

Secrétariat des Commissions

**Commission évaluation initiale du
rapport entre les bénéfices et les
risques des produits de santé N°11**

10 juillet 2014

Compte-rendu de la réunion du 15 mai 2014

Approuvé en séance le 10 juillet 2014

Erratum : un paragraphe a été modifié p.12 dans la partie sur l'ATUc Masican (masitinib).

PARTICIPANTS

Membres de la Commission :

Nicolas ALBIN
Gwenaëlle ALLAIN-VEYRAC
Michel BIOUS
Jean-Benoît CHENIQUE
Christophe DUGUET
Pierre-Yves HATRON
Willy ROZENBAUM
Martine TEBACHER ALT
Albert TRINH-DUC

Excusés :

Isabelle DEBRIX
Christian FLAISSIER
Claire GUY
Hélène POLLARD
Stéphane TELLEZ

Directeur général de l'ANSM ou son représentant :

Cécile DELVAL, Directrice de l'évaluation

Participants de l'ANSM :

Chantal BELORGEY, Direction des médicaments en oncologie, hématologie, immunologie et néphrologie
Cécile DOP, Direction des médicaments anti-infectieux, en hépato-gastroentérologie, en dermatologie et des maladies métaboliques rares
Nathalie DUMARCET, Direction des médicaments anti-infectieux, en hépato-gastroentérologie, en dermatologie et des maladies métaboliques rares
Sara HENRY, Direction des médicaments anti-infectieux, en hépato-gastroentérologie, en dermatologie et des maladies métaboliques rares
Annie LORENCE, Direction de l'Evaluation
Françoise MANCEL, Direction de l'Evaluation
Marc MARTIN, Direction des médicaments en oncologie, hématologie, immunologie et néphrologie

Florent PERIN DUREAU, Direction des médicaments en neurologie, psychiatrie, antalgie, rhumatologie, pneumologie, ORL, ophtalmologie, stupéfiants
Nathalie RICHARD, Direction des médicaments en neurologie, psychiatrie, antalgie, rhumatologie, pneumologie, ORL, ophtalmologie, stupéfiants
Alan SANH, Direction de l'Evaluation
Vincent GAZIN, Direction des médicaments en oncologie, hématologie, immunologie et néphrologie
Pierre DEMOLIS, Direction de l'Evaluation
Gaëlle GUYADER, Direction des médicaments anti-infectieux, en hépato-gastroentérologie, en dermatologie et des maladies métaboliques rares
Alexandre MOREAU, Direction des médicaments en oncologie, hématologie, immunologie et néphrologie
Pierre MUTUON, Direction des médicaments en oncologie, hématologie, immunologie et néphrologie
Emilie OUDET, Direction des affaires juridiques et réglementaires
Sylvain GEHO, Direction des médicaments en neurologie, psychiatrie, antalgie, rhumatologie, pneumologie, ORL, ophtalmologie, stupéfiants
Carole LE SAULNIER, Direction des affaires juridiques et réglementaires
Laurent FLEURY, Direction de la stratégie et des affaires internationales
Philippe VELLA, Direction des médicaments génériques, homéopathiques, à base de plantes et des préparations.

Autres participants :

Laurent GUY, Directeur administratif AB Science
Alain MOUSSY, CEO AB Science

Secrétariat de la Commission :

David MORELLE
Magali RODDE
Corinne CHARDAVOINE
Patricia ESTRELLA
Hédia MIZOURI

Ordre du jour

| | | |
|-------------|--|-----------|
| 1. | Approbation du compte-rendu de la commission du 10 avril 2014 | 4 |
| 2. | Retour d'informations des dossiers examinés par le CHMP lors de la réunion d'avril 2014 | 4 |
| 3. | ATUc Masican (masitinib) – Audition du laboratoire AB Science : | 7 |
| 4. | Dossiers thématiques | 12 |
| 4.1. | Demandes d'autorisation temporaire d'utilisation de cohorte (ATUc) | 12 |
| 4.1.1. | Refero (rifaximine) | 12 |
| 4.1.2. | Erwinase® (L-asparaginase d'Erwinia) | 14 |
| 4.1.3. | Graspa® (L-asparaginase) | 17 |
| 4.1.4. | Sofosbuvir/Ledipasvir, association fixe | 17 |
| 5. | Utilisation des anti-VEGF dans le traitement local de la DMLA (information) | 18 |

La séance est ouverte à 13 heures 05 sous la Présidence de Willy ROZENBAUM.

1. Approbation du compte-rendu de la commission du 10 avril 2014

Willy ROZENBAUM invite la Commission à faire part d'éventuelles modifications sur le compte rendu de la réunion du 10 avril 2014.

En l'absence de remarques, le procès-verbal de la réunion de la Commission d'évaluation initiale du rapport bénéfice/risque des produits de santé du 10 avril 2014 est approuvé à l'unanimité des votants.

Albert TRINH-DUC souhaiterait qu'une information soit fournie sur les RTU économiques et la modification de la réglementation du fonctionnement des RTU. Il demande si ces évolutions impacteront le travail de la Commission.

David MORELLE indique qu'un point y sera consacré en fin de séance.

2. Retour d'informations des dossiers examinés par le CHMP lors de la réunion d'avril 2014

Le dossier est présenté par Pierre Demolis.

Recommandation d'AMM

Le Mekinist® (trametinib) est indiqué dans les mélanomes mutés BRAF V 600. Cette mutation est susceptible d'être traitée par les BRAF inhibiteurs. Le système MEK est également impliqué dans la genèse tumorale : son activation est présente d'emblée et représente fréquemment un mécanisme d'échappement au traitement avec les BRAF inhibiteurs. Les bons résultats obtenus avec les BRAF inhibiteurs étant transitoires, il a été émis l'idée qu'une double action impliquant BRAF et MEK jugulerait les résistances. Le principal point soulevé dans ce dossier consiste à déterminer dans quel ordre les administrer, successivement ou conjointement. Un essai clinique a démontré l'efficacité du MEK en monothérapie contre placebo. Toutefois, l'administration d'un MEK inhibiteur en première ligne n'est pas forcément souhaitée. En effet, en comparaison inter-essais, les BRAF inhibiteurs sont plus efficaces. Dans cet essai clinique, la combinaison BRAF + MEK n'a pas démontré un énorme intérêt. Le CHMP a accordé une AMM au seul regard de la supériorité démontrée par rapport au placebo. Le MEK inhibiteur sera probablement utilisé en dehors de son AMM actuelle, et les essais cliniques permettant de déterminer la meilleure stratégie d'administration seront davantage entre les mains des institutionnels qu'entre celles des laboratoires.

Recommandations d'extensions d'indication

- *Nexavar*

Le Nexavar® (sorafenib) est indiqué dans le carcinome hépatocellulaire. Cette demande concerne une extension d'indication dans le traitement de cancer différencié de la thyroïde progressif, localement avancé ou métastatique. Les résultats en PFS *versus* placebo sont statistiquement significatifs mais démontrent un impact négatif sur la qualité de vie. Cette maladie évolue assez lentement, donne lieu à des symptômes désagréables et encombrants. Il ne semble pas intéressant de retarder la progression en donnant au patient des symptômes pires que ceux de sa maladie. La décision du CHMP a donc été de réserver l'indication aux personnes dont la maladie est rapidement progressive et/ou symptomatique.

- *Gilenya*

Gilenya® (fingolimod) est un puissant immunosuppresseur disponible par voie orale et utilisé dans le traitement de la SEP, qui peut poser des problèmes de tolérance cardiovasculaire. Sa puissance fait s'interroger sur son positionnement dans les lignes de traitement. Le CHMP avait décidé de l'autoriser chez les patients dont la maladie progresse malgré un traitement DMT (*disease modifying therapy*) et le laboratoire a demandé une harmonisation de l'indication sur le modèle des traitements de seconde ligne utilisés dans le diabète et la SEP. Ainsi, le CHMP a décidé de préciser l'indication en l'autorisant chez les patients dont la

maladie progresse malgré *au moins* un traitement DMT, ce qui permet de l'utiliser en seconde ou en troisième ligne de traitement.

- *Invega*

La demande concernait une extension d'indication de cette palipéridone dans la schizophrénie afin de l'autoriser chez des adolescents de plus de 12 ans (au lieu de 15 ans). Le CHMP a rendu un avis favorable, basant son avis sur des essais cliniques convaincants.

- *Pradaxa*

Ce traitement est indiqué dans la prévention primaire et secondaire des thromboses veineuses récurrentes et de l'embolie pulmonaire chez l'adulte. Dans les essais de prévention secondaire, le Pradaxa® donnait des résultats équivalents aux AVK mais davantage de saignements. Le CHMP a relevé des défauts dans la conduite des essais comparateurs et une faiblesse de la démonstration. Toutefois, le regroupement des essais de prévention primaire et secondaire donne des arguments concordants permettant d'accepter cette indication, avec un RCP très précis et notamment une mise en garde contre les effets indésirables de type saignements. Des développements d'antidote en cas de surdosage sont en cours.

- *Prolia*

Le denosumab, un immunosuppresseur sélectif, est indiqué dans différentes pathologies, notamment l'ostéoporose féminine. Son extension a été demandée pour le traitement de l'ostéoporose chez l'homme à risque élevé de fracture. Le CHMP, tout en étant conscient qu'il ne se situait pas sur le même niveau de preuve que les résultats obtenus chez les femmes, a accepté cette extension.

- *Gardasil*

Ce vaccin est indiqué contre les genotypes 6, 11, 16 et 18 du papillomavirus humain, avec une AMM « *prévention des lésions génitales externes et notamment des condylomes et des lésions précancéreuses du cancer de l'utérus* ». Ce vaccin, proposé aux jeunes filles, diminue la quantité de lésions précancéreuses et la persistance de l'infection, mais n'a pas encore démontré son efficacité dans la prévention des cancers du col de l'utérus, ce qui ne pourra être vérifié que dans une quinzaine d'années. Le CHMP ne l'a pas contre-indiqué chez l'homme et a souligné l'existence de données d'immunogénicité chez l'homme, en laissant la liberté aux différents pays de vacciner les jeunes garçons. Voici trois ans, le laboratoire a demandé une extension d'indication chez l'homme d'après une étude de prévention des condylomes chez les hommes. Il a présenté une étude de prévention du cancer du canal anal dépendant d'HPV dans une population exposée, avec une démonstration du même niveau que celle du cancer cervical féminin. Le CHMP a rendu un avis défavorable à cette indication, en raison d'un bénéfice absolu très limité. Le laboratoire a de nouveau présenté une demande mieux étayée, avec des données de sécurité plus solides. Le bénéfice absolu est limité mais avec un risque très faible. La demande consiste à ajouter un mot à une indication acceptée par ailleurs et il ne s'agit donc pas d'une extension d'indication aux patients de sexe masculin puisque ceux-ci étaient déjà concernés par la prévention des condylomes. Le bénéfice absolu limité ne devrait probablement pas amener à changer les politiques vaccinales en cours.

Arbitrages

- *Auto-injecteurs d'adrénaline*

Cet arbitrage a concerné l'harmonisation de la longueur des aiguilles pour l'injection en intramusculaire. La taille trop courte de certaines aiguilles a pu amener certains patients à s'injecter en sous-cutané plutôt qu'en intramusculaire, ce qui a augmenté le délai d'action et entraîné des accidents.

- *Caustinerf arsenical*

Le CHMP a recommandé la suspension des AMM de cette pâte dentaire à base d'arsenic pour des raisons de sécurité d'emploi - risque de génotoxicité / nécrose cellulaire dans les tissus entourant les dents et d'ostéonécrose – et du fait de l'existence d'alternatives.

Nicolas ALBIN s'enquiert des éventuelles orientations quant à la meilleure stratégie retenue concernant le Mekinist®.

Pierre DEMOLIS confirme la difficulté de la démarche. Si l'efficacité des BRAF inhibiteur semble meilleure, Mekinist® sera peu utilisé dans l'indication de l'AMM et le sera dans d'autres indications, sans preuve convaincante. Des essais sont nécessaires pour déterminer le meilleur cadencement des traitements et comprendre la progression sous BRAF inhibiteurs (mécanismes de résistance...).

Nicolas ALBIN suppose que l'extension d'indication du Gardasil® concerne également les femmes.

Pierre DEMOLIS le confirme.

Martine TEBACHER ALT souligne que l'indication du Gardasil® chez l'homme pour la prévention du cancer du canal anal existe aux Etats-Unis et mentionne une étude danoise menée dans une population de femmes jeunes vaccinées avec une réduction de risque de lésion pré-cancéreuse du col de l'utérus.

Pierre DEMOLIS confirme que l'indication pour la prévention du cancer du canal anal est autorisée depuis 3 ans aux Etats-Unis. Il cite un article sur des extrapolations de vaccination de jeunes filles sur 80 % d'une classe d'âge et une projection du nombre de cancers du col évités. Cette démarche est complexe, d'autant plus qu'il existe des moyens de dépistage du cancer du col (frottis) permettant d'en limiter les conséquences. Le RCP de Gardasil® conseille de poursuivre les frottis.

Dans la mesure où la vaccination par Gardasil® est recommandée dans certaines populations d'hommes aux Etats-Unis, Willy ROZENBAUM indique que certaines associations de patients revendiquent sa mise à disposition pour les hommes, même si cela est déjà possible.

Pierre DEMOLIS confirme que le RCP mentionnait déjà les condylomes, y compris chez l'homme.

Albert TRINH-DUC demande si, tout comme chez les jeunes filles, la vaccination est préconisée avant les premiers rapports sexuels chez les jeunes hommes, dans un souci d'efficacité.

Willy ROZENBAUM indique que le déterminisme de l'affinité sexuelle n'intervient pas obligatoirement au même âge chez les hommes qui auront des relations avec des femmes. L'intérêt du vaccin dans la population hétérosexuelle masculine concerne le cancer anal. Le cancer pénien dû aux papillomavirus est peu fréquent.

Nicolas ALBIN demande si d'autres pays que la France sont concernés par la difficulté de pénétration de cette vaccination. L'opinion publique s'inquiète de la date d'arrivée des « vaccins contre le cancer », alors que ces vaccins sont déjà présents.

Willy ROZENBAUM estime qu'il sera très difficile de déterminer l'impact réel de cette vaccination contre les cancers et l'impact de la surveillance des populations exposées. Chez les hommes, les maladies précancéreuses (maladie de Bowen) sont plus nombreuses au niveau anal. Dans la mesure où les populations exposées aux papillomavirus sont bien surveillées, les interventions se font essentiellement au niveau précancéreux et les cancers n'apparaissent pas forcément.

Pierre DEMOLIS distingue l'impact du vaccin sur l'incidence des cancers, de son impact sur la morbidité des cancers et de son impact sur la mortalité liée au cancer.

Willy ROZENBAUM souligne également l'évolution rapide des thérapies du cancer du canal.

Nicolas ALBIN estime qu'il est nécessaire d'être pragmatique : le vaccin diminue *a priori* l'incidence des lésions précancéreuses qui peuvent être à l'origine de cancers. Il considère que Gardasil® est un vaccin contre le cancer. Mais pour être efficace, il faut que la population se fasse vacciner.

Willy ROZENBAUM estime que la question est de connaître le nombre de personnes qu'il faut vacciner pour éviter un cas de cancer.

Cécile DELVAL rappelle que Gardasil® est remboursé dans l'indication actuelle.

Jean-Benoît CHENIQUE confirme qu'il est remboursé, mais très onéreux. Quelques prescriptions de Gardasil® ruinent 6 mois d'efforts de prescription de médicaments génériques pour un médecin généraliste. Ce vaccin contre le cancer n'a pas encore fait la preuve de son efficacité.

3. ATUc Masican (masitinib) – Audition du laboratoire AB Science

Willy ROZENBAUM rappelle que la Commission avait examiné en janvier 2014 la demande d'ATUc du masitinib dans le traitement en 3^{ème} ligne des tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST) et avait considéré que les données fournies ne permettaient pas d'accorder une ATUc à ce produit dans l'indication revendiquée (vote à dix voix contre et une abstention). Le laboratoire AB Science a demandé à être auditionné par la Commission pour lui apporter des éléments supplémentaires.

Le dossier est présenté par Chantal Bélorgey et Vincent Gazin.

David MORELLE rappelle que le quorum est réuni. Il annonce qu'aucun conflit d'intérêt n'a été identifié sur ce dossier et que les personnes qui vont être auditionnées sont des représentants du laboratoire AB Science.

Vincent GAZIN rappelle que le laboratoire AB Science a déposé une demande d'AMM pour le masitinib utilisé en 2^{ème} ligne du GIST en juillet 2012, sous le nom Masican®, pour laquelle le CHMP a rendu un avis défavorable en novembre 2013. Suite à une procédure d'appel du laboratoire AB Science, le CHMP a confirmé son avis défavorable le 20 mars 2014, après avoir pris l'avis du groupe SAG-O de l'EMA (Scientific advisory group on oncology)

Il s'agit ici de la demande d'ATUc déposée par le laboratoire pour le masitinib pour le traitement de 3^e ligne des tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST). Le groupe de travail des médicaments utilisés en oncologie et hématologie (GTOH) de l'ANSM a examiné la demande d'ATUc et a émis un avis défavorable le 20 décembre 2013. Le dossier a ensuite été présenté le 30 janvier 2014 à la Commission, qui a également émis un avis défavorable. Les données qui supportent cette demande reposaient sur une étude de phase 2 menée sur 44 patients, dont 23 traités par masitinib, avec la PFS comme principal critère d'évaluation.

Chantal BELORGEY rappelle que le GIST est une maladie rare, avec 800 à 900 nouveaux patients par an. Deux traitements sont disponibles aujourd'hui, le Glivec® (AMM en 1^{ère} ligne) et le Sutent® (AMM en 2^{ème} ligne). La demande d'AMM déposée pour Masican® est en 2^{ème} ligne, alors que l'ATUc est demandée en 3^{ème} ligne, après Glivec et Sutent. Le dossier d'AMM repose sur une étude de phase 2, exploratoire, en 2^{ème} ligne, dans laquelle le laboratoire a comparé Sutent® et Masican®. Il n'existe aujourd'hui aucun essai clinique antérieur ou en cours en 3^{ème} ligne. La robustesse des données de cette étude exploratoire est discutée d'une part en raison de son objectif principal qui n'était pas de comparer les deux produits mais d'explorer si le Masican® avait une éventuelle activité sur le GIST et d'autre part du faible effectif de la population testée (une vingtaine de patients par groupe). Par ailleurs, aucune différence sur le critère principal d'évaluation, la survie sans progression ou PFS, n'a été relevé entre les deux groupes. En revanche, on note une différence sur la survie globale, un des critères secondaires de l'étude et sur laquelle se base la demande d'AMM et d'ATUc. Les autres critères d'évaluation ne sont pas significatifs. On peut également discuter la multiplicité des analyses statistiques en cours d'étude qui n'étaient pas spécifiées dans le protocole.

Michel BLOUR note que l'AMM et l'ATUc ont été demandées dans le cadre d'une maladie orpheline. Il ajoute qu'une analyse statistique sur 23 cas n'est pas acceptable. Avec cet effectif, il faut faire du cas par cas.

Vincent GAZIN ajoute que deux essais sont actuellement ouverts avec masitinib, deux études de phase 3, l'une en 2^{ème} ligne, l'autre en 1^{ère} ligne, avec un effectif de 210 à 220 personnes. Actuellement, 2 centres investigateurs français sont impliqués dans l'étude de 2^{ème} ligne et 27 centres dans l'étude de 1^{ère} ligne.

Chantal BELORGEY indique que d'autres essais cliniques sont en cours en France, y compris en 3^{ème} ligne avec d'autres produits. Une demande d'extension d'indication d'AMM a été déposée pour un autre TKI, en 3^{ème} ligne, actuellement en cours d'évaluation au niveau européen.

Albert TRINH-DUC demande si cela revient à dire que le laboratoire éprouve des difficultés à positionner son produit vis-à-vis de l'arsenal thérapeutique disponible aujourd'hui, dans la mesure où il réalise des études en 1^{ère}, 2^{ème} et 3^{ème} lignes.

Chantal BELORGEY rappelle que le laboratoire ne mène aucune étude en 3^{ème} ligne : ses études en cours concernent la 1^{ère} et la 2^{ème} ligne mais des études de 3^{ème} ligne sont en cours avec d'autres produits.

Albert TRINH-DUC s'étonne que le laboratoire se présente avec une étude exploratoire alors que ses études randomisées contrôlées en cours lui apporteront un niveau de preuves supérieur. Il ne saisit pas la stratégie du laboratoire, d'autant plus que ces démarches doivent représenter un certain coût.

Nicolas ALBIN estime qu'il est intéressant d'écouter l'industriel, ce qui ne signifie pas nécessairement que la position de la Commission changera.

Pierre DEMOLIS précise que le laboratoire est très attentif aux termes employés.

Il rappelle que le développement a été normal mais la demande d'AMM ne l'est pas. Le laboratoire a réalisé une étude de phase 2 pour vérifier que le produit présente une quelconque activité dans le GIST, sur un nombre limité de patients et avec un critère principal de jugement visant à établir l'activité, à savoir la survie sans progression (PFS). Dans ce genre d'essai, l'activité est mesurée pour examiner s'il est intéressant de poursuivre sur une phase 3 et, le cas échéant, de déterminer comment construire l'essai de phase 3. Le laboratoire a introduit le sunitinib en tant que comparateur, avec le même critère principal de jugement, afin d'évaluer les poids respectifs des deux médicaments. L'essai de phase 2 avait donc comme hypothèse principale de mesurer la PFS sans comparaison sous masitinib et des objectifs secondaires exploratoires de comparaison de la PFS avec sunitinib de la PFS, ainsi que d'autres critères secondaires de jugement (taux de réponse, durée des réponses et survie globale). Dans cet essai, la PFS a passé la limite de ce qui qualifiait le masitinib pour prendre la décision de poursuivre en phase 3. Le comparateur a affiché une PFS du même niveau que celle du masitinib et rien n'est sorti en faveur du masitinib comparé au sunitinib sur les critères secondaires de jugement, sauf la survie globale qui sort avec un niveau statistique élevé.

Au lieu de se limiter à construire un essai et générer des hypothèses, le laboratoire a décidé de déposer une demande d'AMM, en argumentant que la survie globale était l'évènement attendu et le seul critère qui devait sortir, compte tenu de son mécanisme d'action. L'analyse de la survie globale aurait dû être bien planifiée. Il est possible de prendre une décision sur des critères secondaires, mais en fixant des règles précises : le critère secondaire n'est analysé que si le critère primaire sort, en tenant compte de la multiplicité des hypothèses statistiques avec des règles de calcul décrites par avance, ce qui n'a pas été le cas dans cette étude. L'absence de planification *a priori* du partage des risques statistiques ne permet pas d'établir que l'analyse de survie présentée était censée aboutir dès le départ à établir le bénéfice de masitinib de façon probante. Le CHMP a considéré que l'avantage de la survie globale était un avantage de rencontre et qu'il devait être confirmé par une étude confirmatoire, que le laboratoire est en train de mener.

Willy ROZENBAUM estime que la principale objection repose sur le fait que l'ATU est proposée en 3^{ème} intention alors que les données concernent la 2^{ème} ligne. Pourquoi étendre d'éventuels bénéfices dans des circonstances très différentes ?

Les représentants du laboratoire AB Science, Alain Moussy, CEO et Laurent Guy, Directeur administratif, rejoignent la séance à 13 heures 50.

Alain MOUSSY remercie la Commission d'avoir accepté de laisser aux représentants d'AB Science la possibilité de présenter le dossier Masican®. Lors du visionnage du film de la commission du 30 janvier 2014, disponible sur internet, ils ont en effet relevé quelques erreurs lors de la présentation de leur produit, qui peuvent fausser l'évaluation du rapport bénéfice/risque.

Tout d'abord, l'évaluateur a indiqué qu'aucune différence de survie n'avait été relevée dans l'étude déposée à l'EMA en vue d'un enregistrement accéléré du masitinib dans le traitement du GIST, avec une médiane de survie de 14 mois pour le masitinib et de 15 mois pour le sunitinib. En réalité, l'étude fait apparaître une médiane de survie de 30 mois pour le masitinib et de 17 mois pour le sunitinib, avec une différence statistiquement significative, ce qui explique le dépôt d'un dossier d'enregistrement accéléré auprès de l'EMA.

Ensuite, selon lui, l'évaluateur a indiqué qu'en termes de sécurité, sont apparus au cours des nombreux essais cliniques des atteintes cutanées sévères du type syndrome de Lyell, que l'on ne retrouve pas avec les autres produits. Alain Moussy précise que si une toxicité cutanée grave a bien été relevée, il ne s'agit pas du syndrome de Lyell. Selon lui, deux cas de Stevens-Johnson ont été reportés en oncologie à des doses plus fortes et avec des traitements concomitants. La toxicité cutanée sévère est rapportée avec d'autres inhibiteurs de tyrosine kinase (TK), en particulier le sunitinib qui peut entraîner des syndromes de Lyell.

Michel BLOUR demande s'il différencie Stevens-Johnson et Lyell en termes de pronostic, de gravité et de décès.

Alain MOUSSY confirme que les publications établissent clairement un continuum entre les érythèmes polymorphes, le syndrome de Stevens-Johnson et le syndrome de Lyell.

Une fois ces corrections apportées, il propose de revenir à la présentation du dossier de demande d'ATUc du masitinib dans la prise en charge du GIST. Le masitinib est destiné à traiter les patients atteints de GIST en 3^{ème} ligne de traitement alors qu'il n'existe aucun médicament indiqué en 3^{ème} ligne en France. La maladie est mortelle avec une médiane de survie de moins de 12 mois en 3^{ème} ligne et au-delà. En 3^e ligne, elle concerne environ 200 patients en France. Le produit possède un statut de médicament orphelin en Europe et aux Etats-Unis. L'article de loi sur les ATU de cohorte précise que l'efficacité du produit doit être fortement présumée. AB Science considère que c'est le cas et s'appuie pour cela sur son étude de 2^{ème} ligne, qui n'est pas l'indication demandée en ATUc. Néanmoins, cette étude démontre une augmentation de survie de 12 mois avec le masitinib. Même si elle ne permet pas d'affirmer avec certitude que le produit est efficace en 3^{ème} ligne, son efficacité probable à ce stade est, selon lui, fortement présumée. Le laboratoire reçoit à ce stade des demandes pour ce produit provenant de médecins et de patients du monde.

La sécurité doit également être fortement présumée. Dans la phase 2, il relève une amélioration significative des principaux points de sécurité par rapport au sunitinib et un profil de tolérance très favorable du produit en oncologie et dans le GIST. La base des données de sécurité de la firme, qui comprend plus de 1 500 patients a permis de déceler les événements indésirables rares. Par ailleurs, deux études de phase 3 sont en cours dans le GIST en première et deuxième ligne.

Plusieurs pays européens et internationaux ont accordé une ATU pour le masitinib. La France a refusé d'accorder ces ATU.

Albert TRINH-DUC précise qu'elle n'a été demandée que deux fois par les prescripteurs français.

Alain MOUSSY le confirme, mais rappelle qu'il s'agit d'une maladie rare et que ce nombre de demandes est conforme à celui des autres pays européens.

Il précise que, concernant les données d'efficacité, les données de la phase 2 distinguent le cut-off officiel utilisé dans la présentation de l'étude à l'EMA avec une valeur de $p < 5\%$ et des courbes en faveur du masitinib, et le cut-off présentant des données plus matures (décembre 2012 *versus* décembre 2011) avec des médianes atteintes et une survie de 30 mois *versus* 17 mois, avec un avantage de 12 mois de survie du masitinib. Dans le cut-off à mars 2014, l'avantage en survie à deux ans est maintenu pour le masitinib, avec 65 % de survie *versus* 38 % pour le sunitinib et 41 % *versus* 27 % à trois ans. Selon lui, on peut désormais affirmer que le bénéfice en termes de survie est bien maintenu pour le masitinib.

Concernant la PFS, les études ne mettent pas en évidence d'avantage statistiquement significatif en faveur du masitinib.

Monsieur MOUSSY explique le fait que la survie augmente alors que la PFS ne l'est pas, par le mécanisme d'action du masitinib. Outre le fait qu'il s'agit d'un inhibiteur de TK, il a la particularité d'être un immunomodulateur qui cible le mastocyte, les cellules MK et le macrophage. AB Science possède la preuve chez l'animal que le masitinib fonctionne à travers le macrophage, qu'il polarise selon un effet antitumoral, ce qui donne un avantage en survie et non en PFS.

Monsieur MOUSSY précise que l'étude a été un succès sur son analyse primaire, qui ne consistait pas à comparer les PFS avec le sunitinib mais à montrer que la PFS était supérieure à un *cut* de 3 mois (3,7 mois). L'analyse secondaire était ensuite comparative et visait à examiner OS et PFS. L'étude, même si elle repose sur un petit échantillon de 44 patients, a selon lui rencontré le succès à la fois sur ses analyses primaires et secondaires, ce qui a amené AB Science à la présenter à l'EMA pour un enregistrement accéléré.

En termes de données de sécurité, Mr Moussy estime que l'EMA a conclu que les effets indésirables du masitinib étaient bien caractérisés et classiques pour un inhibiteur de TK et que le profil de sécurité ne posait pas de souci immédiat. Pour lui, la comparaison *versus* sunitinib est favorable dans cet essai, notamment sur les effets indésirables sévères ou conduisant à des arrêts de traitement voire des décès, notamment pour ce qui concerne les effets indésirables vasculaires, thrombocytopenies, syndromes pieds-mains.

Le constat est le même pour la qualité de vie. Le *time until definitive deterioration* présente également un avantage pour le masitinib. Par ailleurs, l'asthénie, un des problèmes majeurs posés par le sunitinib et qui touche 33 % des patients, est statistiquement améliorée par le masitinib avec lequel elle ne touche que 10 % des patients.

Si l'on revient aux critères d'attribution d'une ATUc, ces résultats permettent de présumer de l'efficacité dans les lignes de traitement proposées, au vu des autres lignes de traitement. A ce jour, il n'existe pas d'autre traitement dans la ligne proposée, hormis le placebo ou des produits en cours de développement clinique. Les données permettent également de penser que le profil de sécurité du masitinib est bon.

Michel BOUR note qu'AB Science ne considère que les effets indésirables concentration-dépendants ou doses-dépendants, et qu'il a pris en compte les effets indésirables « tout venants », sans distinguer de sous-classes selon leur gravité et leur imputabilité évalués par l'investigateur, or ce sont ces effets indésirables qui peuvent être intéressants.

Alain MOUSSY explique que les effets indésirables « *suspected* » ou « *non assessable* » ont bien été pris en compte. Les données présentées sont résumées, les résultats qui confirment la supériorité du masitinib sur le sunitinib peuvent être adressés à la Commission. Enfin, on relève une forme de dose dépendance sur les principaux effets indésirables.

Ce produit possédant des propriétés immuno-modulatrices, Michel BOUR considère qu'il est possible d'envisager des effets autres que dose ou concentration-dépendants. La pharmacovigilance s'intéresse davantage aux effets indésirables rares et graves qu'aux effets indésirables les plus fréquents.

Alain MOUSSY confirme cette possibilité. Le profil de sécurité du produit montre que les effets indésirables les plus fréquents augmentent avec la dose. Le panel de 1 500 patients permet de montrer que les effets indésirables rares augmentent avec la dose.

Willy ROZENBAUM regrette que le laboratoire n'ait pas présenté de données sur l'ensemble des effets indésirables déclarés sur les 1 500 patients traités. Il est difficile de réaliser une évaluation raisonnable des effets indésirables sur une vingtaine de patients.

Alain MOUSSY propose de transmettre l'ensemble du profil de sécurité du produit sur les 1 500 patients à la suite de la réunion. L'ANSM dispose de toutes les informations relatives au profil de sécurité du produit, qui correspond à celui d'un inhibiteur de TK. Le masitinib semble moins toxique que les autres inhibiteurs de TK. Les effets indésirables rares qui nécessitent une plus grande surveillance sont d'une part la neutropénie sévère, qui survient dans les deux premiers mois et qui est détectée par des prises de sang hebdomadaires et d'autre part la toxicité cutanée sévère, qui est dose-dépendante et présente chez tous les inhibiteurs de TK.

Nicolas ALBIN se dit gêné par le fait que le laboratoire demande une ATUc en 3^{ème} ligne dans le GIST, une indication pour laquelle il n'a pas de données à présenter.

Alain MOUSSY confirme cette problématique, il revient à l'ANSM de prendre la décision. Des données de 2^{ème} ligne et de 1^{ère} ligne (non présentées) démontrent une activité certaine du masitinib dans cette indication du GIST. L'étude sur la 2^e ligne, même si elle concerne 44 patients, amène des résultats « spectaculaires » et très encourageants. La phase 3 est en cours. On ne peut pas conclure sur le comportement du masitinib en 3^{ème} ligne, mais la loi ne demande pas de démontrer l'efficacité mais de « fortement la présumer ». A ce jour, aucune alternative n'existe en 3^{ème} ligne. A ce stade, il est normal que les patients se tournent vers ce qui existe de mieux, en l'occurrence le masitinib tant en termes d'efficacité que de sécurité. Dans cette zone grise, la décision revient à l'ANSM. Les décisions prises par les autres pays plaident en faveur de l'acceptation d'une ATUc en France. Il ne lui semble pas normal que la France soit un des rares pays à avoir refusé les demandes d'ATU. Il considère qu'il y a suffisamment de données dans le traitement du GIST pour que l'ATUc soit justifiée.

Albert TRINH-DUC se fait confirmer par Alain Moussy que la phase 3 en cours correspond bien à l'étude 11-002 qui compare les deux mêmes molécules. Le laboratoire a choisi son critère principal pour démontrer l'efficacité de son produit. Il demande quel est le critère de jugement principal retenu dans l'étude de phase 3 et où en est le recrutement des patients.

Alain MOUSSY répond que le critère principal est bien la survie. A ce jour, un tiers des patients a été recruté dans cette étude de phase 3. S'agissant d'une maladie rare, c'est pour cette raison que le laboratoire avait demandé une procédure accélérée à l'EMA. L'argument central de l'EMA a été que l'augmentation de la survie sans contrôle de la tumeur posait question. AB Science dit avoir apporté les preuves scientifiques que le masitinib fonctionne à travers le recrutement des macrophages et son *switch* de polarisation. Etant donné le refus de l'EMA, l'ATUc apparaît stratégique pour ces patients, qui ne peuvent participer aux études cliniques qu'en 2^{ème} ligne.

Martine TEBACHER ALT demande confirmation que ce médicament a d'abord été développé dans la mastocytose, avec une indication vétérinaire.

Alain MOUSSY confirme que ce principe actif est déjà enregistré chez le chien, dans le traitement d'une tumeur qui présente les mêmes mutations que le GIST. Il a apporté une amélioration significative de la survie dans l'étude canine. Il répond qu'en effet le produit est développé dans plusieurs indications dont la mastocytose.

Willy ROZENBAUM demande pour quelle raison le laboratoire ne réalise pas une étude avec ce traitement en 3^{ème} ligne.

Alain MOUSSY estime qu'AB Science, qui est une PME, ne peut pas travailler sur tous les fronts sachant qu'il travaille déjà sur la 2^{ème} et la 1^{ère} ligne. Il pourrait effectivement envisager de le faire en 3^{ème} ligne. Au vu des données actuelles de 2^{ème} ligne, il lui semble plus pertinent de positionner le masitinib en 2^{ème} voire en 1^{ère} ligne. Des études cliniques ayant été réalisées en 1^{ère} et 2^{ème} ligne, l'ATUc ne se justifie pas dans ces lignes. La situation est bloquée en 3^{ème} ligne et la question de l'ATUc est pertinente.

Willy ROZENBAUM demande si AB Science accepterait de donner son produit à des institutionnels qui souhaiteraient le tester en 3^{ème} ligne.

Alain MOUSSY le confirme.

Willy ROZENBAUM remercie AB Science d'avoir présenté son point de vue.

Alain Moussy et Laurent Guy quittent la séance à 14 heures 30.

Nicolas ALBIN estime que le malade atteint de GIST veut continuer à vivre avec une qualité de vie maintenue. Le calcul entre OS et PFS est artificiel, certaines thérapies ciblées améliorant l'un ou l'autre, voire les deux. Il est difficile d'avoir des médicaments qui augmentent l'OS et avec lesquels le patient est peu ou pas répondeur. D'un point de vue pragmatique, la Commission ne dispose pas des données lui permettant de se prononcer sur une ATUc. Il existe des alternatives, avec des médicaments enregistrés en 3^{ème} ligne dans d'autres pays.

Alexandre MOREAU cite une étude du *Lancet* montrant que le régorafénib, un autre TKI, peut être considéré comme une alternative en 3^{ème} ligne. Il montre un résultat de survie sans progression *versus* placebo sans avoir encore de données matures en survie globale. La firme en charge du développement du régorafénib a pu recruter 199 patients en 3^{ème} ligne, ce qui est loin de la vingtaine de patients concernés par l'étude AB Science.

Chantal BELORGEY rappelle que le système d'ATU (autorisation préalable) est français et que le fait d'avoir une utilisation du produit à l'étranger ne signifie pas que les autorités compétentes nationales ont donné une autorisation.

Concernant l'essai en cours, les informations disponibles font état de 33 patients inclus en deux ans sur un potentiel de 222 patients. Le taux d'inclusion est peu élevé. Par ailleurs, AB Science assure disposer de données en 1^{ère} ligne, mais elles n'ont pas été jointes au dossier. Concernant les alternatives, on peut citer des essais cliniques en France en 3^{ème} ligne ainsi que le régorafénib, qui a reçu une AMM depuis février 2013 en 3^{ème} ligne dans le GIST. Le dossier est en cours d'évaluation à l'EMA.

Concernant les effets indésirables, une faible proportion des 1 500 personnes incluses dans leur base est traitée à la dose de 12 mg/kg, dose retenue pour le GIST et dose la plus forte. Par rapport aux autres inhibiteurs de TK, on note des toxicités cutanéomuqueuses graves, une cardiotoxicité, ainsi que des atteintes hématologiques et hépatiques.

Compte-tenu des éléments présentés, Willy ROZENBAUM demande à la Commission si elle souhaite modifier l'avis rendu lors de la commission du 30 janvier 2014. La commission avait rendu un avis défavorable à l'utilisation de Masican (masitinib) dans le cadre d'une Autorisation temporaire d'utilisation (ATU) de cohorte dans le traitement chez l'adulte de tumeur stromale gastro-intestinale (GIST) pour lesquels la maladie a progressé malgré un traitement comprenant au moins l'imatinib et le sunitinib ou sont devenus intolérants et pour lesquels il n'existe pas d'alternative thérapeutique disponible appropriée.

La Commission vote à l'unanimité de ne pas modifier son avis rendu en janvier.

Contre (9 voix) : Nicolas ALBIN, Gwenaëlle ALLAIN-VEYRAC, Michel BLOUR, Jean-Benoît CHENIQUE, Christophe DUGUET, Pierre-Yves HATRON, Willy ROZENBAUM, Martine TEBACHER ALT et Albert TRINH-DUC

Un évaluateur de l'ANSM souhaite préciser qu'aucune étude de cancérogénèse n'a été menée chez l'animal. Les animaux peuvent développer des tumeurs spontanées : il apparaît que le produit est cancérogène dans les deux souches de rongeurs étudiées.

Ce paragraphe est remplacé par le suivant :

Un évaluateur de l'ANSM souhaite préciser que dans le cadre du développement d'un produit en oncologie, il n'est pas nécessaire de mener des études de cancérogénèse chez l'animal. Néanmoins, ces études ont été réalisées (déposées dans la demande d'autorisation de mise sur le marché du produit Masican) et même si les animaux peuvent développer des tumeurs spontanées, ces études ont montrées que le produit était cancérogène chez deux espèces de rongeurs.

4. Dossiers thématiques

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

4.1.1. Refero® (rifaximine)

Le dossier est présenté par Nathalie Dumarcet

Il s'agit d'une demande d'ATUc pour la rifaximine dans la prévention des épisodes d'encéphalopathie hépatique (EH).

L'EH est caractérisée par une hyperammoniémie et une inflammation du cortex. Les épisodes sont favorisés par des facteurs dits précipitants (infections, hémorragies digestives, déshydratation...) qui peuvent être traités. Ces épisodes peuvent également être traités par le lactulose et le lactitol. Dans la prévention des récurrences, il est proposé d'administrer de la rifaximine plus ou moins associée au lactulose. La rifaximine, analogue de la rifampicine, a reçu une AMM aux Etats-Unis pour la prévention des épisodes d'EH depuis 2010. Une AMM a été accordée en 2013 en Europe dans le cadre d'une procédure décentralisée pour la même indication. En France, il existe depuis 2010 des ATU nominatives : 1 720 ont été délivrées, dont 1 000 en 2013. Il s'agit de faire basculer toutes ces ATU nominatives en ATU de cohorte pour réunir ces patients dans une cohorte.

La démonstration d'efficacité repose sur une étude pivot menée chez 300 patients en rémission, ayant eu au moins 2 épisodes d'EH dans les 6 mois précédant l'inclusion, répartis entre un groupe traité (140 patients) et un groupe placebo (159 patients). La rifaximine était administrée à la dose de 550 mg 2 fois par jour. Le traitement par lactulose était autorisé et en pratique 90 % des patients en ont reçu, quel que soit le traitement. Sur les 6 mois d'étude, 31 patients ont eu au moins un épisode d'EH dans le groupe traité par rifaximine et 73 dans le groupe placebo, soit une réduction du risque de 60 % dans le groupe traité.

De nombreux effets indésirables ont été identifiés dans les deux groupes (80 % des patients). Une étude a été réalisée pour évaluer la tolérance du produit sur deux ans en comparant un groupe de patients naïfs de rifaximine et un groupe de patients issus de la précédente étude. La tolérance est comparable, avec 67 % d'effets indésirables d'ordre gastro-intestinaux. Les données de sécurité rapportent des décès dans les deux études et les effets indésirables les plus fréquents sont des troubles digestifs, prurit, rash, etc.

Sous réserve que le produit soit administré à 550 mg 2 fois par jour, qu'une surveillance des troubles digestifs et des réactions cutanées soit réalisée, que la prescription soit hospitalière et qu'un rapport de synthèse trimestriel soit transmis à l'ANSM, une ATUc pourrait être mise en place avec une indication chez l'adulte de prévention des rechutes d'épisodes avérés d'encéphalopathie hépatique en cas de mauvaise tolérance ou d'efficacité insuffisante d'un traitement par disaccharides (lactulose / lactitol). La mise en place de l'ATUc permettrait d'encadrer les prescriptions.

Un évaluateur de l'ANSM souligne le rythme croissant du nombre de patients traités via des ATUc : 200 en 2011, 500 en 2012, 1000 en 2013 et 700 sur les 5 premiers mois de 2014.

Nicolas ALBIN demande si le médicament est en procédure décentralisée d'enregistrement.

Nathalie DUMARCET confirme qu'il a été enregistré en procédure décentralisée. La France a été retirée de la procédure européenne car elle souhaitait obtenir des informations sur l'efficacité du produit dans les poussées d'EH et sur la sécurité en termes d'écologie bactérienne, étant donné qu'il s'agit d'un médicament antibiotique. Le laboratoire n'a pas répondu et a retiré sa demande au niveau de la France. Il est proposé dans un premier temps de colliger toutes les ATUn en ATUc, sachant que le laboratoire a mis en place une surveillance européenne des résistances bactériennes et croisées avec la rifampicine.

L'évaluateur de l'ANSM rappelle que cette demande d'ATUc implique obligatoirement un engagement du laboratoire à demander une AMM, qui devrait être rapidement déposée.

Albert TRINH-DUC comprend que ce médicament doit être donné en continu. S'il s'agit d'une crise aiguë, il est inutile de le prescrire. Par ailleurs, il invite à reformuler l'intitulé de la demande d'ATUc qui, tel qu'il est rédigé, laisse penser que le lactulose doit être donné systématiquement.

Nathalie DUMARCET précise que le libellé de l'AMM européen est rédigé ainsi car il n'y a pas de comparaison de bras traités avec lactulose *versus* sans lactulose dans l'étude pivot.

Martine TEBACHER ALT donne lecture du libellé de l'AMM selon lequel ce médicament « *est indiqué pour réduire les rechutes d'épisodes d'EH manifeste chez les patients d'âge supérieur ou égal à 18 ans. Dans l'étude pivot, 91 % des patients prenaient du lactulose.* ». Est-il possible de formuler une ATUc différente de l'AMM décentralisée ? La proposition du libellé ne traduit pas la réalité médicale.

Nathalie DUMARCET rappelle que s'agissant d'une ATUc, ce médicament doit être prescrit en cas d'échec à tout traitement disponible. Le terme « *efficacité insuffisante* » a été privilégié par rapport à celui « *d'échec* » car ce produit est souvent donné en association au lactulose.

Willy ROZENBAUM confirme que ce libellé permet de se conformer aux ATU. Une ATUc ne peut être accordée qu'en l'absence d'alternative thérapeutique. En France, le lactulose dispose d'une AMM. Le traitement doit donc commencer par du lactulose.

Albert TRINH-DUC comprend que tous les patients se verront alors prescrire ce double traitement, jusqu'à la greffe.

Willy ROZENBAUM précise que dans les ATUn, tous les patients sont en échec de lactulose.

Albert TRINH-DUC estime que des facteurs aggravants modifient l'efficacité du lactulose, sans pour autant considérer qu'ils sont en échec de lactulose.

Willy ROZENBAUM indique qu'en pratique, les gastroentérologues prescrivent à leurs patients le lactulose et passent très rapidement à l'ATUn.

Michel BOUR s'enquiert de la réalisation de PSUR.

Nathalie DUMARCET répond que la France n'en était pas destinataire, le produit n'ayant pas l'AMM en France.

L'évaluateur de l'ANSM rappelle que l'AMM est récente (2013), ce qui rend difficile la réalisation de PSUR.

Michel BOUR relève plusieurs invraisemblances dans le RCP, probablement liées à la traduction littérale, notamment dans la posologie et les contre-indications. Il y a beaucoup d'informations sur les effets systémiques alors que la résorption est très faible. Il serait intéressant de préciser la résorption chez les patients qui ont une insuffisance hépatocellulaire. Par ailleurs, les interactions avec les AVK n'apparaissent presque pas.

L'évaluateur de l'ANSM rappelle que les délais de présentation de ce dossier ont été très courts. Le document soumis n'est que le projet du laboratoire, non retouché. Au sujet des PSUR, elle indique que cette ATUc permettrait un encadrement du produit, un suivi et des rapports de pharmacovigilance sur les patients traités.

Willy ROZENBAUM demande si les ATUn sont facilement renouvelées, sachant que ce produit est onéreux. A une certaine époque, la colimycine était prescrite pour un prix modique, selon les mêmes principes.

Martine TEBACHER ALT note que la rifaximine n'intervient pas par un mécanisme d'action systémique. Etant donné la diminution d'absorption constatée, il convient de décaler les prises d'autres médicaments de quelques heures. Cela n'est pas abordé dans le RCP.

Michel BIOUS invite l'ANSM à reprendre les RCP de la FDA.

Nicolas ALBIN comprend que la France est sortie de la procédure décentralisée pour avoir posé des questions « gênantes ». Pour y revenir, est-il nécessaire de procéder à une reconnaissance mutuelle ?

Nathalie DUMARCET explique qu'il s'agit d'une *repeat use*, une entrée dans le cycle avec les mêmes données. Le laboratoire est libre de choisir les pays dans lequel il souhaite commercialiser ses produits : il avait décidé d'écarter la France dans un 1^{er} temps. Si le laboratoire souhaite revenir en France, il doit déposer un dossier en France avec une procédure de reconnaissance mutuelle. La France continuera à demander au laboratoire des données d'écologie bactérienne par le biais du PGR.

David MORELLE ajoute que la procédure décentralisée ne sert qu'à l'enregistrement initial.

Willy ROZENBAUM considère qu'il est préférable que les patients soient inscrits dans une ATUc plutôt que dans des ATUn.

Albert TRINH-DUC comprend la stratégie du laboratoire. Il doute que l'ANSM reçoive une réponse à sa question. Le libellé est formulé ainsi afin de répondre au cadre réglementaire.

Nathalie DUMARCET répond qu'il peut évoluer, mais doit rester dans l'esprit de ce cadre.

Willy ROZENBAUM estime que la formulation laisse la possibilité de le prescrire en association avec le lactulose. Il invite la Commission à répondre à la question suivante :

« Compte tenu des éléments présentés, la Commission est-elle favorable à l'utilisation de Refero® dans le cadre d'une ATU de cohorte dans l'indication, chez l'adulte, de la prévention des rechutes d'épisodes avérés d'encéphalopathie hépatique en cas de mauvaise tolérance ou d'efficacité insuffisante d'un traitement par disaccharides (lactulose / lactilol). »

Il doute qu'il soit nécessaire de préciser que *« dans l'étude pivot, 91 % des patients prenaient du lactulose de façon concomitante »*.

Albert TRINH-DUC y est plutôt favorable, car le libellé manque de clarté. Ce commentaire encourage le médecin à prescrire les deux, ce qui se fait en pratique.

Christophe DUGUET estime que ce commentaire précise l'étude et n'a pas sa place dans l'indication.

Willy ROZENBAUM reconnaît que les gastroentérologues ne sont pas les seuls à prendre en charge des EH. Cette mention peut figurer dans les RCP.

L'évaluateur de l'ANSM propose de laisser le chapitre « indications » avec le premier paragraphe et d'ajouter l'information relative au lactulose dans le chapitre « posologie » ou dans celui qui détaille les essais cliniques.

Pour (9 voix) : Nicolas ALBIN, Gwenaëlle ALLAIN-VEYRAC, Michel BIOUS, Jean-Benoît CHENIQUE, Christophe DUGUET, Pierre-Yves HATRON, Willy ROZENBAUM, Martine TEBACHER ALT et Albert TRINH-DUC

La Commission rend un avis favorable à l'unanimité à l'utilisation de rifaximine (Refero® 550 mg) dans le cadre d'une ATU de cohorte dans l'indication « prévention des rechutes d'épisodes avérés d'encéphalopathie hépatique manifeste chez les patients adultes en cas de mauvaise tolérance ou d'efficacité insuffisante d'un traitement par disaccharides (lactulose/lactilol).

4.1.2. Erwinase® (L-asparaginase d'Erwinia)

Le dossier est présenté par Chantal Bélorgey et Marc Martin.

Les deux prochains dossiers sont des demandes d'ATU de cohorte pour des médicaments intervenant dans le traitement de la leucémie aiguë lymphoblastique, pour deux populations différentes.

La L-asparagine est un acide aminé essentiel dans la synthèse protéique de la plupart des cellules leucémiques. Certaines cellules tumorales sont dépourvues de la L-asparagine synthétase (ASNS) - catalyseur de la synthèse de la L-asparagine - et utilisent la L-asparagine plasmatique comme substrat pour leur croissance. Les cellules tumorales déficientes en ASNS représentent une cible de choix pour un traitement par la L-asparaginase, qui catalyse la dégradation de l'asparagine plasmatique, ce qui induit une apoptose des cellules tumorales.

Kidrolase® est une L-asparaginase disponible sur le marché (AMM) extraite d'*E.Coli* qui possède de nombreuses indications (leucémie aiguë lymphoblastique, méningite leucémique et lymphome non hodgkinien), mais dont l'usage est limité par sa toxicité (réactions allergiques, troubles hépatiques, pancréatiques, diabète et risques de thrombose liés à la déplétion en protéines). Chez le patient âgé, la L-asparaginase est très peu utilisée en induction, du fait de sa toxicité et de l'incidence de ses effets secondaires.

En France, outre Kidrolase®, d'autres spécialités composées de L Asparaginase, mais sans AMM, sont utilisées : Erwinase® (issue d'une bactérie phyto-pathogène disponible en ATUn), Oncaspar® (L-asparaginase pégylée extraite d'*E.Coli* disponible en ATUn) et Graspas® (asparaginase native encapsulée dans des globules rouges). D'autres formes d'asparaginase sont en cours de développement et ne sont pas disponibles en France (asparaginase pégylée, asparaginase pégylée recombinante).

La Leucémie Aiguë Lymphoblastique (LAL) représente 80 % des LA de l'enfant et 20 % des LA de l'adulte. 85 % des LAL sont de la lignée B. Le pronostic est principalement associé à l'âge, avec une survie à 5 ans de 85 % chez les enfants de moins de 15 ans et de 10 à 18 % chez les patients de plus de 60 ans. Il est également associé à d'autres facteurs, notamment l'absence de rémission complète après une première cure de chimiothérapie ou encore la présence d'un chromosome Philadelphie (Ph+) de mauvais pronostic et qui fait l'objet de protocoles différents.

Chez l'enfant ou l'adulte de 20 à 55/65 ans, le traitement des LAL passe par une chimiothérapie d'induction (dont fait partie la L-asparaginase) des cycles de consolidation, des greffes de moelle osseuse en fonction des critères pronostiques et enfin une chimiothérapie d'entretien. Chez le sujet âgé de plus de 55 ans, la mortalité est importante (25 %, avec 15 % d'échecs associés à l'utilisation de schémas thérapeutiques standards). Les approches thérapeutiques doivent être adaptées à l'âge et à doses réduites.

L'indication revendiquée pour l'ATU cohorte de Erwinase® est une utilisation en association à d'autres agents chimiothérapeutiques, pour le traitement des patients, principalement pédiatriques présentant une LAL et ayant développé une hypersensibilité à l'asparaginase native ou pégylée dérivée d'*E.Coli* (sans AMM en France). La posologie recommandée est de 25 000 UI/m² en IM ou IV, 3 fois par semaine, pendant deux semaines en remplacement de chaque dose de peg-asparaginase ou en remplacement de chaque cycle de traitement par asparaginase native.

Le médicament fait l'objet d'ATUn depuis 1996 : environ 300 patients ont bénéficié du traitement en 2013, en cas d'allergie à la Kidrolase® ou à Oncaspar®. Erwinase® dispose d'une AMM dans de nombreux pays.

Le dossier d'ATUC s'appuie sur un usage bien établi dans le cadre des AMM dans ces pays et sur 2 études comportant un total de 631 patients d'âge moyen 9,4 ans : une étude de pharmacologie et de tolérance en cas d'allergie à la Peg asparaginase en pédiatrie et une étude d'utilisation chez des patients avec antécédents d'hypersensibilisation à L asparaginase *E.Coli* native ou pégylée.

En termes de sécurité d'emploi, les effets indésirables sont similaires à ceux de la Kidrolase® : coagulopathie très fréquente, réactions d'hypersensibilité, augmentation de l'amylasémie ou de la lipasémie, thrombose pulmonaire, veineuse périphérique ou cérébrale. Éruption cutanée, urticaire, prurit, érythème, œdème facial sont des effets indésirables fréquents.

En conclusion, les données fournies, ainsi que l'usage bien établi d'Erwinase® dans le traitement de la LAL chez des patients ayant développé une hypersensibilité à l'asparaginase native ou pégylée dérivée d'*E.coli*, permettent de présumer d'un rapport bénéfice/risque favorable de ce médicament dans cette indication. Compte tenu des éléments présentés, la Commission est-elle favorable à l'utilisation d'Erwinase® dans le cadre d'une ATUC dans l'indication revendiquée, en association à d'autres agents chimiothérapeutiques,

pour le traitement des patients, principalement pédiatriques, présentant une leucémie aiguë lymphoblastique et qui ont développé une hypersensibilité à l'asparaginase native ou pégylée dérivée d'*E.coli* ?

Willy ROZENBAUM interroge Nicolas Albin sur son sentiment quant à la place de ce type de produit dans le traitement. Il semble qu'il soit essentiellement donné dans les traitements initiaux, mais ne l'est plus dans les traitements d'entretien ou après greffe.

Marc MARTIN précise que ce produit peut être utilisé en induction pour obtenir une rémission complète mais également en consolidation.

Nicolas ALBIN précise que les enfants et adultes LAL Ph+ peuvent être traités par imatinib. Pour LAL Ph+ et LAL Ph-, l'arsenal thérapeutique est une polychimiothérapie, dont la L-Asparaginase est un élément majeur, utilisable en induction et en consolidation. Elle est moins utilisée chez l'adulte du fait des effets secondaires. La place de ce médicament est incontestable dans l'arsenal thérapeutique et il fait partie des recommandations internationales depuis plusieurs années. Kidrolase[®], Erwinase[®] et peg-L-asparaginase se conduisent de la même façon et peuvent se remplacer en cas d'allergie. Il existe également une asparaginase recombinante et le produit qui va être vu par la suite. Il ne relève aucun problème particulier sur ce dossier.

Marc MARTIN précise que l'AMM de Kidrolase[®] est ancienne avec une indication large qui ne pouvait pas prendre en compte les distinctions cytogénétiques. Depuis, la distinction des LAL Phi+/Phi- a été prise en compte dans les protocoles de prise en charge. L'Erwinase intervient en cas d'allergie à la Kidrolase[®], utilisée en première intention et devrait être utilisée principalement dans les protocoles définis pour les LAL Ph-.

Albert TRINH-DUC s'enquiert de la proportion de patients LAL Ph+.

Marc MARTIN répond qu'elle représente 25 à 30 % chez l'adulte et une moindre proportion chez les enfants.

Il semble à Michel BLOUR que le passage de Kidrolase[®] à Erwinase[®] puis à Oncaspar[®] est déjà protocolisé à l'hôpital Trousseau (Paris).

Marc MARTIN confirme qu'Oncaspar[®] est déjà autorisé en ATUn. Les trois dossiers ne suivent pas le même calendrier réglementaire.

Nicolas ALBIN se dit gêné de restreindre l'indication à Ph+ ou Ph- et invite à suivre les recommandations américaines.

Un évaluateur de l'ANSM précise que le nombre de patients traités par Erwinase[®] et Oncaspar[®] est très stable depuis de nombreuses années (de 250 à 300 pour le premier et 100 pour le second). Elle s'interroge sur l'intérêt de mentionner l'asparaginase « pégylée » dans l'indication de l'ATUC de l'Erwinase[®]. Il serait suffisant de s'arrêter à l'allergie à la Kidrolase[®].

Chantal BELORGEY explique que ce médicament peut être utilisé aujourd'hui à la suite de l'Oncaspar[®]. Oncaspar[®] fera l'objet d'une instruction de demande d'ATUC très prochainement et une demande d'AMM est en cours d'évaluation au niveau européen.

Willy ROZENBAUM souligne que si la Commission est restrictive aujourd'hui, elle devra probablement revenir sur le sujet dans le futur. Qu'il s'agisse de la Kidrolase[®] ou du peg-asparaginase, il s'agit de la même asparaginase issue d'*E.coli*. La réaction d'hypersensibilité est probablement liée au produit princeps et non à la pégylation.

Nicolas ALBIN explique que les patients allergiques à la Kidrolase[®] se voient proposer Erwinase[®]. Le peg-Asparaginase n'est pas encore disponible.

Chantal BELORGEY explique que c'est le cas : il s'agit d'Oncaspar[®].

Michel BLOUR indique que certains enfants développent une allergie à la Kidrolase[®] et sont directement passés sous Oncaspar[®]. Cela est étonnant, dans la mesure où il s'agit du même produit, hormis la pégylation.

Marc MARTIN suppose que le libellé demandé par le laboratoire correspond à une situation de disponibilité dans les autres pays. L'ANSM peut le simplifier et indiquer asparaginase.

Cécile DELVAL ajoute qu'un questionnement a été soulevé concernant le terme « principalement pédiatrique ».

Christophe DUGUET s'étonne, alors que ce médicament se dirige à court terme vers une AMM via une procédure de reconnaissance mutuelle et que des ATUn sont données depuis près de 20 ans, que le laboratoire décide aujourd'hui de déposer une demande d'ATUc, avec une indication différente de celle de l'AMM.

L'évaluateur de l'ANSM explique que depuis la loi de décembre 2011, l'ANSM incite les laboratoires à mettre en place des ATUc. Certains ont répondu très rapidement, d'autres ont pris davantage de temps. Le présent laboratoire a pris un certain temps pour se décider à demander une AMM en sautant l'étape ATUc et s'est rendu compte, avec la loi de finance de la Sécurité Sociale 2014, que dans l'attente de l'AMM les patients ne seraient plus remboursés lors de l'arrêt de l'ATUn. Il a demandé *in extremis* une ATUc pour éviter un problème de prise en charge.

Chantal BELORGEY ajoute que cela explique pourquoi de nombreux anciens produits arrivent aujourd'hui avec des demandes d'ATUc.

Willy ROZENBAUM propose à la Commission de se prononcer sur la question posée, en ôtant « principalement pédiatriques »

La Commission est favorable à l'unanimité à l'utilisation d'Erwinase® dans le cadre d'une ATU de cohorte dans l'indication revendiquée en association à d'autres agents chimiothérapeutiques, pour le traitement des patients présentant une leucémie aiguë lymphoblastique et qui ont développé une hypersensibilité à l'asparaginase native ou pégylée dérivée d'E.coli.

Pour (9 voix) : Nicolas ALBIN, Gwenaëlle ALLAIN-VEYRAC, Michel BIOUR, Jean-Benoît CHENIQUE, Christophe DUGUET, Pierre-Yves HATRON, Willy ROZENBAUM, Martine TEBACHER ALT et Albert TRINH-DUC

4.1.3. Graspas® (L-asparaginase)

Le dossier est présenté par Chantal Bélorgey et Marc Martin.

Il s'agit d'une demande d'ATUC pour la L-asparaginase.

Willy ROZENBAUM propose à la Commission de se prononcer sur la question suivante : « *Compte tenu des éléments présentés, la Commission est-elle favorable à l'utilisation de Graspas® dans le cadre d'une ATU de cohorte dans l'indication revendiquée : « traitement de Leucémie Aiguë Lymphoblastique, en association à une polychimiothérapie d'induction standard, selon le protocole EWALL + Graspas® chez des patients âgés de plus de 55 ans sans chromosome Philadelphie (LAL Ph-) ne pouvant être inclus dans un essai clinique en cours et pour lesquels il n'existe pas d'alternative thérapeutique appropriée » ?*

La Commission s'abstient à la majorité des votants.

Contre (4 voix) : Jean-Benoît CHENIQUE, Nicolas ALBIN, Willy ROZENBAUM, Albert TRINH-DUC

Abstentions (5 voix) : Gwenaëlle ALLAIN-VEYRAC, Michel BIOUR, Christophe DUGUET, Pierre-Yves HATRON, Martine TEBACHER ALT.

4.1.4. Sofosbuvir/Ledipasvir, association fixe

Le dossier est présenté par Caroline Semaille et un évaluateur de l'ANSM.

Une nouvelle demande d'ATUc a été déposée dans le traitement de l'hépatite C chronique ; il s'agit de l'association Sofosbuvir/Ledipasvir des laboratoires GILEAD. De nombreux antiviraux arrivent sur le marché et constituent une avancée thérapeutique majeure pour les patients atteints d'hépatite C.

Des résultats très encourageants impliquant des associations d'antiviraux ont été publiés, avec des taux de guérison rapportés chez plus de 90 % des patients, y compris chez des patients difficiles à traiter. Le gain

en termes de tolérance est évident, s'agissant de schémas sans interféron. Ces traitements peuvent également bénéficier aux patients non éligibles aux interférons (notamment aux patients présentant une cirrhose décompensée).

A ce jour, les traitements disponibles sont le sofosbuvir (AMM le 16 janvier 2014), siméprévir (AMM le 14 mai 2014), et le daclatasvir (mise à disposition attendue pour septembre 2014, actuellement disponible en ATU).

La nouvelle option thérapeutique présentée aujourd'hui est l'association sofosbuvir/lédipasvir, un inhibiteur de la NS5B et un inhibiteur de la NS5A du VHC co-formulés dans un comprimé à raison d'une prise par jour. Le développement a ciblé les patients infectés par un génotype 1 (G1), le plus fréquent en Europe. Un dossier d'AMM a été déposé en février 2014. Le 2 mai 2014, les laboratoires Gilead ont déposé une demande d'ATU concernant les patients infectés par un génotype 1 à un stade avancé de la maladie. Ce dossier sera présenté à la Commission pour avis lors de la prochaine séance.

Albert TRINH-DUC demande ce que cette association apporte de plus, dans la mesure où la demande d'ATU précise « *pour lesquels il n'existe pas d'alternatives thérapeutiques appropriées* ». Le fait de prendre un seul comprimé au lieu de plusieurs peut-il être considéré comme un bénéfice suffisant ?

Willy ROZENBAUM répond qu'il s'agit d'une autre alternative possible pour les G1. Le seul intérêt serait un raccourcissement de la durée du traitement. Il s'agit du seul laboratoire à avoir proposé des durées plus courtes. Certains résultats montrent que les traitements sont aussi efficaces à 8 semaines pour des patients naïfs. Le positionnement de l'ANSM sera complexe, compte tenu de l'existence d'alternatives, avec des indications de l'ATU à préciser.

L'évaluateur de l'ANSM confirme que la question de l'alternative se posera au fur et à mesure des dépôts de demandes d'ATU. L'efficacité et la tolérance de cette association fixe ont été évaluées dans différentes études, notamment 3 études de phase 3, incluant un certain nombre de patients cirrhotiques, apportant des informations sur le taux de réponse d'un traitement plus court à 12 semaines et sur la place de la ribavirine, notamment chez les patients cirrhotiques. De plus, le laboratoire Gilead est en train de mener une étude chez des patients cirrhotiques décompensés et présentant une rechute post-transplantation, c'est-à-dire la population cible de l'ATU. Il va donc y avoir des données plus solides dans ces populations évaluant des schémas à 12 ou 24 semaines, avec ou sans ribavirine. Il s'agit d'une alternative supplémentaire, cela peut également présenter un intérêt en termes d'interactions. Enfin, le protocole d'utilisation de l'ATU demande de documenter l'absence d'alternative.

Albert TRINH-DUC demande si la réponse virale soutenue à 12 semaines signifie obligatoirement qu'il s'agit d'une guérison. Dispose-t-on d'une vision au-delà d'un à trois ans ?

Willy ROZENBAUM répond que l'on commence à avoir un certain recul sur les anciens traitements. Les hépatologues considèrent que la réponse à 12 semaines est un bon marqueur de substitution. Le problème des rechutes est à différencier des récurrences. Il s'enquiert des demandes à venir.

Willy ROZENBAUM espère que cette forte concurrence fera baisser les prix. Il reste des progrès à faire dans les autres génotypes.

L'évaluateur de l'ANSM confirme que les laboratoires MSD notamment commencent à mettre en place des essais chez des patients ayant d'autres génotypes que le génotype 1. Gilead a également développé un autre inhibiteur de la NS5A dont la couverture pangénotypique est plus importante et pourrait être possiblement actif dans la population du génotype 3.

5. Utilisation des anti-VEGF dans le traitement local de la DMLA (information)

Le dossier est présenté par Carole Le Saulnier et Florent Perin-Dureau.

Le nouvel encadrement du hors AMM : les recommandations temporaires d'utilisation (RTU)

Carole LE SAULNIER présente le nouvel encadrement des RTU, introduites pour encadrer l'utilisation hors AMM de certains médicaments disposant d'une AMM, par la loi Bertrand du 29 décembre 2011 et la série de textes qui a suivi. La loi de financement de la Sécurité Sociale 2013 a introduit de nouvelles conditions de délivrance des RTU.

Les raisons de ce nouvel encadrement sont multiples. L'ANSM a souhaité suivre les produits utilisés hors AMM pour obtenir des données d'efficacité et de sécurité sur ces produits. A travers le suivi des patients dans ces RTU, l'objectif est également d'inciter les firmes à déposer des demandes de modifications ou d'extensions de leurs AMM. Ensuite, il s'est agi de donner une équité d'accès aux traitements pour ces produits. En corollaire, les firmes ont l'obligation d'encourager le bon usage de leur spécialité pharmaceutique et de signaler les prescriptions hors AMM à l'ANSM. Enfin, de nouvelles RTU ont été définies dans la loi de financement de la sécurité sociale pour 2013 afin de remédier à un risque avéré pour la santé publique ou pour éviter des dépenses ayant un impact significatif pour l'Assurance Maladie (RTU dites économiques).

La loi Bertrand indique que la prescription d'une spécialité pharmaceutique doit être conforme à son AMM ou son ATU. Une dérogation rend possible la prescription d'une spécialité non conforme à son AMM ou ATU si en l'absence d'alternative médicamenteuse appropriée, une RTU est établie par l'ANSM. Si le prescripteur juge la prescription de ce produit hors AMM indispensable, il peut le faire en informant le patient et en le notant dans son dossier médical.

Les médicaments pouvant faire l'objet d'une RTU sont tous les médicaments bénéficiant d'une AMM (européenne ou nationale), que le médicament soit destiné en ville ou à l'hôpital, qu'il soit obtenu sur prescription ou non, qu'il s'agisse d'une spécialité de référence ou d'un générique. Les médicaments encore en essai clinique en sont exclus. « En l'absence d'alternative médicamenteuse appropriée » signifie qu'il n'existe pas d'autres médicaments bénéficiant d'une AMM ou d'une ATU de cohorte. Une RTU n'est pas possible s'il existe des alternatives. Enfin, une prescription non conforme à l'AMM est une prescription non conforme aux indications thérapeutiques ou aux conditions d'utilisation du produit telles que mentionnées dans l'AMM.

Les RTU sont élaborées sur la base d'un signalement d'une prescription hors AMM, par les firmes ou par d'autres intervenants (ministres chargés de la santé et de la sécurité sociale, HAS, UNCAM, INCa, centres de référence et centres des maladies rares, associations de patients). Un prochain décret d'application précisera qui peut saisir l'ANSM dans le cadre des RTU visant à remédier à un risque avéré pour la santé publique ou les RTU économiques. Cette disposition ne peut donc pas être appliquée pour le moment.

Pour les RTU de droit commun, une fois que le signalement est fait à l'ANSM, celle-ci examine l'opportunité d'élaborer une RTU. Si une RTU est envisagée, l'ANSM demande au titulaire d'AMM ou à l'exploitant un certain nombre d'informations. Le laboratoire dispose de 3 mois pour transmettre ces données à l'ANSM. Parallèlement, l'Agence sollicite dans le même délai l'INCa si la RTU concerne le traitement d'un cancer ou l'avis du centre de référence compétent pour les maladies rares.

Après évaluation des données disponibles, si le rapport bénéfice/risque est favorable, l'ANSM élabore un projet de RTU et de convention (description du protocole et des modalités de suivi des patients). Ces projets sont adressés au titulaire/exploitant de la spécialité concernée. Après plusieurs échanges, ce dernier retourne son accord à l'ANSM dans le mois qui suit et une convention est signée. La RTU est ensuite mise en ligne sur le site internet de l'ANSM et adressée aux professionnels de santé via leurs ordres.

Pour chaque spécialité, la RTU mentionne l'indication thérapeutique, la posologie et le mode d'administration, les effets indésirables, les conditions de prescription, sa durée de validité (3 ans maximum) et l'argumentaire permettant de présumer du rapport bénéfice/risque favorable de la spécialité dans l'indication ou les conditions d'utilisation prévues par la RTU.

Le contenu de la convention est fixé dans un modèle type et décrit notamment le protocole et les modalités de suivi des patients. Elle peut prévoir l'engagement du titulaire d'AMM à déposer dans un délai précis une modification d'AMM afin d'y inclure les nouvelles indications ou conditions de prescription.

Willy ROZENBAUM demande si, une fois que le processus est en route, la RTU s'impose au titulaire de l'AMM.

Carole LE SAULNIER le confirme. Les firmes ont l'obligation de participer au bon usage de leur spécialité. Elles ne peuvent donc pas refuser le suivi imposé par la RTU.

Christophe DUGUET indique que la disposition de la RTU économique a été passée dans la loi pour le cas présenté aujourd'hui. A l'époque, un recours a été porté devant le Conseil constitutionnel, qui a confirmé non seulement la légalité de la démarche de RTU avec la constitution mais également sa conformité avec le droit européen. Un premier projet de décret a été soumis au Conseil de la CNAM, puis a été bloqué au niveau du Conseil d'Etat. Une nouvelle version récemment soumise au Conseil de la CNAM réécrit la loi en enlevant la partie relative aux dépenses excessives et en se limitant à l'enjeu de santé publique. Le positionnement est donc difficile, avec d'une part un avis favorable du Conseil constitutionnel et d'autre part un avis défavorable du Conseil d'Etat, qui semble primer.

Carole LE SAULNIER précise que la Pologne avait mis en place des RTU économiques, qui ont été annulées par la Commission européenne, considérant qu'elles n'étaient pas conformes au droit communautaire.

Willy ROZENBAUM ajoute que les attributions du Conseil d'Etat sont plus larges que celles du Conseil constitutionnel.

Utilisation des anti VEGF dans le traitement local de la DMLA

Florent PERIN DUREAU précise qu'il s'agit d'une présentation parcellaire des informations, qui s'achèvera par une liste de questions posées à la Commission non pour avis mais afin d'orienter le travail de l'ANSM.

La dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) est la première cause de cécité dans les pays développés. Elle débute vers 50 ans et sa prévalence augmente avec l'âge. Elle concernerait en France près de 900 000 personnes. Elle existe sous deux formes : la forme atrophique, majoritaire, sans traitement existant et la forme néo-vasculaire qui concerne 20 % des malades, entraînant une perte de la vision centrale et s'accompagnant d'une croissance anormale de néo-vaisseaux dans la macula. L'évolution de la maladie est assez rapide et conduit à la cécité, des traitements existent depuis peu de temps. Les traitements de la DMLA reposent historiquement sur la chirurgie rétinienne puis la photocoagulation au laser et la photothérapie dynamique. En 2006 est apparu Macugen®, le premier médicament anti-VEGF, rapidement suivi du Lucentis® (ranibizumab) qui a bénéficié d'une AMM européenne. Eylea® (aflibercept) dispose d'une AMM en France depuis 2013 et cible également le VEGF. Actuellement, les ophtalmologistes prescrivent Lucentis® ou Eylea® en première intention.

Le marché de Lucentis® est en forte progression depuis 2007 et la prise en charge thérapeutique de la DMLA est en hausse. Le médicament est onéreux, avec un prix moyen de 900 euros pour environ 7 injections par an. Le nombre de flacons vendus augmente exponentiellement : cette spécialité possède le chiffre d'affaires le plus élevé en France et coûte le plus cher à la collectivité. Une réflexion quant à son coût et aux moyens de le limiter est donc légitime. Contrairement à d'autres pays, en France, ce prix élevé n'est pas un facteur de limitation d'accès au traitement.

Avastin® (bévacizumab) dispose d'une AMM européenne depuis janvier 2005. Initialement indiqué dans les cancers colorectaux métastatiques puis étendu à certains autres cancers métastatiques, il agit de manière systémique par injection intraveineuse. Il est apparu que certains patients souffrant à la fois de cancer métastatique justifiant l'injection d'Avastin® et de DMLA constataient une amélioration de leur vision. Le prix de vente d'Avastin® en France est bien inférieur à celui du Lucentis®.

Si leur cible est identique, les deux molécules sont différentes. Avastin® est un anticorps monoclonal recombinant complet, composé de deux fragments Fab variables et d'un fragment Fc. Il est produit dans des cellules eucaryotes, Lucentis® est un fragment d'anticorps variable Fab incomplet et présente une affinité pour le VEGF 100 fois supérieure à celle d'Avastin®.

S'agissant de l'injection d'une molécule dans l'œil, la question de son passage systémique et de ses éventuels retentissements se pose. Les données de littérature sur Avastin sont rares, dans la mesure où il ne s'agit pas de son indication, contrairement à Lucentis. Le primate est le modèle animal le plus adapté pour ce type d'administration dans l'œil, avec plus de 99 % d'homologie moléculaire. Trois études pharmacocinétiques systémiques ont été retenues : une étude réalisée dans le cadre de l'AMM de Lucentis® et deux études académiques avec l'Avastin®. Aucune ne réalise de comparaison directe entre les deux molécules. Après une injection d'une dose équivalente à celle utilisée en clinique chez l'homme (500 µg de Lucentis® ou 1,25 mg d'Avastin®), la concentration maximale après injection et la durée de vie dans la circulation sanguine diffèrent. Lucentis® est en effet rapidement éliminé, contrairement à Avastin®. De ce fait, l'aire sous la courbe (AUC) diffère entre ces deux molécules. L'exposition systémique chez le primate après injection intra-vitréenne d'Avastin® est sensiblement supérieure à celle du Lucentis®.

Chez l'homme, les données sont également peu nombreuses. Quelques études non publiées se sont intéressées à la résultante de l'injection des molécules sur le taux de VEGF.

En ce qui concerne la pharmacocinétique, les concentrations mesurées de Lucentis® après injection sont faibles, voire indétectables chez certains patients. Pour Avastin®, des concentrations plus élevées sont rapportées (chez 27 patients), allant entre 20 et 700 ng/ml. Une fois injecté, Avastin® reste dans le sang un certain temps, alors que Lucentis® y reste peu.

Deux études ont été réalisées sur les taux de VEGF systémique. La première, incluse dans l'étude IVAN, a examiné l'évolution des taux de VEGF circulant après plusieurs injections de Lucentis® et d'Avastin® au bout d'un an (300 patients dans chaque bras de l'étude). Ces taux ne sont pas modifiés avec l'injection de Lucentis® et diminuent avec l'injection d'Avastin®.

Une autre étude publiée, menée chez une vingtaine de patients, a également montré qu'après 4 mois de traitement sous Lucentis®, le taux de VEGF circulant ne présentait pas d'évolution statistiquement significative, alors qu'il diminue avec Avastin®. On peut donc conclure à une baisse significative des taux circulants plasmatiques de VEGF après injection intra-vitréenne d'Avastin®. En conclusion, les données pharmacocinétiques sont rares, non directement comparatives, mais convergentes sur un passage systémique d'Avastin®.

Sur le plan clinique, quelques essais randomisés contrôlés ont été réalisés, comparant Avastin® versus Lucentis®. Ces essais sont multicentriques et nationaux et sont consacrés à des critères principaux d'efficacité, avec des critères de sécurité et de tolérance. En se fondant sur les données actuellement disponibles à 1 et 2 ans, l'efficacité d'Avastin® est statistiquement non inférieure et cliniquement équivalente au Lucentis® dans le traitement de la DMLA.

En termes de sécurité, un certain nombre de descriptions d'endophtalmies infectieuses a été rapporté, qui n'étaient pas liées à la molécule mais à des problèmes de reconditionnement et de préparations mal réalisées. Des recommandations de bonnes pratiques de préparation avaient été émises par l'Afssaps. Le profil de sécurité des deux molécules est bien connu (injection en intraveineux pour Avastin® et injection en intravitréen pour Lucentis®). Le mécanisme d'action et la finalité du développement de cette molécule fait que le VEGF exerce son action partout. Les événements indésirables constatés sont liés à l'activité anti-vasculaire endothéliale et sont d'ordre thrombotique ou hémorragique. Ils touchent en priorité le cerveau (AVC...) et le cœur (infarctus), mais on rapporte également des thromboses veineuses et des embolies pulmonaires, des atteintes digestives et des retards de cicatrisation.

Les événements indésirables sont rapportés par trois types de dispositifs :

- les notifications spontanées de pharmacovigilance : il faut prendre en compte d'une part la modification de l'AMM européenne d'Avastin® en juillet 2012 avec l'ajout sur la non utilisation du médicament en injection intra-vitréenne, et d'autre part une circulaire de la DGS interdisant l'emploi par les pharmacies hospitalières d'Avastin® dans la DMLA. Ces éléments peuvent être à l'origine de sous-notification ;
- les études pharmaco-épidémiologiques publiées : elles donnent des résultats contradictoires, pour la plupart menées aux Etats-Unis, avec des populations étudiées non comparables ;
- la pharmacovigilance issue des essais cliniques : les données sont fiables et pertinentes notamment en termes de sécurité. Les essais académiques se sont pour le moment tous focalisés sur l'efficacité comparée d'Avastin® et de Lucentis® comme critère principal d'évaluation. Les éventuels effets indésirables liés à un passage systémique d'Avastin® sont passés au deuxième plan. Ces essais ne permettent donc pas de détecter des différences de sécurité.

Dans les essais académiques, les effets indésirables graves sont tous liés au mécanisme de l'activité anti-VEGF. Dans trois des quatre essais académiques publiés, on ne trouve pas de différence significative en termes d'effets indésirables entre les deux populations sous Avastin® et Lucentis®, même si l'odds-ratio (OR) est légèrement défavorable à Avastin®, mais il n'est jamais statistiquement significatif. Actuellement, aucune méta-analyse n'a été réalisée. L'ANSM dispose toutefois d'une compilation des données de sécurité. Il s'agit tout d'abord de l'étude IVAN, qui a compilé ses données avec celles de l'étude CATT (soit 1 500 patients suivis sur un an) et pour lesquels l'OR des effets indésirables de Lucentis® *versus* Avastin® est de 0,75 avec une significativité statistique. Les décès ne sont pas significatifs. Les travaux de l'équipe GEFAL ont été présentés en congrès et soumis pour publication, il s'agit d'une compilation des données d'IVAN, CATT et GEFAL (2 000 patients), les résultats sont comparables, Avastin® versus Lucentis®, avec un OR qui s'élève à 1.35, sans différence significative sur les décès.

Willy ROZENBAUM note qu'il ne s'agit pas de méta-analyses mais de compilations et d'agrégations des données globales.

Florent PERIN DUREAU précise que les équipes n'ont pas détaillé la méthode statistique de l'analyse réalisée. Il est difficile de réaliser une méta-analyse avec deux essais cliniques.

L'état des lieux du rapport bénéfice/risque de la comparaison Avastin®/Lucentis® permet de dire que l'efficacité de l'Avastin® est non-inférieure à celle du Lucentis® dans le traitement de la DMLA néo-vasculaire, au moins durant une période de 1 à 2 ans. En l'absence actuelle de données suffisamment robustes, il est difficile de conclure sur la similarité des profils de sécurité systémique d'Avastin® et de Lucentis®. Les données pharmacocinétiques préliminaires, chez le primate et chez l'Homme, indiquent un passage puis une exposition systémique du médicament plus importants pour l'Avastin® que pour le Lucentis® et une diminution subséquente plus importante des taux de VEGF systémiques circulants.

Les questions et les perspectives soulevées par l'ANSM sont les suivantes :

- Quelles données complémentaires sont souhaitables pour évaluer le rapport bénéfice/risque de la molécule ?
- L'ANSM doit-elle présenter à la Commission des données pharmacocinétiques plus détaillées, sur les modèles animaux et/ou sur l'homme ?
- En termes de données complémentaires de sécurité clinique chez l'homme, une étude pharmaco-épidémiologique et/ou des essais cliniques permettant une méta-analyse formelle semblent-ils utiles à la Commission ?
- En ce qui concerne Eylea® (aflibercept) disposant désormais d'une AMM, dans quelle mesure faire intervenir cette molécule dans les comparaisons Avastin® et/ou Lucentis® ?
- À terme, est-il nécessaire de réaliser des essais cliniques davantage dédiés à la sécurité qu'à l'efficacité ? Une RTU pourrait-elle être envisagée le cas échéant ?
- Compte tenu des données conséquentes rapportées dans d'autres rétinopathies VEGF-dépendantes, des études plus poussées sont-elles envisageables ?

Pierre-Yves HATRON s'enquiert des taux sériques d'Avastin® selon la méthode d'administration (intra-vitréenne *versus* intraveineuse).

Florent PERIN DUREAU note la demande. Il répond qu'une équipe académique réalise actuellement un essai sur la question. Seules des données fragmentaires sont disponibles.

Pierre-Yves HATRON explique que cette molécule est utilisée dans une indication hors AMM pour la maladie orpheline de Rendu Osler. Les effets indésirables ne sont pas négligeables, avec une administration en intraveineuse.

Michel BOUR demande si la dose administrée en intra-vitréen, relativement élevée par rapport à celle de Lucentis®, est justifiée. Sa diminution limiterait le passage systémique.

Willy ROZENBAUM considère que la dose est déjà très faible (1,25 mg).

Florent PERIN DUREAU précise que la même quantité molaire est injectée.

Albert TRINH-DUC suppose que le Lucentis®, qui a reçu son AMM voici 7 ans, a fait l'objet d'un plan de gestion des risques et s'enquiert des éventuels retours.

Florent PERIN DUREAU confirme que des PSUR réguliers sont fournis. Ils ne rapportent pas de passage systémique significatif pour le Lucentis® ni d'effets indésirables marquants. Il faut toutefois tenir compte du fait que la population des essais est en moyenne âgée de 70 à 80 ans, ces effets indésirables ne sont pas rares et inhabituels dans cette population. Ceci oblige à réaliser des analyses quantitatives. Il précise que dans les études CATT et IVAN, il y a 10 à 20 % d'effets indésirables graves annuels, quelle que soit la molécule utilisée.

Nicolas ALBIN demande s'il est vraiment utile de se focaliser sur Avastin® compte tenu de l'arrivée d'Eylea®. N'est-il pas préférable de favoriser l'entrée de nouveaux traitements dans cette indication, afin de rendre ces traitements économiquement plus attractifs ?

Florent PERIN DUREAU considère qu'il est intéressant pour les patients, les médecins et les régulateurs d'avoir plusieurs molécules à disposition, car des patients développent des intolérances à certains traitements et que leur mise en concurrence permet de faire baisser les prix. Le Lucentis® reste effectivement un médicament efficace mais très onéreux : la question de la diminution des coûts se pose également. La question posée ne relève pas *stricto sensu* du champ de l'ANSM. Certains assureurs ont décidé de ne pas rembourser le Lucentis® et de rembourser l'Avastin® en hors AMM. Malgré ce qu'il entend parfois dire, l'Avastin® ne possède pas d'autorisation officielle pour un usage hors AMM dans d'autres pays européens.

Pierre-Yves HATRON quitte la séance à 17 heures 20.

Willy ROZENBAUM s'interroge sur le meilleur mode d'administration pour les produits : un traitement mensuel ou à la demande, basé sur l'examen clinique. Le traitement systématique mensuel semble donner de meilleurs résultats d'acuité visuelle (+ 30 %).

Florent PERIN DUREAU explique qu'en France, le coût de ce traitement n'est pas un frein pour le patient. Il conviendrait de se tourner vers la HAS ou la Société française d'ophtalmologie sur les recommandations de bonnes pratiques. La sensation provoquée par une injection intra-vitréenne n'étant pas agréable, il est possible que certains patients soient réticents à une injection mensuelle. En l'absence de passage systématique pour le Lucentis®, la problématique de sécurité liée à la fréquence des injections est identique.

Martine TEBACHER ALT demande si le laboratoire qui commercialise Avastin® a été sollicité pour développer une forme de ce médicament dans la DMLA.

Florent PERIN DUREAU explique que le Lucentis® est la forme de ce médicament dans la DMLA. Le laboratoire fabricant Avastin® n'a pas demandé d'extension d'indication et ne peut pas y être contraint. Il est toutefois soumis à une forte pression de la communauté européenne pour le faire.

Martine TEBACHER ALT croit que le laboratoire a refusé.

Carole LE SAUNIER le confirme. Il n'existe dans la législation, aucun moyen juridique d'obliger un laboratoire à déposer une demande d'extension.

Albert TRINH-DUC rappelle avoir entendu dans la présentation précédente que le cadre institutionnel peut « imposer » une RTU à la demande de différents acteurs. La marge de manœuvre de l'ANSM est donc limitée.

Willy ROZENBAUM demande à l'ANSM de préciser le conflit existant entre Avastin® et Lucentis®, initialement issus du même laboratoire mais développés par deux firmes pharmaceutiques différentes.

Carole LE SAULNIER explique que l'autorité de la concurrence italienne a mené une enquête qui a relevé des pratiques anticoncurrentielles en Italie. Elle ne sait pas si c'est le cas en France.

Florent PERIN DUREAU confirme que les deux produits sont issus de la même start-up Genentech. La partie variable de l'anticorps d'origine *in vitro* murin est la même. Les deux molécules diffèrent ensuite dans leur conception et ont été vendues à deux firmes différentes.

Willy ROZENBAUM demande si des contrats d'exclusivité ont été signés.

Carole LE SAULNIER explique que les firmes ont fait appel suite à la décision de l'autorité italienne.

Willy ROZENBAUM rappelle que généralement, les firmes refusent rarement d'élargir les indications de leurs produits.

Florent PERIN DUREAU précise que le chiffre d'affaires mondial d'Avastin® est supérieur à celui du Lucentis®, même si son prix est moins élevé que celui du Lucentis®.

Albert TRINH-DUC estime que si le laboratoire développait Avastin® dans cette indication, le marché serait très profitable.

Christophe DUGUET signale que, d'après les informations publiées dans la presse, l'autorité de la concurrence française a fait une perquisition début avril dans les deux laboratoires.

Carole LE SAULNIER confirme que l'enquête de l'autorité française est en cours.

Albert TRINH-DUC demande si l'ANSM prévoit de réaliser une revue systématique avec une méta-analyse structurée.

Florent PERIN DUREAU le confirme. Actuellement, seuls quatre articles sont publiés à un an, les données individuelles ne sont pas accessibles. La méta-analyse ne pourra se faire que sur les seuls critères secondaires. La question est de savoir si tout nouvel essai publié doit être intégré dans une méta-analyse actualisée. Compte tenu des informations transmises ce jour, il propose aux membres de la Commission de réaliser lors d'une prochaine séance les analyses envisageables sur les quatre essais disponibles, en rappelant qu'une RTU ne peut pas encore être envisagée à ce jour. Un point régulier pourra être réalisé devant la Commission.

La séance est levée à 17 heures 35.

La prochaine séance est prévue le 10 juillet 2013 (sur la journée).