATUc, il est pris en charge si l'indication est équivalente à celle de l'ATUc et de l'AMM. Si l'indication est différente de celle de l'ATUc et de l'AMM, la Commission de transparence de la HAS évalue l'existence d'alternative thérapeutique disponible et prise en charge. Enfin, si l'indication demandée dans l'ATUc pour le médicament est hors AMM, il n'y a pas de prise en charge, sauf dans le cas d'une extension d'indication en cours d'évaluation.

Christophe DUGUET demande ce qui se passe si le laboratoire ne respecte pas le délai de dépôt de son dossier auprès de la Commission de transparence dans le mois qui suit l'obtention de l'AMM.

L'évaluateur de l'ANSM répond que la décision revient à la Direction générale de la santé (DGS) et la Direction de la sécurité sociale. En théorie, le produit ne devrait plus être pris en charge.

Michel BLOUR demande qui réalise les démarches relatives à l'article 48 du LFSS 2014.

L'évaluateur de l'ANSM explique que si le CHMP donne un avis favorable, l'Agence dispose de 15 jours pour saisir la HAS, l'informer de l'existence d'une ATUc dans une indication donnée et de l'avis favorable du CHMP dans la même indication et lui demander d'évaluer le différentiel. Le collège de la HAS donne un avis sur l'existence d'alternatives thérapeutiques disponibles et appropriées dans le cas où l'ATUc ne correspond pas à l'AMM. Cet avis est ensuite publié.

Nicolas ALBIN note que les enveloppes MERRI attribuées par l'ARS sont limitées. Il est donc difficile de dire que tous les médicaments sous ATU seront pris en charge sur ces fonds. Il demande par ailleurs si les industriels ont toujours la possibilité de dispenser gratuitement leur produit.

L'évaluateur de l'ANSM répond que dans le cadre de l'ATU, le laboratoire peut décider de mettre son produit à disposition de manière onéreuse ou à titre gracieux.

Nicolas ALBIN a l'impression que les médicaments en ATU par voie orale sont tous inscrits sur la liste de rétrocession.

L'évaluateur de l'ANSM précise que le critère n'est pas tant le fait d'être administré par voie orale que d'être en réserve hospitalière ou non. L'Agence donne un avis sur la rétrocession mais la décision revient à la DGS. Le circuit des ATU étant strictement hospitalier, le produit est disponible dans le cadre d'une réserve hospitalière ou via une rétrocession. Les médicaments qui ne sont pas obligatoirement administrés à l'hôpital sont rétrocédés.

Pierre-Yves HATRON demande si l'Agence a un droit de regard lorsque le laboratoire qui la sollicite pour une ATUc nomme un sous-traitant ou un centre pour colliger les données. Citant le cas de Rémicade® dans le traitement de la maladie de Takayasu, il demande s'il n'existe pas un risque de conflit d'intérêt.

L'évaluateur de l'ANSM précise que le laboratoire peut s'appuyer sur un sous-traitant ou l'Agence peut demander qu'un Centre régional de pharmacovigilance (CRPV) soit nommé pour réaliser un suivi national. Il ne s'agit pas d'une obligation. Il faut distinguer le fait de colliger les données d'efficacité et de sécurité et celui d'analyser les cas de pharmacovigilance par un CRPV. De plus, dans le cas de Rémicade®, il s'agit d'une RTU.

Albert TRINH-DUC demande si les établissements qui disposent d'une PUI mais qui n'ont pas de MERRI financent les produits d'ATU sur leurs budgets propres ou s'ils disposent d'enveloppes spécifiques. Les enveloppes MERRI sont calculées sur un certain nombre de points.

Nicolas ALBIN répond que les établissements privés n'ont pas de budget MERRI. Le financement est donc à la discrétion des ARS.

Christian FLAISSIER quitte la séance à 16 heures 15, Willy ROZENBAUM à 16 heures 25. La présidence est assurée par Michel BLOUR.

7 RTU Stelara® (ustekinumab)

Nathalie DUMARCET annonce que cette RTU présente quelques faiblesses portant notamment sur la dose d'induction de la molécule. Le sous-groupe de travail de la société française de gastroentérologie en charge des maladies inflammatoires chroniques (GETAID) a souhaité pouvoir avoir accès à Stélara® dans l'indication de la maladie de Crohn. La prise en charge de la maladie de Crohn passe en première intention par le 5 ASA, puis par les immunosuppresseurs et les anti-TNF α en deuxième intention et récemment le védolizumab (anti-intégrine) en deuxième ou troisième intention.

Stélara® contient de l'ustékinumab, un anticorps monoclonal anti-interleukine IL12/IL23, et a obtenu une AMM centralisée en 2009. Il est indiqué dans le traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère chez l'adulte qui n'a pas répondu, ou qui présente une contre-indication, ou qui est intolérant aux autres traitements systémiques dont la ciclosporine, le méthotrexate ou la puvathérapie (psoralène et UVA). Il est également indiqué, seul ou en association avec le méthotrexate, dans le traitement du rhumatisme psoriasique actif chez l'adulte lorsque la réponse à un précédent traitement de fond antirhumatismal non-biologique (DMARD) a été inadéquate. Il est administré à la posologie de 45 mg en sous-cutané à J0, S4 puis toutes les 12 semaines. Seule la forme sous-cutanée existe en France actuellement.

Deux études cliniques de phase II appuient la demande de RTU de Stélara® dans la maladie de Crohn. Elles ont été randomisées en double aveugle versus placebo et ont concerné des patients présentant une maladie de Crohn active modérée à sévère. La première (2008) a porté sur la forme IV et la forme sous-cutanée et a évalué le score CDAI, la seconde (2012) a testé la forme IV en induction et la forme sous-cutanée en entretien, avec le même critère d'évaluation. La première étude est complexe avec plusieurs bras et des effectifs peu élevés. La réponse clinique observée à 8 semaines est d'environ 50 %. Dans la deuxième étude, la phase d'induction se fait avec la forme injectable et la phase d'entretien avec la forme sous-cutanée du produit. On note une réponse clinique à 6 semaines d'environ 30 à 40 %. Le taux de rémission à 6 mois est de 78 %, sur un petit effectif.

Des études de phase III sont en cours. Dans ces études, la dose d'induction est administrée par voie injectable. Les patients répondeurs à la phase d'attaque sont inclus dans une phase d'entretien. Dans une étude (en cours) les patients sont en échec de traitement standard de première intention. Dans l'autre (terminée) les patients sont en échec d'anti-TNF.

Une récente étude observationnelle canadienne, menée chez 38 patients en échec aux anti-TNF avec un schéma d'attaque du Stélara® en sous-cutané, montre une efficacité à 3 mois de 74 %, à 6 mois de 64,5 % et à un an de 47 %. La maladie de Crohn se caractérise par cet échappement progressif.

Au niveau de la sécurité d'emploi, les principaux effets indésirables observés dans le cadre de l'AMM sont des cas d'infection, de tumeurs malignes et d'hypersensibilité. Les effets indésirables les plus couramment observés au cours des essais cliniques dans la maladie de Crohn sont des infections des voies aériennes supérieures, des arthralgies et des céphalées.

Le dossier a été présenté à deux reprises au groupe de travail en charge des médicaments utilisés en gastro-entérologie. Les discussions ont majoritairement porté sur la difficulté de déterminer une dose d'induction, la non-disponibilité en France de la forme IV et l'iniquité d'accès au traitement en France (pas d'accès direct pour les gastroentérologues au regard des conditions actuelles de prescription de délivrance).

Il est proposé de réserver l'accès au Stélara® dans le cadre de la RTU aux situations thérapeutiques réfractaires, dans le « *traitement de la maladie de Crohn active, modérée à sévère, chez les adultes en échec aux 2 anti-TNF- α et au védolizumab, ou qui sont intolérants, ou qui ont une contre-indication à ces traitements* ». Le rapport bénéfice/risque dans cette situation est présumé favorable sur la base des 2 études de phase II et des données issues des expériences canadienne et française et sur la base d'un profil de sécurité connu dans le cadre de l'AMM.

Les modalités de prescription proposées dans cette RTU reposent sur un accord professionnel proposé par le GETAID, à savoir une induction à 90 mg administrés en injection sous-cutanée puis à 4 semaines puis toutes les 8 semaines. Ce produit est contre-indiqué en cas d'hypersensibilité ou d'infection active cliniquement importante. Les CPD proposées dans le cadre de la RTU sont une PIH (prescription initiale hospitalière) et une réserve aux spécialistes en médecine interne et gastro-entérologie. Enfin, il est prévu d'arrêter le traitement après 3 mois en l'absence de réponse.

Les conditions de la RTU sont un échec à la biothérapie (un arrêt du traitement décidé conjointement par le patient et son médecin), la mise en place d'une réunion de concertation spécialisée formalisée et tracée, afin

que la décision de mise en place du traitement se fasse de façon collégiale, et l'assurance que les patients ne peuvent être inclus dans un essai clinique en cours en France.

La fiche d'initiation de traitement dans le cadre de la RTU comprend : les caractéristiques du patient et le calcul de l'indice de Harvery-Bradshaw.

Compte tenu des éléments présentés, la commission est-elle favorable à l'utilisation de Stélara® (ustékinumab) dans le cadre d'une RTU dans le traitement de la maladie de Crohn active, modérée à sévère, chez les adultes en échec aux 2 anti-TNF- α et au védoluzimab, ou qui sont intolérants ou qui ont une contre-indication à ces traitements ? Il est rappelé que le laboratoire demande actuellement une extension d'indication dans la maladie de Crohn pour le Stélara® chez les malades en échec de tout traitement médicamenteux.

Albert TRINH-DUC est moins gêné par l'indication que par la manière dont le médicament est utilisé. L'étude principale de 2012 (publiée dans le NEJM) se base sur une dose d'induction par voie IV et ses résultats ne semblent pas montrer d'effet de dose. Il est étonnant de proposer une forme sous cutanée avec une posologie d'entretien alors que l'efficacité ne semble pas modifiée par ces injections.

Nathalie DUMARCET explique que le GETAID se base sur son expérience avec la forme sous cutanée.

Albert TRINH-DUC rappelle qu'une « expérience » n'est pas suffisante : le niveau de preuve doit être satisfaisant. Il semble clair que ce n'est pas sous cette forme que le médicament est le plus efficace.

Nathalie DUMARCET confirme que le groupe a adopté initialement la même position au regard des incertitudes relatives aux doses (dose d'induction plus forte dans la maladie de Crohn que dans le psoriasis) et à la voie d'administration proposée. Ce traitement est la dernière tentative de prise en charge médicamenteuse avant la chirurgie. Comme toute biothérapie, le développement de Stélara® commence en rhumatologie puis en dermatologie... Il n'est donc pas aberrant de penser que le Stélara® fonctionne dans le traitement de l'inflammation intestinale. Le laboratoire déposera probablement son dossier en 2016 ou 2017.

Albert TRINH-DUC note que le protocole prévoit l'ajout d'une injection à la quatrième semaine, alors que l'étude de 2012 ne la prévoit pas. La méthodologie de cette étude est satisfaisante et démontre une efficacité ; or il ne s'agit pas de celle retenue dans la demande de RTU, qui s'appuie sur des études antérieures moins pertinentes. L'efficacité semble plus importante en IV, avec des posologies différentes.

Nathalie DUMARCET rappelle que dans l'étude de 2008, on enregistre 48 % de réponse en sous-cutanée et 50 % de réponse en IV.

Caroline SEMAILLE assure que l'ANSM est consciente du fait que les données sont imparfaites, mais également du fait qu'il existe une utilisation hors AMM de ce produit. Le bénéfice n'est pas certain mais le profil de sécurité du produit est connu.

Albert TRINH-DUC considère que l'Agence ne peut pas avoir deux discours vis-à-vis de la santé publique. Un discours rationnel et un discours défendant un schéma thérapeutique qui ne correspond pas à celui validé dans le cadre des essais cliniques.

Nathalie DUMARCET rappelle qu'elle présente ce dossier en toute transparence. Le groupe de travail des médicaments utilisés en gastro-entérologie s'est réuni à deux reprises et a pris cette décision. Elle requiert ce jour l'avis de la Commission.

Michel BIOUS considère que la population à laquelle s'adresse ce médicament est très particulière et limitée. Ces patients ne peuvent plus prendre de corticoïdes au long cours et sont en échec thérapeutique pour les trois autres produits. Il ne leur reste que la résection d'une partie de l'intestin grêle. Même si le protocole n'est pas encore bien défini et peut être modulé, cette molécule peut être essayée, sachant que le bénéfice n'est pas immédiat.

Albert TRINH-DUC ne remet pas en cause l'indication mais considère que ce produit pourrait faire perdre des chances aux patients.

Caroline SEMAILLE confirme que cette molécule est clairement proposée en dernière ligne de traitement.

Pierre-Yves HATRON rappelle que ce type de maladie distingue des patients répondeurs et non répondeurs. La tendance à un certain bénéfice permet fréquemment de distinguer un groupe de patients répondeurs. Il est favorable à ne pas faire perdre un éventuel bénéfice à ces patients.

Michel BIOUS ajoute que le traitement doit être arrêté en l'absence d'amélioration après 3 mois. Par ailleurs, les protocoles d'induction et d'entretien seront modifiés en fonction des connaissances acquises au cours des essais cliniques dont les résultats sont attendus en fin d'année.

Martine TEBACHER ALT regrette qu'aucune donnée ne compare le Stélara® avec le védolizumab, qui est déjà en 2^{ème} ou 3^{ème} ligne après la corticothérapie et les anti-TNF. Elle souhaite connaître la place du Stélara® en RTU par rapport au védolizumab qui a obtenu son AMM européenne fin 2014.

Nathalie DUMARCET précise que le Stélara® est proposé chez les patients en échec de védolizumab, qui a un autre mécanisme d'action que les anti-TNF. Le certolizumab ne dispose pas d'une AMM en France mais a été utilisé dans l'étude canadienne. La RTU vise à proposer le Stélara® aux patients en échec de tout traitement disposant d'une AMM en France.

Claire GUY demande des précisions sur les deux cas de maladie de Hodgkin survenus dans le cadre du traitement.

Nathalie DUMARCET explique qu'ils sont liés au risque de tumeur.

Michel BIOUS rappelle que le produit étant utilisé après d'autres traitements, il est difficile de faire la part des choses.

Albert TRINH-DUC demande si l'avis de la Commission peut distinguer l'indication, à laquelle il est favorable, du schéma posologique. Il estime que le traitement est efficace, mais pas dans les conditions proposées.

Cette demande est acceptée.

La Commission, après en avoir délibéré, est favorable à l'unanimité à la mise en place d'une Recommandation temporaire d'utilisation (RTU) pour la spécialité Stelara® (ustékinumab) 45 et 90 mg solution injectable en seringue pré-remplie, dans le « Traitement de la maladie de Crohn active modérée à sévère, chez les adultes en échec à au moins 2 anti-TNF- α et au védolizumab, ou qui sont intolérants, ou qui ont une contre-indication à ces traitements ».

Pour : Nicolas ALBIN, Gwenaëlle ALLAIN-VEYRAC, Michel BIOUS, Jean-Benoît CHENIQUE, Christophe DUGUET, Claire GUY, Pierre-Yves HATRON, Hélène POLLARD, Martine TEBACHER-ALT, Stéphane TELLEZ, Albert TRINH-DUC

Albert TRINH-DUC note que le GETAID (société française de gastroentérologie) est à l'origine de la demande et demande la position du laboratoire.

Nathalie DUMARCET répond qu'il n'est pas très favorable à cette demande de RTU. Il demandera l'AMM avec la forme IV : la dose d'induction en sous-cutané ne lui convient pas.

Un évaluateur de l'ANSM ajoute que l'Association française de gastro-entérologie et l'association François Aupetit (AFA) ont également demandé la RTU.

Nicolas ALBIN confirme qu'il y a un problème de dose.

Albert TRINH-DUC suppose que le laboratoire ne veut pas discréditer son produit avec une posologie incertaine.

Nathalie DUMARCET explique que la filiale française accepte de donner accès à ce médicament aux patients. La forme injectable en IV n'étant pas disponible en France, les gastroentérologues l'utilisent telle quelle.

Caroline SEMAILLE indique que l'inclusion dans l'essai clinique avec la voie IV est terminée. La voie IV ne sera pas disponible immédiatement et elle rappelle que les patients sont en dernière ligne de traitement.

Michel BIOUS ajoute que le protocole thérapeutique pourra être modifié en fonction des données acquises.

Un évaluateur de l'ANSM estime qu'il pourrait être envisagé de proposer au laboratoire de mettre à disposition la forme IV de son produit pour l'induction du traitement de nième ligne de la maladie de Crohn dans le cadre d'une ATU de cohorte. Cette solution est préférable à celle de rester jusqu'à l'enregistrement dans le cadre d'une RTU avec une forme et une posologie inadaptées.

Christophe DUGUET estime que rien n'empêche de demander une RTU en attendant. Pour les patients en échec de tous les traitements, en attendant qu'un traitement plus adapté soit disponible, il est nécessaire de cadrer les prescriptions déjà existantes.

Un évaluateur de l'ANSM propose donc une RTU permettant d'encadrer l'usage hors AMM actuel et, dès la mise à disposition de la forme IV du Stélara®, de demander une ATU de cohorte jusqu'à l'AMM. La mise à disposition de cette forme IV ne devrait pas être trop lointaine.

Michel BIOUS insiste sur le fait que la qualité de vie, personnelle, sociale et professionnelle, de ces patients est très dégradée et que leur seule issue est la chirurgie.

Albert TRINH répète que rien ne prouve que le traitement soit efficace à cette posologie.

Cécile DELVAL rappelle qu'il est nécessaire d'encadrer une utilisation déjà bien établie, sachant que le risque lié au traitement n'est pas anodin. Elle rappelle que le laboratoire est responsable de l'usage hors AMM de sa spécialité. S'il est insatisfait par cette RTU, à lui de mettre rapidement à disposition la forme injectable IV.

Martine TEBACHER-ALT suggère de comparer les données cinétiques de la voie IV avec celles de la voie sous-cutanée. Si les caractéristiques PK ne sont pas très différentes entre les 2 voies, cela peut être un élément de discussion supplémentaire.

Michel BIOUS estime que la corrélation n'existe pas forcément. Sur une biothérapie, il ne voit pas l'intérêt de cette comparaison.

Nathalie DUMARCET rappelle que ce produit fonctionne chez certains patients répondeurs, qui sont en rémission.

Cécile DELVAL considère que l'entrée de ces patients dans une RTU sera informative, d'autant qu'un bilan très précoce est réalisé pour vérifier si le patient est ou non répondeur. Il pourrait y avoir une perte de chance à ne pas les faire bénéficier du dispositif.

Michel BIOUS met au vote la deuxième proposition.

La Commission, après en avoir délibéré, est favorable par 8 voix pour et 3 abstentions, aux modalités de prescription de Stelara® (ustékinumab) 45 et 90 mg solution injectable en seringue pré-remplie, dans le cadre de la RTU dans le Traitement de la maladie de Crohn active modérée à sévère, chez les adultes en échec à au moins 2 anti-TNF- α et au védoluzimab, ou qui sont intolérants, ou qui ont une contre-indication à ces traitements suivantes :

- *Posologie :*
 - *90 mg administrés en injection sous-cutanée (forme IV non disponible)*
 - *à S0, S4 puis toutes les 8 semaines.*
- *Contre-indications :*
 - *Hypersensibilité*
 - *Infection active cliniquement importante*
- *CPD : PIH réservée aux spécialistes en médecine interne et gastro-entérologie.*
- *Arrêt du traitement : aucune réponse à 3 mois.*

Pour : Gwenaëlle ALLAIN-VEYRAC, Michel BIOUS, Jean-Benoît CHENIQUE, Christophe DUGUET, Claire GUY, Pierre-Yves HATRON, Hélène POLLARD, Martine TEBACHER-ALT
Abstentions : Nicolas ALBIN, Stéphane TELLEZ, Albert TRINH-DUC

La séance est levée à 17 heures 10.

La prochaine séance est prévue le 5 mars 2015

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

Willy ROZENBAUM