

Secrétariat des Commissions

Commission évaluation initiale du
rapport entre les bénéfices et les
risques des produits de santé N° 14

Compte-rendu de la séance du 29 mars 2018

PARTICIPANTS

Membres de la Commission :

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

Membres de la Commission excusés :

Michel BIOUR

Directeur général de l'ANSM ou son représentant :

Marc MARTIN

Secrétariat de la Commission :

Marie-Lise MIGUERES
Corinne CHARDAVOINE
Patricia ESTRELLA
Magali RODDE

Participants de l'ANSM :

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

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

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

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

Elisabeth HERAIL, Déontologue de l'ANSM

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

Alexandre MOREAU, Direction des situations d'urgence, des affaires scientifiques et de la stratégie européenne

Jean-Michel RACE, Directeur des médicaments en cardiologie, rhumatologie, stomatologie, endocrinologie, gynécologie, urologie, pneumologie, ORL, allergologie

Dahlia SACCAL-DIAB, Direction des médicaments en cardiologie, rhumatologie, stomatologie, endocrinologie, gynécologie, urologie, pneumologie, ORL, allergologie

Stéphane VIGNOT, Direction des politiques d'autorisation et d'innovation

Prestataires :

Thierry MARCOS, 3.0. Productions

Alba GARCIA, 3.0. Productions

Adeline JOUAN, Codexa

Ordre du jour réalisé

1	RETOUR D'INFORMATIONS DES DOSSIERS EXAMINES PAR LE CHMP LORS DES REUNIONS DE JANVIER, FEVRIER ET MARS 2018	4
2	REGLES DEONTOLOGIQUES RELATIVES A LA PARTICIPATION DES ASSOCIATIONS DE PATIENTS AUX INSTANCES DE L'ANSM	4
3	PRISE EN COMPTE DES SOUS-POPULATIONS DANS LES PROTOCOLES D'ATUC	6
4	APPROBATION DU COMPTE-RENDU DE LA COMMISSION DU 18 JANVIER 2018	7
5	DOSSIERS THEMATIQUES	7
5.1	Demande d'autorisation temporaire d'utilisation de cohorte (ATUc) brigatinib (pour avis)	7
5.2	Demande d'autorisation temporaire d'utilisation de cohorte (ATUc) Vyxeos (donorubicine/cytarabine) (pour avis)	13
5.3	Demande de Recommandation Temporaire d'Utilisation (RTU) Misoprostol (pour information)	16

Le quorum est atteint avec 9 membres présents (puis 10 membres à compter du point 1).

Le Président ouvre la séance à 13 heures 04.

1 Retour d'informations des dossiers examinés par le CHMP lors des réunions de janvier, février et mars 2018

Alexandre MOREAU présente un retour sur certains dossiers qui ont été discutés au CHMP de janvier, février et mars 2018.

Kanjinti[®] (trastuzumab), médicament biosimilaire de Herceptin[®] (trastuzumab) a obtenu un avis favorable dans la même indication que le médicament de référence. Il est indiqué chez les patientes atteintes d'un cancer du sein au stade adjuvant ou néo-adjuvant.

Il s'agit du deuxième avis positif portant sur un médicament à base de trastuzumab.

Alexandre MOREAU rappelle que la France n'autorise pas la substitution par un biosimilaire par le pharmacien, mais permet l'interchangeabilité par le médecin afin de prévenir les ruptures de stock, sous réserve de l'information du patient, de l'accord du médecin et d'un suivi très strict des numéros de lots.

Nathalie TELLIER rejoint la séance.

Lynparza[®] (olaparib), anti-PARP a reçu un avis favorable du CHMP dans une nouvelle présentation (comprimés) et deux nouveaux dosages (100 mg et 150 mg) pour le traitement du cancer de l'ovaire.

Alexandre MOREAU explique que l'indication inclut désormais les patientes ne présentant pas de mutation. Par ailleurs, ces nouveaux dosages et présentations permettent des prises réduites et des concentrations plus importantes. Le critère de sélection des patientes ne serait donc plus leur statut mutationnel, mais leur réponse aux sels de platines. Une lettre a été envoyée aux prescripteurs pour les informer de la coexistence de deux formes non bioéquivalentes et ne répondant pas à la même indication.

Rubraca[®] (rucaparib), anti-PARP, a reçu un avis favorable dans l'indication du traitement en monothérapie des patientes adultes atteintes d'un cancer épithélial séreux de haut grade de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif, récidivant et sensible au platine avec une mutation du gène BRCA (germinale et / ou somatique), et qui ne peuvent tolérer le platine. L'AMM lui a été accordée sous conditions exceptionnelles, le produit étant considéré comme apportant un avantage thérapeutique majeur comme traitement de deuxième ligne du cancer de l'ovaire chez des patientes qui répondraient aux sels de platines mais y seraient intolérantes.

Mylotarg[®] (gemtuzumab ozogamicin), anti-CD33, a reçu un avis favorable dans l'indication du traitement de la leucémie myéloïde aigue chez les patients âgés de 15 ans et plus. Mylotarg a obtenu la désignation de médicament orphelin.

Le CHMP a en revanche rendu un avis négatif pour Aplidin[®], un produit développé dans le myélome multiple en quatrième ligne et plus.

Elisabeth HERAIL rejoint la séance.

Alexandre MOREAU quitte la séance.

2 Règles déontologiques relatives à la participation des associations de patients aux instances de l'ANSM

Elisabeth HERAIL explique que cette recommandation, formulée par le Comité de déontologie de l'ANSM, vise à rendre plus explicites les règles s'appliquant à la participation des représentants des associations de patients au sein des instances. Le Comité de déontologie de l'ANSM, créé en 2012, regroupe les présidentes du Conseil d'administration et du Conseil scientifique, des représentants des associations de patients représentées, un professeur de droit, le déontologue du ministère chargé de la santé (en cours de nomination), et elle-même en tant que déontologue de l'ANSM qui dispose d'une voix consultative.

Le service de déontologie de l'ANSM a demandé au Comité d'engager une réflexion sur les règles déontologiques s'appliquant aux associations de patients, dont la place au sein de l'ANSM est appelée à s'accroître dans les mois à venir. Le Comité a donc formulé une recommandation, qui a été adoptée par le directeur général de l'ANSM.

Il en ressort que les représentants des associations de patients sont soumis aux mêmes règles déontologiques que les autres membres des instances et ne doivent donc pas participer aux travaux d'une instance dès lors qu'ils se trouvent en situation de risque de conflit d'intérêts avec le sujet abordé. Ils ne doivent donc pas participer ni aux votes, ni aux débats qui les précèdent. En revanche, l'ANSM souhaitant entendre ces représentants, ces derniers pourront être auditionnés et répondre aux questions des membres de l'instance, et ces échanges seront intégrés au compte-rendu.

Marc BARDOU s'enquiert de la différence entre la réponse aux questions et la participation aux débats.

Elisabeth HERAIL admet que la distinction entre débats et discussions peut paraître tenue. L'objectif de cette recommandation consiste à éviter que la décision prise par une instance puisse être mise en doute au motif qu'un représentant d'association aurait pu influencer les débats par son intervention. Il n'existe certes pas de séparation hermétique entre une présentation et les débats qui s'en suivent, mais un représentant d'association peut répondre à des questions afin de fournir un éclairage, sans prendre part aux échanges qui se tiennent à partir de cet éclairage.

Hélène POLLARD rappelle que les représentants associatifs participent aux instances en s'efforçant de représenter l'ensemble des patients, mais également en étant particulièrement concernée par certains sujets, dès lors que le collectif auquel ils appartiennent se trouve directement impliqué dans une demande. Ils possèdent alors une expertise plus pointue, ce qui les incite à prendre la parole. Au-delà, il peut également s'avérer nécessaire de solliciter en instance des représentants d'autres associations de patients, pour recueillir leurs témoignages sur des sujets précis.

Elisabeth HERAIL assure que les recommandations déontologiques ne visent nullement à restreindre l'expression des représentants d'associations. Ces derniers sont cependant soumis aux mêmes règles que les autres membres.

Marie-Lise MIGUERES précise que les échanges précédant immédiatement le vote peuvent être désignés sous le terme de « délibérations », auxquelles les personnes en situation de conflit d'intérêts ne peuvent pas participer. Les autres échanges regroupent la présentation d'une position, les questions afférentes, et le débat qui peut s'en suivre.

Nathalie TELLIER demande si les règles nouvellement édictées par le Comité de déontologie influent sur les auditions de représentants d'associations de patients en Commission lorsqu'un dossier le nécessite.

Elisabeth HERAIL assure que les règles n'évolueront pas sur ce point. Si l'ANSM souhaite entendre une association non membre de la Commission sur un sujet, cette association est auditionnée, en précisant les liens d'intérêts qui peuvent exister. Les règles applicables sont simplement affichées plus clairement.

Driss BERDAI souhaite savoir si le régime de gestion des liens d'intérêt des représentants d'associations de patients diffère de celui des autres participants. Il lui semble que les membres de l'instance présentant un conflit d'intérêts potentiel sur un dossier examiné doivent sortir de la salle dès que le sujet est abordé.

Elisabeth HERAIL explique que cette règle s'applique bien à tous les membres d'une instance, dès lors qu'ils présentent des liens d'intérêts à titre personnel. En revanche, lorsque le lien ne concerne pas une personne mais une association, le représentant de cette association peut assister à la présentation du sujet mais il ne participe ni à la délibération ni au vote.

Marc BARDOU demande si le même régime s'applique selon que les représentants soient salariés ou bénévoles de l'association.

Elisabeth HERAIL répond que ce point est sans incidence.

Hélène POLLARD croit savoir cependant que le lien d'intérêts n'est établi qu'à partir de 10 000 euros de financement de la part d'un laboratoire pharmaceutique. Elle rappelle que les associations de patients ne peuvent plus fonctionner sans les financements provenant de laboratoires pharmaceutiques.

Elisabeth HERAIL confirme que les financements provenant de laboratoires supérieurs à 10 000 euros perçus dans les deux années précédentes constituent des liens d'intérêts pouvant entraîner une situation potentielle de conflits d'intérêts, selon les sujets à l'ordre du jour. A cet égard, le Comité de déontologie estime nécessaire que l'ANSM, notamment lors des appels à candidature, connaisse le pourcentage (ainsi que le montant) que représente le financement émanant d'opérateurs industriels dans le budget global de

l'association. Cette information figure dans les rubriques de la déclaration publique d'intérêts que devra être obligatoirement remplir tout candidat lors du renouvellement des instances.

Elisabeth HERAIL quitte la séance.

3 Prise en compte des sous-populations dans les protocoles d'ATUc

Marc MARTIN présente Stéphane VIGNOT, qui a rejoint la Direction de la politique d'autorisation et d'innovation (DPAI) en tant que conseiller médical et représentera l'ANSM au CTFG (*Clinical Trials Facilitation Group*), qui travaille sur le partage des enjeux relatifs aux essais cliniques au niveau européen.

Stéphane VIGNOT précise qu'il est oncologue médical et que ses fonctions incluront également la participation à l'évaluation des demandes d'autorisation des essais cliniques précoces à la DPAI.

Marc MARTIN explique que ce point fait suite à une alerte lancée par les associations de patients sur les risques d'exclusion des patients séropositifs dans certaines ATUc. Il rappelle que, parmi les documents fournis par les laboratoires dans le cadre des demandes d'ATUc, figurent des fiches d'initiation et de suivi de traitement, ainsi que des recommandations destinées aux utilisateurs des produits, qui s'apparentent aux RCP transmis pour les demandes d'AMM. Après analyse des dossiers, notamment en immunothérapie, aucun critère d'exclusion des patients VIH+ n'apparaît dans ces fiches.

En revanche, les laboratoires transmettent également, dans les recommandations d'usage, des critères de précautions d'emploi et de contre-indications. Or, pour certains produits, des contre-indications particulières s'adressent aux patients atteints d'une infection, et, dans certains cas, aux patients séropositifs en lien avec les critères d'inclusion des essais cliniques, qui, afin de produire une démonstration dans une population homogène, excluent souvent les patients séropositifs.

Par conséquent, pour certaines ATUc les documents mis à disposition des prescripteurs peuvent conduire à l'exclusion de patients séropositifs, alors même qu'en cas de maladie grave et sans alternative thérapeutique, le doute devrait bénéficier à l'accès précoce au traitement, sauf si des données objectives démontrent l'existence d'un risque particulier pour cette population de patients. Il sera donc rappelé aux laboratoires que l'accès au traitement ne doit pas être fermé par simple précaution.

Cette problématique rejoint d'autres débats sur les populations non incluses dans les essais cliniques, mais Marc MARTIN estime qu'il s'agit d'une situation particulière, l'enjeu consistant à ne pas créer d'iniquité entre des patients qui seront tous traités dans le cadre de l'AMM. Les médicaments mis sur le marché ne font en effet jamais l'objet de contre-indication pour les patients séropositifs.

Marc BARDOU confirme ne pas avoir souvenir que la Commission ait jamais restreint une indication sur ce critère, même si des restrictions peuvent être décidées pour une sous-population sur la base des données ressortant des essais cliniques.

Hélène POLLARD explique avoir fait remonter cette problématique au vu de la difficulté, pour les patients séropositifs, à entrer dans les critères des ATUc, notamment pour les immunothérapies. Elle ne peut pas affirmer que des refus effectifs ont été opposés à des demandes de médecins, mais les associations de patients constatent, dans les faits, que les patients séropositifs n'accèdent que très difficilement aux nouvelles molécules, les laboratoires semblant peu enclins à accepter des patients qui pourraient minimiser les résultats obtenus.

Vincent GAZIN rejoint la séance.

Jacques JOURDAN souligne la nécessité d'éclaircir la question de la responsabilité, qui revient, dans le cadre des ATUc, au promoteur. Il estime que l'ANSM devrait indiquer clairement aux promoteurs qu'elle se porte coresponsable de la création d'une sous-population très distincte, qui n'est pas prise en charge par les compagnies d'assurances dans la conduite des essais cliniques. Il invite donc l'ANSM à étudier juridiquement ce point, afin de convaincre les firmes et de libérer l'ouverture de l'accès aux ATUc.

Marc MARTIN note que l'enjeu consiste en tous les cas à faire en sorte que les problématiques d'assurance conduisant à une exclusion des patients séropositifs des essais cliniques ne soient pas reproduites pour l'accès précoce. En la matière, la responsabilité du laboratoire lui semble clairement établie, dans l'ATUc comme dans l'AMM.

Stéphane VIGNOT précise que, s'agissant de l'immunothérapie et du VIH, un doute existait initialement sur l'innocuité et le potentiel effet délétère qu'aurait pu avoir l'immunothérapie sur les patients séropositifs. Cette crainte n'a pas été confirmée, mais elle pourrait expliquer les précautions prises en amont.

Driss BERDAI rappelle qu'une ATU répond à un besoin rencontré pour une pathologie sévère. Dans ce cadre, il lui semble que le raisonnement énoncé pour les patients séropositifs pourrait être élargi à d'autres critères d'exclusions des essais cliniques, comme l'âge, dès lors qu'un bénéfice potentiel est identifié pour les patients concernés.

4 Approbation du compte-rendu de la commission du 18 janvier 2018

Le compte-rendu de la réunion de la commission initiale du 18 janvier 2018 est approuvé par huit voix pour et deux abstentions.

Pour : Marie-Alix ALIX, Serge ANE, Isma AZIBI, Marc BARDOU, Driss BERDAI, Hélène POLLARD, Nathalie TELLIER et Albert TRINH-DUC.

Abstentions : Jacques JOURDAN et Raphaël FAVORY.

Annnonce des conflits d'intérêts (pour information)

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

5 Dossiers thématiques

5.1 Demande d'autorisation temporaire d'utilisation de cohorte (ATUc) brigatinib (pour avis)

Un évaluateur de l'ANSM explique que la demande d'ATUc concerne l'utilisation du brigatinib dans le traitement du cancer bronchique non à petites cellules avancé présentant un réarrangement du gène ALK. Dans la demande initiale, le produit était indiqué après une chimiothérapie et au moins deux traitements anti-ALK, en l'absence d'alternative thérapeutique ou d'inclusion dans un essai clinique en cours. La posologie serait de 90mg/j *per os*, puis de 180 mg/j après une semaine.

Le brigatinib est une molécule chimique inhibitrice de l'enzyme ALK. Il présente également d'autres effets, et son profil d'activité n'est donc pas strictement superposable à celui des molécules existant déjà sur le marché. Le brigatinib se présente sous forme de comprimés et constitue un inhibiteur relativement puissant. L'évaluateur de l'ANSM précise d'ailleurs que les nouveaux anti-ALK tendent à inhiber de mieux en mieux l'enzyme ALK, y compris après mutation dans la tumeur par réaction à l'administration des médicaments précédents. Le fait de disposer de plusieurs traitements faisant appel à des molécules légèrement différentes doit ainsi permettre d'inhiber l'enzyme même après plusieurs mutations. Peu de résistances croisées interviennent, au moins par ce mécanisme de mutation.

L'incidence du cancer du poumon dans la population connaît une forte augmentation, notamment chez les cohortes de femmes fumeuses. Le cancer ALK+ affecte quant à lui des populations plus jeunes et non-fumeuses. Il représente 2 % à 5 % des cancers bronchiques. La majorité des cas ne pouvant pas être guéris par la chirurgie, environ 80 % des patients atteignent le stade avancé ou métastatique. Au total, 344 à 748 patients seraient ainsi éligibles à ce type de traitement. Le laboratoire anticipe cependant un nombre de patients inférieur, à hauteur d'une centaine par an, du fait de l'arrivée du lorlatinib, qui dispose d'une ATU nominative (ATUn) et vise la même indication.

L'arsenal thérapeutique disponible inclut :

- crizotinib, anti-ALK généralement administré en première ligne ;
- ceritinib, anti-ALK généralement administré après le crizotinib ;
- alectinib, anti-ALK disposant de l'AMM et pouvant être administré en deuxième ligne ;
- lorlatinib, en cours de développement ;
- chimiothérapies à base de doublets de platines, d'anti-PD-1 ou des chimiothérapies de rattrapage, qui présentent une faible efficacité pour ce type de tumeurs.

Le traitement actuel de ces cancers prévoit donc l'administration de crizotinib en première ligne, puis de ceritinib ou d'alectinib en deuxième ligne, puis d'un autre anti-ALK. Ces traitements oraux garantissent en effet une meilleure qualité de vie pour les patients que les chimiothérapies.

L'évaluateur de l'ANSM précise qu'alectinib dispose d'une AMM à partir de la deuxième ligne, et sera disponible très prochainement. Le brigatinib devrait prochainement disposer d'une AMM en seconde ligne, mais aucun prix ne sera fixé dans l'immédiat, d'où l'intérêt de l'ATUc. Le lorlatinib reste quant à lui en cours de développement.

Une des difficultés de prise en charge de la maladie concerne le passage de la barrière hématoencéphalique par le médicament. Le cancer du poumon génère en effet de nombreuses métastases cérébrales. Or, le crizotinib ne passe pas la barrière hématoencéphalique, ce qui ne permet pas de traiter ces métastases, tandis que le ceritinib passe cette barrière dans 15 % des cas seulement. En revanche, l'alectinib passe la barrière hématoencéphalique. Cette propriété n'a pas été mesurée pour le brigatinib, mais les essais cliniques ont mis en évidence une régression des tumeurs cérébrales sous brigatinib.

Une autre difficulté de prise en charge réside dans les mutations de résistance des tumeurs aux traitements, qui peuvent être spécifiques à certains anti-ALK. L'évaluateur de l'ANSM précise que ces données sont validées en pré-clinique ou chez l'animal, la coexistence de cinq anti-ALK ne permettant pas de tester toutes les combinaisons possibles au cours d'essais cliniques. Peu de données étant ainsi disponibles sur les anti-ALK administrés en quatrième ou en cinquième ligne, il est recommandé de procéder à un re-test ALK avant d'administrer un traitement, pour s'assurer que la tumeur n'a pas connu une nouvelle mutation. Ce test n'est cependant pas imposé, car il n'est pas toujours techniquement accessible.

Ces deux difficultés peuvent se combiner. Certaines métastases peuvent en effet être résistantes et d'autres non. Or, les métastases cérébrales n'étant pas accessibles à la biopsie, cette information ne pourra pas nécessairement être connue.

L'étude présentée dans le cadre des demandes d'ATUc et d'AMM est l'étude ALTA, une étude de phase II multicentrique randomisée mais non contrôlée, en ouvert, et portant sur des patients réfractaires au crizotinib et n'ayant pas reçu d'autre anti-ALK. L'évaluateur de l'ANSM souligne que l'étude ne correspond donc pas à la population qui sera visée par l'ATUc, mais il précise qu'aucun essai clinique n'a pour l'heure été effectué sur des patients ayant déjà reçu deux anti-ALK.

S'agissant des caractéristiques démographiques des patients inclus, Marc BARDOU souhaite savoir pourquoi le nombre de patients présentant un ECOG de niveau 2 et le nombre de patients ayant répondu favorablement au crizotinib avant l'essai ont été mis en évidence dans le tableau.

L'évaluateur de l'ANSM explique que le deuxième chiffre présente un intérêt, dans la mesure où il montre que la majorité des patients inclus dans l'essai avaient bien répondu au crizotinib avant de devenir résistants. Des résultats positifs prouveraient donc qu'un patient devenu réfractaire à un premier anti-ALK pourrait tout de même bénéficier de l'administration du second anti-ALK, ce qui fut en l'occurrence le cas. S'agissant de l'ECOG, l'évaluateur de l'ANSM souhaitait simplement souligner que la grande majorité des patients se trouvaient en bon état général lors du lancement de l'essai.

Albert TRINH-DUC note que les patients inclus présentaient majoritairement des adénocarcinomes, qui sont généralement constatés chez les patients tabagiques. Or, ces derniers ne représentent que 39 % de la population de l'étude.

L'évaluateur de l'ANSM n'est pas en mesure de fournir une explication très nette sur ce point. Il semblerait toutefois que la mutation de l'enzyme ALK provoque facilement des cancers, indépendamment d'autres facteurs comme le tabagisme.

Les données d'efficacité mettent en évidence une très bonne survie globale, et une efficacité accrue du traitement à plus forte dose.

Après discussion au sein du Groupe de travail des médicaments utilisés en oncologie et hématologie (GTOH), il a été jugé préférable de ne pas restreindre l'indication aux patients ayant déjà suivi une chimiothérapie, en raison de la faible efficacité de ce traitement sur ces tumeurs. L'arrivée sur le marché de l'alectinib, qui dispose d'une AMM et d'un prix, a également été prise en compte. L'indication préciserait ainsi que le ceritinib et l'alectinib doivent être administrés prioritairement après le crizotinib si cela s'avère pertinent, c'est-à-dire en l'absence de problématique relative au passage de la barrière hématoencéphalique pour le ceritinib ou à la disponibilité pour l'alectinib. La posologie proposée serait conforme à celle de la demande initiale et de l'essai clinique. Une centaine de patients seraient concernés par l'ATUc chaque année d'après le laboratoire, mais ce chiffre pourrait s'avérer plus élevé au regard des données épidémiologiques.

Marc BARDOU demande sur quel argument se fonde la conclusion d'une plus grande efficacité pour la dose de 180 mg/j, dans la mesure où les bornes des intervalles de confiance se chevauchent.

L'évaluateur de l'ANSM explique que les bornes des estimations principales ne se chevauchent pas, ce qui permet de considérer que l'efficacité est bien accrue pour la dose de 180 mg/j.

Marc BARDOU exprime son désaccord sur ce point.

Driss BERDAI souhaite savoir quel test a été appliqué pour s'assurer de la significativité de l'efficacité accrue de la dose à 180 mg/j.

L'évaluateur de l'ANSM répond qu'il s'agit, à sa connaissance, du test Wilcoxon.

Albert TRINH-DUC suppose que les données de sécurité ont également influé sur le choix de la dose de 180 mg/j.

L'évaluateur de l'ANSM assure que les effets indésirables ne diffèrent pas très fortement selon que le patient se voit administrer la dose la plus faible tout au long du traitement ou qu'il passe à 180 mg/j, cette dose n'étant proposée qu'aux patients qui tolèrent bien 90 mg/j. En revanche, il est vrai que le nombre de pneumonies et de pneumopathies observées fut plus élevé parmi les patients ayant reçu 180 mg/j.

Marc BARDOU souhaite savoir pourquoi une comparaison directe entre alectinib et brigatinib n'a pas été demandée.

L'évaluateur de l'ANSM explique que les industriels devraient s'accorder pour réaliser un tel essai, l'alectinib n'étant pas encore disponible en France.

Marc BARDOU remarque cependant que, l'alectinib ayant obtenu une AMM européenne, un essai pourrait au besoin être réalisé dans un autre pays européen.

Vincent GAZIN explique que le CHMP a considéré, au vu de l'urgence à traiter, qu'il pouvait se contenter de l'essai de phase II, en demandant des données comparatives complémentaires. Une étude comparant crizotinib et brigatinib en première ligne étant déjà en cours, la solution proposée a été jugée satisfaisante. Le CHMP tend habituellement, dans le cadre des AMM conditionnelles, à demander des résultats complémentaires issus d'études en cours, plutôt qu'à demander des études nouvelles.

Hélène POLLARD relève que plus de 150 patients se trouvent en *early access program*. Elle s'enquiert de la dose reçue par ces patients, et du suivi dont ils bénéficient.

L'évaluateur de l'ANSM répond que ces patients sont traités à raison de 180 mg/j. Leurs ATU nominatives (ATUn) sont généralement renouvelées, ce qui signifie que le clinicien est satisfait des résultats obtenus.

Marc BARDOU souhaite savoir en quelle ligne de traitement le brigatinib est administré dans le cadre de ces ATUn.

L'évaluateur de l'ANSM répond qu'il est administré en troisième ligne dans 90 % des cas, et en quatrième ligne pour les 10 % restants. Aucune ATUn n'a été délivrée pour une administration après crizotinib seul.

Marc BARDOU constate donc que, l'essai clinique portant exclusivement sur des patients ayant reçu le brigatinib en deuxième ligne, la Commission est appelée à présumer d'un rapport bénéfice/risque positif pour des populations à propos desquelles elle ne dispose d'aucune donnée.

L'évaluateur de l'ANSM confirme qu'il n'y a pas d'essai clinique qui inclus les patients visés par l'ATUc.

Nathalie TELLIER demande pour quelle raison le brigatinib n'est pas administré en première intention.

L'évaluateur de l'ANSM répond qu'un essai contrôlé contre crizotinib est en cours sur le brigatinib en première ligne. Les données à ce sujet ne sont donc pas encore disponibles, et deux alternatives sont déjà approuvées en première ligne.

Le brigatinib possède par ailleurs une AMM aux États-Unis.

L'évaluateur de l'ANSM explique ensuite que la demande d'ATUc, très proche de la demande d'AMM, s'explique par la volonté de ne pas interrompre l'accès aux soins pour les patients, qui devraient, en l'absence d'ATUc, attendre que le prix soit fixé.

Hélène POLLARD relève cependant que le prix du médicament, dans le cadre de l'ATUc, est fixé par le laboratoire, puis pris en compte pour déterminer le prix du médicament dans le cadre de l'AMM.

Un évaluateur de l'ANSM précise que les patients bénéficiant d'une ATU continuerait d'être traité même en l'absence d'ATUc. Cette dernière interdirait uniquement le traitement de nouveaux patients jusqu'à l'obtention de l'AMM. Le prix, quant à lui, est effectivement fixé librement par le laboratoire, même si des seuils ont récemment été fixés par la direction de la Sécurité sociale, à hauteur de 10 000 euros par patient et par an. En revanche, si le prix défini dans le cadre de l'AMM s'avère inférieur au prix défini par le laboratoire dans le cadre de l'ATUc, il revient au laboratoire de rembourser la différence.

Driss BERDAI souligne que les membres de Commission ont vocation à se prononcer sur l'opportunité de l'accès au produit au regard des données cliniques, indépendamment des conditions de prix.

Vincent GAZIN souhaitait simplement expliciter les raisons de cette demande d'ATUc, alors que l'AMM devrait être accordée d'ici un mois.

Marc BARDOU ajoute que la Commission doit prendre en considération l'accès aux soins, et donc la possibilité d'offrir un accès précoce au traitement durant la phase de fixation du prix.

L'évaluateur de l'ANSM indique ensuite que 150 ATU ont été recensées à la fin de l'année 2017, dont deux tiers environ ont été renouvelées. Un programme d'accès compassionnel européen inclut en outre 210 patients.

Les ATU étant délivrées pour trois mois, Marc BARDOU s'étonne de la proportion d'ATU non renouvelées. D'après les données de l'essai, 90 % des patients se trouvent en effet, à trois mois, en survie sans progression (PFS), alors que près d'un tiers des ATU ne sont pas renouvelées.

L'évaluateur de l'ANSM n'est pas certain que la qualité des données relatives aux ATU permette d'effectuer des comparaisons fiables, d'autant que les populations considérées ne sont pas les mêmes.

Marc BARDOU renouvelle donc sa remarque selon laquelle une ATUc serait délivrée à une population pour laquelle aucune donnée ne permet réellement d'évaluer le rapport bénéfice/risque.

Marc MARTIN demande si des éléments sur cette population non incluse dans l'essai et prévue dans le cadre de l'AMM, ont été mis à disposition du CHMP.

L'évaluateur de l'ANSM répond par la négative. Les discussions au CHMP se sont principalement axées sur le brigatinib administré en deuxième ligne aux patients ayant progressé après crizotinib.

Les données de toxicité mettent en évidence une tolérance présumée moins bonne que pour l'alectinib, mais comparable à celle du ceritinib. Trois décès ont été comptabilisés, dont deux à des doses plus élevées en amont du développement du médicament, et un patient inclus dans l'essai et ayant reçu 180 mg/j.

S'agissant des interruptions de traitement au ceritinib dans le cadre des ATU, l'analyse des dossiers a révélé que ces arrêts étaient généralement dus à des intolérances digestives, et non à une absence d'efficacité ou à des pneumopathies.

Albert TRINH-DUC explique qu'il avait soulevé cette question car les effets secondaires pourraient potentiellement être des effets de classe. Une intolérance aux deux premiers anti-ALK pourrait annoncer une mauvaise tolérance au brigatinib, d'autant que ce dernier est supposé être plus puissant que les autres. Il paraît donc nécessaire de préciser cette notion d'intolérance dans le libellé de l'indication, sans quoi les cliniciens pourront difficilement positionner le brigatinib après deux traitements anti-ALK interrompus pour cause d'intolérance.

L'évaluateur de l'ANSM signale que, dans les faits, l'ANSM a reçu des demandes d'ATU pour des patients présentant une toxicité digestive importante au ceritinib. Un effet secondaire propre au brigatinib concerne en revanche l'hypertension, qui est malheureusement peu susceptible de revêtir des effets à long terme compte tenu du pronostic de la maladie, et est donc traitée de façon symptomatique. De la même façon, les cas de bradycardie n'ont pas nécessité d'adaptation de doses et étaient généralement liés à d'autres médicaments consommés par le patient.

S'agissant des pneumopathies, un cas de décès est survenu au cours de l'essai. Cet effet justifie l'initiation à 90 mg/j pendant une semaine. Le traitement doit être en outre interrompu en cas de pneumopathie de grade 3 ou 4, tandis qu'une pneumopathie de grade 2 justifie une réduction de la dose.

Les cas de neuropathies, quant à eux, entraînent simplement des pertes de sensibilité. La plupart des patients conservent des séquelles jusqu'à la fin de leur suivi, mais, en l'absence de douleurs, les investigateurs ont le plus souvent décidé de poursuivre le traitement, compte tenu de la gravité de la maladie. Une adaptation du traitement n'est ainsi recommandée qu'à compter du grade 3.

Les deux autres effets secondaires constatés correspondent à des douleurs musculaires, avec une élévation des CPK, et des troubles visuels, dont deux ont nécessité une réduction de dose pendant l'essai.

Nathalie TELLIER avait également noté, parmi les effets secondaires enregistrés, des problèmes hépatiques.

L'évaluateur de l'ANSM précise qu'il s'agissait principalement de problèmes biologiques, traités avec des adaptations de doses.

Raphaël FAVORY s'enquiert du nombre de patients inclus dans les ATUn et présentant des métastases cérébrales.

L'évaluateur de l'ANSM répond que cette proportion est comprise entre 30 % et 50 %. Il souligne cependant que l'ANSM ne demande pas, dans le formulaire qui accompagne la demande d'ATUn, un niveau de détail très élevé. Il est donc possible que ce chiffre ne soit pas exact.

Marc BARDOU maintient qu'il s'avère impossible de comparer les populations des ATUn et de l'essai clinique. De la même façon, l'indication demandée dans le cadre de l'ATUc porte sur les traitements au-delà de la deuxième ligne, alors que l'essai clinique porte strictement sur la deuxième ligne. Or, indépendamment de la puissance de l'inhibiteur, la réponse des patients après trois ou quatre lignes de traitements de la même classe se pose nécessairement.

Il juge d'ailleurs que la formulation d'indication proposée par le GTOH constitue une recommandation relativement molle en termes de sélection de la population. En outre, la Commission est invitée à se prononcer en faveur d'un rapport bénéfice/risque positif, mais sans pouvoir l'évaluer. Le fait que 25 à 30 % des patients ne renouvellent pas leur ATUn après trois mois pose également question, dans la mesure où il pourrait aussi bien relever d'un problème de tolérance que d'un problème d'inefficacité.

Albert TRINH-DUC estime que, le délai de trois mois n'étant pas suffisant pour pouvoir trancher sur l'efficacité, il semble normal que le taux de renouvellement soit relativement élevé. Les non-renouvellements proviennent probablement des effets secondaires. Le taux de renouvellement présenté tend donc plutôt à desservir le produit qu'à apporter des informations utiles.

Il demande par ailleurs s'il ne serait pas légitime, après une deuxième ligne d'anti-ALK et avant l'administration du brigatinib, de réévaluer systématiquement l'état mutationnel de l'enzyme. Il souhaite savoir si ce point a été évoqué par le GTOH.

Vincent GAZIN revient sur les points discutés par le GTOH. Il indique que les données disponibles ne permettent pas de définir la stratégie thérapeutique en fonction des différentes mutations ALK. Les résultats d'analyse *in vitro* montrent que les molécules présentent des affinités différentes en fonction des sous-types de variation, ce qui permettrait en théorie de définir des stratégies de traitements. Aucun essai clinique ne permet cependant de confirmer ces analyses. Pour ces raisons, le GTOH est revenu à une stratégie par lignes de traitement, en utilisant des extrapolations, des effets de classe, et une partie des données ressortant des ATUn. Le GTOH et le CHMP ont souligné les limites des données disponibles, mais celles-ci se trouvent contrebalancées par le besoin médical.

Albert TRINH-DUC souhaite savoir si le CHMP pourrait demander une étude contrôlée comparant brigatinib et ceritinib en deuxième ligne.

Vincent GAZIN confirme qu'une telle étude aurait semblé possible en seconde ligne, mais précise qu'elle devient plus difficile à réaliser à mesure que le nombre de lignes progresse, les populations devenant plus faibles et moins homogènes.

Albert TRINH-DUC remarque que 150 ATUn ont été délivrées en France, en un an et demi, dont 90 % à des patients en troisième ligne de traitement. Il apparaît ainsi possible, avec de tels effectifs, de lancer une étude européenne sur le brigatinib en troisième ligne.

Nathalie TELLIER se dit extrêmement gênée par les effets indésirables liés à ce produit. La notice d'information fait notamment état de problèmes cardiaques fréquents et de pneumonies très fréquentes.

Vincent GAZIN convient du fait que, comme le crizotinib, cette molécule est nocive, ce qui impose une surveillance, des préventions, des schémas de réduction de dose, etc. Le rapport bénéfice/risque reste cependant favorable au regard du pronostic péjoratif de la pathologie et du besoin médical.

Hélène POLLARD relève que de nombreuses ATUn ont été délivrées pour les autres produits disponibles, ce qui suggère que plusieurs autres possibilités de traitement existent.

Marc BARDOU observe d'ailleurs que, dans l'indication proposée par le GTOH, les mentions « *ne pouvant recevoir ni ceritinib ni alectinib* » et « *pour lesquels il n'existe pas d'alternative thérapeutique appropriée* » ont le même sens. Il suggère d'ôter la référence au ceritinib et à l'alectinib, le brigatinib étant simplement indiqué pour les patients réfractaires au crizotinib et pour lesquels il n'existe pas d'alternative appropriée.

Vincent GAZIN explique que, s'agissant de l'alectinib, l'usage du terme « *ne pouvant recevoir* » est lié au fait que la molécule n'est pas encore remboursée, et donc non disponible. Il ne concerne pas les patients intolérants ou réfractaires, contrairement au crizotinib ou au ceritinib. Le brigatinib aurait plutôt vocation à être administré en troisième ligne, mais il paraissait important de conserver la possibilité de le prescrire après le crizotinib en cas d'intolérance au ceritinib ou d'indisponibilité de l'alectinib.

Peggy CHOCARNE et Céline CHU rejoignent la séance à 15 heures 20.

Marc BARDOU propose donc d'indiquer que le produit serait indiqué pour les patients « *pour lesquels il n'existe pas d'alternative thérapeutique appropriée et disponible* ». Il craint en effet que la proposition actuelle du GTOH ne permette pas de savoir clairement sur quelle ligne se positionnera le brigatinib.

L'évaluateur de l'ANSM explique que, tant que l'alectinib n'est pas disponible, le brigatinib serait administré après le ceritinib, comme dans les ATUn actuelles. Lorsque l'alectinib sera disponible, le brigatinib sera administré en troisième ou quatrième ligne, selon que le patient aura reçu du ceritinib ou non.

Marie-Alix ALIX demande si le crizotinib est systématiquement administré en première ligne, même en cas de métastases cérébrales, alors qu'il ne passe pas la barrière hématoencéphalique.

Vincent GAZIN confirme qu'il s'agit pour l'heure du seul produit disposant d'une autorisation en première ligne. Le brigatinib n'a pas encore montré son efficacité en première ligne.

Marc BARDOU souligne par ailleurs que la notice d'information aux patients n'est absolument pas rédigée de façon adaptée ni compréhensible.

Hélène POLLARD appelle d'ailleurs les industriels à mener les mêmes efforts que les promoteurs académiques, qui rédigent leurs notes d'information en collaboration avec les associations de patients.

Albert TRINH-DUC s'interroge sur la possibilité pour la France, de demander en CHMP une étude contrôlée en deuxième ligne pour le brigatinib.

Marc BARDOU met au vote les deux indications discutées en séance.

La Commission, après en avoir délibéré, approuve à l'unanimité l'autorisation temporaire d'utilisation de cohorte (ATUc) du brigatinib, comprimés pelliculés de 30 et 180 mg, dans l'indication du traitement des patients

- atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules (CBNPC) avancé,
- présentant un réarrangement du gène ALK (anaplastic lymphoma kinase),
- réfractaires ou intolérants au crizotinib,
- pour lesquels il n'existe pas d'alternative thérapeutique appropriée et disponible et ne pouvant être inclus dans un essai clinique en cours disponible en France.

A la posologie : 90 mg q1d per os en induction 7 jours puis 180 mg.

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

Vincent GAZIN et les évaluateurs de l'ANSM quittent la séance.

5.2 Demande d'autorisation temporaire d'utilisation de cohorte (ATUc) Vyxeos® (daunorubicine/cytarabine) (pour avis)

Un évaluateur de l'ANSM précise que l'indication de la demande d'ATUc concerne les patients âgés de 60 à 75 ans présentant une LAM (leucémie aiguë myéloïde) secondaire à un traitement ou une LAM de novo avec des anomalies de types syndromes myélodysplasiques (SMD).

Elle rappelle que la LAM touche principalement des personnes âgées, avec un âge médian de diagnostic de 64 ans. Selon la dernière classification de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS), quatre catégories sont à distinguer :

- les LAM avec anomalies génétiques récurrentes ;
- les LAM avec anomalies associées aux myélodysplasies ;
- les LAM secondaires à un traitement ;
- les LAM sans spécification particulière.

Seules les LAM avec anomalies associées aux myélodysplasies et les LAM secondaires à un traitement sont concernées par demande d'ATUc. Elles représentent des LAM à haut risque.

Parmi les autres facteurs de pronostic évoqués, figurent les caryotypes/cytogénétiques complexes et/ou monosomies, les anomalies moléculaires de type mutation FLT3 ou IDH2, et des comorbidités comme l'âge ou les antécédents médicaux cardiovasculaires, qui peuvent empêcher l'instauration d'une chimiothérapie et rendre les patients inéligibles à la greffe.

Céline CHU explique que le Vyxeos® correspond à une optimisation galénique. Il combine deux molécules de référence en LAM, la cytarabine et la daunorubicine, présentes à un ratio molaire fixe de 5/1, et encapsulées dans un liposome. Ces deux molécules font partie du protocole standard de traitement d'induction de référence, dit protocole 7+3. Ce dernier consiste à administrer la cytarabine en perfusion pendant 7 jours, puis la daunorubicine pendant 3 jours. Le ratio de 5/1 a été étudié *in vitro* et chez l'animal, et la présence d'un liposome créé à partir de cholestérol et de phospholipide diminue l'effet de premier passage.

Des essais cliniques sont ouverts aux États-Unis dans de multiples indications, à la fois pour les LAM réfractaires et nouvellement diagnostiquées. Vyxeos® est autorisé aux États-Unis depuis le 3 août 2017 dans la même indication que celle demandée dans le cadre de l'ATUc, mais sans restriction d'âge. Aucun essai n'est en cours France et aucune demande d'ATUc n'a été formulée. Le laboratoire a déposé sa demande d'ATUc le 8 décembre 2017 et estime que 30 personnes pourraient bénéficier du traitement chaque année.

En parallèle, le laboratoire a déposé un dossier d'AMM en procédure centralisée le 2 novembre 2017.

Le dossier fourni par le laboratoire, pour l'AMM comme pour l'ATUc, s'appuie sur une étude pivot de phase III (CLTR0310-301), qui étudie l'effet du Vyxeos® en première ligne chez des patients âgés de 60 à 75 ans et atteints d'une LAM à haut risque. L'étude CLTR0308-204, de phase IIb, étudie l'effet du Vyxeos® chez des patients de 60 à 75 atteints d'une LAM nouvellement diagnostiquée. Il s'agit d'une étude pilote, ayant conduit à l'étude CLTR0310-301. Enfin, l'étude CLTR0308-205, de phase IIb, a porté sur des patients de moins de 65 ans en première rechute.

L'étude CLTR0310-301 est une étude multicentrique, randomisée, en ouvert, et contrôlée. Le bras comparateur était composé de patients suivant le protocole 7+3. Le nombre d'inductions et de consolidations reçues dépendait de la réponse confirmée par l'évaluation de la moelle osseuse. Les caractéristiques générales de la population (âge, sexe) étaient équivalentes dans les deux bras. L'évaluateur de l'ANSM souligne d'ailleurs que la population incluait des leucémies myéloïdes monocytaires chroniques ayant évolué en LAM, des LAM de novo, et des LAM associées à des SMD, ayant reçu ou non des agents hypométhylants précédemment. Les mêmes proportions de sous-types de LAM étaient représentées dans les deux bras.

Le critère principal de l'étude concernait l'amélioration de la survie globale. Un gain significatif de 3,6 mois a été observé pendant l'étude. L'analyse de sensibilité, excluant les données collectées après la greffe et évaluant donc uniquement l'efficacité du médicament, met en évidence une augmentation non significative de la survie globale, qui passe de 5,55 à 7,75 mois. L'analyse de sensibilité menée en fonction de facteurs de stratification comme l'âge ou le type de LAM révèle elle aussi une amélioration de la survie globale, sauf pour les patients atteints d'un SMD évolué en LAM et qui avaient reçu des agents hypométhylants.

Le taux de rémission complète (RC) et le taux de rémission complète associé à un recouvrement incomplet des neutrophiles et plaquettes (RCi) constituaient des critères secondaires de l'étude. Ces taux s'avèrent supérieurs pour le Vyxeos®, avec 47,7 %, contre 33,3 % pour le bras 7+3, indépendamment de l'âge. La

médiane de SSP s'élève quant à elle à 2,53 mois pour le bras Vyxeos® contre 1,31 mois pour le bras 7+3, ce qui constitue un résultat significatif. Le même constat vaut pour le taux de patients ayant acquis une réponse morphologique complète et pour le taux de greffes de cellules souches. En revanche, aucune différence n'a été constatée concernant la durée de rémission.

Le CHMP ayant demandé des précisions sur la proportion plus élevée de patients en RC ayant pu recevoir une greffe dans le bras Vyxeos® (37,3 %) que dans le bras 7+3 (25,6 %), l'évaluateur de l'ANSM ajoute qu'au total, 91 patients en RC ont reçu une greffe de cellules souches. En supprimant les données collectées après la greffe, la survie globale n'est pas atteinte pour le bras Vyxeos®.

Les posologies de Vyxeos® administrées en consolidation dans les études de phase II2 étaient plus élevées que pour l'étude CLTR0310-301 avec 100 unités/m², contre 65 unités/m².

L'étude CLTR0308-204 a porté sur une population mixte, comprenant des LAM à risque favorable, intermédiaire et élevé. Les résultats confirment ceux observés dans l'étude précédente, avec toutefois une amélioration très nette du taux de RCi, qui atteint 17,9 %, contre 2,4 % dans le bras 7+3. Aucune différence n'a en revanche été notée concernant le taux de RC, et le taux d'aplasie à deux semaines s'est avéré plus élevé dans le bras Vyxeos®.

L'étude CLTR0308-205 était une étude de phase II, multicentrique, randomisée, en ouvert et contrôlée, portant sur 126 patients âgés de 18 à 65 ans en première rechute. Cette population inclut elle aussi des patients atteints de LAM à risque favorable, intermédiaire et élevé. Le critère primaire était le taux de survie à un an, plus élevé dans le bras Vyxeos®, avec 35,8 % contre 27,3 % dans le bras 7+3, mais ce résultat était non significatif. Aucune différence n'a été observée en termes de médiane de survie. Les critères secondaires étaient également négatifs, qu'il s'agisse du taux de RC, du pourcentage d'aplasies, ou de la proportion de sujets ayant pu bénéficier de la greffe.

S'agissant des données de sécurité, l'évaluateur de l'ANSM indique que 403 sujets ont été exposés dans le cadre des trois études. Pour ce qui est de l'étude de phase III, à exposition comparable, les pourcentages de patients ayant subi des effets indésirables sont similaires dans les deux bras. En revanche, les effets indésirables graves ont concerné 59 % des patients dans le bras Vyxeos®, contre 43 % dans le bras 7+3.

Les taux d'effets indésirables supérieurs au grade 3 étaient similaires dans les deux bras, les plus communs étant les neutropénies fébriles, les pneumonies, les hypoxies, les hypertensions, les septicémies, les insuffisances respiratoires, les fatigues, les septicémies, les hypotensions, les fractions d'éjection diminuée, les œdèmes pulmonaires, etc. Aucun nouveau signal par rapport au protocole 7+3 n'a été observé. Le taux de décès était inférieur dans le bras Vyxeos®, avec 69,3 %, contre 84,8 % dans le bras 7+3. Ces décès étaient dus principalement à la progression de la maladie, mais les décès dus aux infections étaient plus importants dans le bras Vyxeos®.

Après le premier tour d'évaluation, deux objections majeures ont été exprimées par le CHMP. Les données de l'étude pivot proviennent uniquement de sujets atteints de LAM nouvellement diagnostiquées, ce qui ne correspond pas à l'indication revendiquée par le laboratoire. Par ailleurs, cette étude pivot portait uniquement sur des patients âgés de plus de 60 ans, alors que l'indication demandée pour l'AMM ne prévoit aucune restriction d'âge. Le promoteur doit adresser des réponses à ces objections.

L'étude de phase III a donc démontré une amélioration de la survie globale et des critères d'efficacité secondaires. En revanche, l'étude CLTR0308-205 ne fait pas apparaître de résultats significatifs. Le profil de tolérance de Vyxeos® est similaire à celui du protocole standard 7 + 3. Ce produit entraîne toutefois une myélosuppression prolongée, une incidence plus élevée d'événements hémorragiques de faible grade, et une incidence plus élevée d'infections graves. Aucune preuve d'augmentation de la toxicité cardiaque n'a pour l'heure été recueillie.

Le GTOH s'est réuni le 9 mars et s'est prononcé favorablement à l'ouverture de l'ATUc de Vyxeos®, utilisé en première ligne de traitement, chez des patients n'ayant pas reçu de traitement antérieur par des agents déméthylants.

La Commission est invitée à se prononcer sur cette indication.

Compte tenu des effets indésirables très fréquents observés, Nathalie TELLIER s'interroge sur l'état de santé des personnes pendant les 3,6 mois de survie supplémentaires apportés par le Vyxeos®.

L'évaluateur de l'ANSM rappelle que le produit s'adresse à une population de sujets âgés atteints d'une maladie très sévère. La forme galénique adoptée apporte une amélioration de la prise en charge par un plus

faible nombre d'administrations. Du fait de sa forme liposomale, une diminution de la toxicité est attendue. En se basant sur les données actuelles, le Vyxeos® a un profil de sécurité similaire au protocole 7+3, exception faite de l'aplasie et d'une augmentation modérée des saignements. Les experts jugent ces effets indésirables gérables et espèrent une limitation des complications liées aux perfusions.

Albert TRINH-DUC s'étonne de la réserve du GTOH, dans la mesure où la molécule est construite sur le même principe actif. Il souhaite notamment savoir pourquoi le traitement serait interdit aux patients ayant préalablement reçu un traitement déméthylant, qui fait partie du traitement de référence pour les SMD. Les résultats de l'étude de phase III ne font en effet apparaître aucune perte de chance pour ces patients. Or, le traitement au Vyxeos® étant *a priori* moins contraignant que le protocole 7+3, il souhaite connaître le risque encouru par les patients ayant reçu un agent déméthylant préalablement à l'administration du Vyxeos®.

Hélène POLLARD demande si la métabolisation des produits injectés est la même lorsqu'ils sont encapsulés dans un liposome.

Isma AZIBI explique que l'injection sous forme liposomique permet un allongement de demi-vie et une distribution différente.

Raphaël FAVORY relève, que, d'après le tableau 2, les effets du traitement par Vyxeos® ne sont pas significatifs, par rapport à ceux du traitement par protocole 7+3, pour les patients ayant préalablement reçu un traitement par agent déméthylant.

Marc BARDOU souhaite donc savoir pourquoi ces patients seraient exclus du traitement par Vyxeos®.

Peggy CHOCARNE explique ne pas disposer de l'argumentaire ayant conduit le GTOH à arrêter cette proposition, le libellé de l'indication de l'ATUc ayant été affiné *a posteriori* par voie électronique par les membres du GTOH.

Marc BARDOU souhaite s'assurer que les analyses de sous-groupes étaient préspecifiées.

L'évaluateur de l'ANSM le lui confirme. Elle croit savoir que l'exclusion des patients ayant suivi un traitement préalable par agents déméthylants se justifie par l'absence de bénéfice significatif.

Stéphane VIGNOT remarque que les patients n'ayant pas préalablement reçu d'agent déméthylant enregistrent une survie médiane trois fois supérieure dans le bras Vyxeos®, tandis que les patients ayant reçu des agents déméthylants affichent une survie médiane légèrement inférieure pour le bras Vyxeos® que pour le bras 7+3. Ce constat, même en l'absence de significativité, a pu conduire le GTOH à retenir l'indication proposée.

Albert TRINH-DUC observe alors qu'il aurait été possible de préciser que le produit est plus efficace en l'absence de traitement préalable aux agents déméthylants.

Stéphane VIGNOT estime toutefois qu'une telle mention aurait paru délicate au regard des effectifs concernés.

Le faible nombre de patients ayant reçu des agents déméthylants avant l'essai amène d'ailleurs Marc BARDOU à s'interroger sur la préspecification des sous-groupes.

Stéphane VIGNOT suppose que le laboratoire a stratifié les résultats indépendamment du nombre de patients présents dans chaque groupe. Cette analyse reste donc exploratoire.

Jean-Michel RACE rejoint la séance.

Driss BERDAI remarque que les patients n'ayant pas reçu de traitement déméthylant au préalable affichent un intervalle de confiance compris entre 0,21 et 0,97, ce qui suggère un préjudice potentiel pour le groupe "7+3", la valeur supérieure de l'intervalle de confiance étant inférieure à 1.

Il s'interroge sur la quantité totale des principes actifs reçue en moyenne par les patients dans chacun des sous-groupes (with/without prior HMA), cette information étant nécessaire pour savoir si l'exposition réelle des patients était la même.

L'évaluateur de l'ANSM indique que, dans les études préalables de pharmacocinétique, l'exposition était la même. Pendant l'essai, autant de cures d'induction que de consolidation ont été administrées.

Marc BARDOU met au vote la proposition d'indication modifiée par la Commission.

Peggy CHOCARNE et l'évaluateur de l'ANSM quittent la séance.

A l'issue de la séance, il est précisé que la position du GTOH était effectivement basée sur la notion de l'absence de signal d'efficacité de l'association daunorubicine-cytarabine chez les patients ayant reçu des agents deméthylants au préalable, et que ceux-ci relèvent ainsi plutôt de protocoles innovants (avis d'expert transmis à l'ANSM).

La Commission après en avoir délibéré, a voté par voie électronique, par 6 voix pour, 3 voix contre et une abstention, sur l'autorisation temporaire d'utilisation de cohorte (ATUc) de Vyxeos (daunorubicine 44 mg – cytarabine 100 mg) dans l'indication du Traitement de première ligne des patients âgés de 60 à 75 ans et présentant une Leucémie Aiguë Myéloblastique (LAM) secondaire à un traitement ou une LAM de novo avec des anomalies de type Syndrome Myélodysplasique (SMD).

Pour : Serge ANE, Isma AZIBI, Driss BERDAI, Jacques JOURDAN, Nathalie TELLIER, Albert TRINH-DUC

Contre : Marie-Alix ALIX, Marc BARDOU, Raphaël FAVORY

Abstention : Hélène POLLARD

La Commission après en avoir délibéré, a voté par voie électronique, par 3 voix pour, 5 voix contre et deux abstentions, sur l'autorisation temporaire d'utilisation de cohorte (ATUc) de Vyxeos (daunorubicine 44 mg – cytarabine 100 mg) dans l'indication du Traitement de première ligne des patients âgés de 60 à 75 ans et présentant une Leucémie Aiguë Myéloblastique (LAM) secondaire à un traitement ou une LAM de novo avec des anomalies de types Syndromes Myélodysplasiques (SMD), chez les patients n'ayant pas reçu de traitement antérieur par agents déméthylants.

Pour : Marie-Alix ALIX, Marc BARDOU, Raphaël FAVORY

Contre : Serge ANE, Driss BERDAI, Jacques JOURDAN, Nathalie TELLIER, Albert TRINH-DUC

Abstention : Isma AZIBI, Hélène POLLARD

5.3 Demande de Recommandation temporaire d'Utilisation (RTU) Misoprostol (pour information)

Un évaluateur de l'ANSM souligne que compte tenu de l'urgence du dossier, et afin de ne pas mettre à mal l'accès au traitement, il n'a pas été possible de présenter ce sujet à la Commission en amont de la validation des RTU.

Elle rappelle que l'ANSM a été informée, au premier semestre 2017, de la décision du laboratoire Pfizer d'interrompre la commercialisation de Cytotec® en France, où la spécialité bénéficie d'une AMM depuis 1986, par procédure nationale, pour le traitement préventif ou curatif de l'ulcère et des lésions gastro-duodénales. Depuis l'arrivée sur le marché d'alternatives thérapeutiques plus innovantes, le Cytotec® était principalement utilisé hors AMM (plus de 94 % des boîtes vendues), notamment dans l'interruption volontaire de grossesse (IVG), l'interruption médicale de grossesse (IMG), ou encore le déclenchement artificiel du travail à terme.

La décision du laboratoire a conduit l'ANSM à mettre en place un plan d'actions afin d'assurer la continuité des soins.

Une concertation a d'abord été organisée avec l'ensemble des parties prenantes, notamment les professionnels de santé, les laboratoires titulaires des traitements alternatifs, les associations de patients, les instances sanitaires et les ordres professionnels. Dans ce cadre, deux réunions se sont tenues, le 20 novembre et le 21 décembre 2017.

Dahlia SACCAL-DIAB ajoute que l'objectif des mesures mises en place par l'ANSM consistait à :

- assurer la continuité de l'accès aux soins en gynécologie, notamment dans l'IVG médicamenteuse ;
- assurer des conditions d'utilisation sûres et conformes aux données de la science dans d'autres indications comme l'induction du travail à terme ;
- envisager un cadre pour les utilisations non couvertes par des AMM existantes, comme la prise en charge des fausses couches précoces, des IMG, et des morts fœtales *in utero* (MFIU) ;
- informer l'ensemble des parties prenantes des changements intervenant à compter du 1^{er} mars 2018.

Afin d'assurer la continuité de l'accès aux soins dans l'IVG, l'ANSM a largement communiqué avec les laboratoires titulaires des AMM des spécialités contenant du misoprostol, et a obtenu de leur part un engagement permettant de sécuriser les approvisionnements des spécialités concernées, Gymiso® et

MisoOne®. Les volumes de production et de boîtes mises à disposition ont été augmentés depuis octobre 2017. Il convenait également d'assurer la diversification des sources de substances actives afin de prévenir toute rupture d'approvisionnement.

L'ANSM a en outre travaillé à la mise à disposition d'un conditionnement unitaire du MisoOne® (misoprostol 400 µg), plus adapté à l'usage en ville. Cette présentation possédait une AMM mais n'était pas commercialisée jusqu'en 2017.

Enfin, l'ANSM a effectué plusieurs rappels du cadre réglementaire régissant les procédures d'IVG en France, en lien avec les tutelles, par le biais des Agences régionales de Santé (ARS) et des ordres professionnels.

Concernant l'induction du travail à terme, l'évaluateur de l'ANSM indique que les spécialités les plus utilisées en France sont des produits disposant d'AMM et contenant du dinoprostone. Certaines maternités pratiquent le déclenchement du travail à terme avec le misoprostol, en dehors des indications de l'AMM.

En Europe du Nord, une AMM a été octroyée en 2017 pour la spécialité Angusta®, un comprimé contenant 25 µg de misoprostol, par voie orale. Ce dosage est adapté à l'induction du travail à terme, et le laboratoire danois titulaire de l'AMM a déposé une demande en France et dans d'autres pays européens en octobre 2017. L'évaluation de cette demande a abouti à un avis favorable, et l'AMM a été notifiée en janvier 2018. La Commission de transparence de la HAS a, le 21 mars 2018, conclu à un service médical rendu (SMR) faible et à une amélioration de SMR de niveau 4. Une phase d'échange avec le laboratoire (contradictoire) est prévue.

La troisième action consistait à délivrer des RTU pour les utilisations non couvertes par les AMM existantes. Ces utilisations ont été identifiées grâce à la concertation avec les professionnels de santé et à la veille médicale assurée par l'ANSM. Des échanges ont ensuite eu lieu avec les titulaires d'AMM afin de rédiger un protocole visant à harmoniser ces pratiques. Ces protocoles ont été discutés avec les professionnels de santé dans le cadre d'un Comité scientifique spécialisé temporaire (CSST) qui s'est réuni le 5 février. Enfin, un calendrier garantissant l'opérationnalité des RTU au 1^{er} mars a été défini.

Les deux spécialités concernées par ces RTU sont Gymiso® 200 µg et MisoOne® 400 µg, sous forme de comprimés. Elles seront indiquées pour :

- la prise en charge des fausses couches précoces, avant 14 semaines d'aménorrhées, avec une prise en charge chirurgicale complémentaire en cas d'expulsion incomplète ;
- les IMG et les MF/U, après 14 semaines d'aménorrhées : ce protocole associe la prise de mifépristone et de misoprostol.

S'agissant de la prise en charge des fausses couches, le protocole retenu prévoit une posologie initiale de 400 µg *per os*, éventuellement renouvelée en cas d'expulsion incomplète, toutes les trois heures, sans dépasser la dose de 2 400 µg/48h. Pour les contre-indications et précautions d'emploi, l'ANSM a effectué un renvoi vers la base de données publiques des médicaments. Les effets indésirables les plus fréquemment rencontrés dans ces indications sont des troubles digestifs avec fièvre et frissons, des saignements, et des douleurs pelviennes. Il est précisé que la persistance des douleurs pelviennes et du saignement peut suggérer une expulsion incomplète, et donc justifier un geste chirurgical complémentaire.

Dans le cadre de la RTU, le misoprostol sera soumis à prescription médicale (liste I) et réservé à l'usage professionnel. Il ne peut donc être délivré en officine qu'aux médecins, sur présentation d'une commande à usage professionnel.

L'évaluateur de l'ANSM précise qu'aucune fiche de suivi des patientes ne sera mise en place, pour des raisons pratiques, la prise en charge de la fausse couche précoce ayant souvent lieu en ville. Les laboratoires se sont en revanche engagés à mettre en place une étude observationnelle pour assurer un suivi de l'efficacité et de la sécurité d'emploi.

Pour ce qui est de la RTU dans l'IMG et la MF/U, un traitement préalable par mifépristone est requis pour assurer une préparation cervicale. Le schéma d'administration et la posologie dépendent ensuite de l'âge gestationnel et de l'état de l'utérus :

- entre 14 SA et 31 SA :

utérus non cicatriciel → 400 µg *per os*, renouvelable toutes les 3 - 4 h si nécessaire. Dose max = 1200 µg en 24h.

utérus cicatriciel → réduire dose initiale et renouvellements, au moins en les divisant par 2 conformément aux recommandations des sociétés savantes. Dose max 600 µg en 24h.

- entre 32 SA et 36 SA :

utérus non cicatriciel → réduire dose initiale et renouvellements, au moins en les divisant par 2 conformément aux recommandations des sociétés savantes. Dose max 600 µg en 24h.

utérus cicatriciel → ne pas utiliser de misoprostol à ce terme avec ces doses.

Si absence d'évacuation dans un max de 72 h après la dernière prise de misoprostol, l'induction du travail sera réalisée selon les techniques habituellement utilisées.

Le même processus a été adopté pour les contre-indications, précautions d'emploi, et effets indésirables que pour la RTU portant sur les fausses couches précoces. S'agissant des effets indésirables, un risque rare de rupture utérine a cependant été rapporté pour les prises en charge au cours du deuxième ou troisième trimestre, notamment chez les femmes multipares ou ayant une cicatrice de césarienne.

Dans le cadre de cette RTU, l'utilisation de misoprostol est réservée à l'usage hospitalier des médecins spécialistes. Des fiches de suivi ont été mises en place pour encadrer cette utilisation. Elles incluront des données sur les doses administrées, les répétitions, les renouvellements, et les traitements concomitants.

Parmi les autres mesures mises en place, on peut citer :

- la prise en charge de Gymiso® et MisoOne® par l'Assurance-Maladie dans le cadre d'un forfait fausse couche : le médecin facture le montant d'une consultation ainsi qu'un montant forfaitaire couvrant l'utilisation des médicaments ;
- la mise en place d'un plan de communication par l'ANSM ;
- les échanges avec les titulaires des spécialités concernées par les RTU, concernant notamment les études de suivi pour la fausse couche précoce, la pérennité des stocks de sécurité, et les futures extensions et évolution des AMM existantes.

Marc BARDOU demande pourquoi la demande d'AMM pour Angusta® n'a pas été soumise à la Commission.

L'évaluateur de l'ANSM explique que le laboratoire a d'abord demandé une AMM dans le cadre d'une procédure décentralisée dans 4 pays d'Europe du Nord. Après l'octroi de cette AMM dans les pays concernés, une demande a été déposée pour la France ainsi que d'autres pays à la fin de l'année 2017, dans le cadre d'une procédure de *repeat use*.

Marc BARDOU s'interroge sur les coûts des produits Gymiso® et MisoOne® par rapport au Cytotec®. Il semble en effet que le laboratoire ait décidé d'interrompre la commercialisation de Cytotec® pour des raisons financières.

Jean-Michel RACE estime qu'au-delà de cette considération, l'intervention du Défenseur des Droits à propos du déclenchement du travail à terme a probablement amené le laboratoire à considérer que des risques juridiques pouvaient exister. Il rappelle d'ailleurs que la commercialisation du Cytotec® est interrompue uniquement en France.

Il précise que le forfait IVG est actuellement fixé à 13 euros pour deux comprimés de Gymiso® ou un comprimé de MisoOne®, ce qui correspond à une boîte de 60 comprimés de Cytotec®. Cet épisode a cependant permis de constater que le circuit habituel des IVG n'était souvent pas respecté, le Cytotec® étant souvent acheté en officine, sans que les comprimés non utilisés soient restitués. La différence de prix n'apparaissait donc pas évidente dans le cadre de la prise en charge ambulatoire.

Albert TRINH-DUC souhaite savoir si ces produits seront remboursés.

Jean-Michel RACE explique qu'ils figurent sur la liste des produits non remboursables, mais qu'un arrêté fixe le prix de vente de ces médicaments aux professionnels de santé. Ces produits ne seront pas délivrés directement aux patientes.

Driss BERDAI remarque que le déclenchement du travail à terme requiert des posologies spécifiques. Or, la spécialité Angusta® restant en cours d'évaluation, ce besoin serait pris en charge par un usage hors AMM du MisoOne® et du Gymiso®, qui devraient être préparées afin d'obtenir la dose requise.

L'évaluateur de l'ANSM explique que plusieurs spécialités alternatives, possédant une AMM, sont déjà indiquées dans le déclenchement du travail à terme. Certaines maternités continuent cependant à utiliser le misoprostol à dose réduite, à partir de comprimés de Cytotec® broyés.

Driss BERDAI s'interroge donc sur l'urgence qu'il y aurait à mettre Angusta® à disposition.

Jean-Michel RACE explique que l'ANSM ne souhaitait pas voir se reproduire, avec le Gymiso® et le MisoOne®, les mêmes pratiques que pour le Cytotec® et a donc souhaité procéder rapidement, étant

entendu qu'il n'existe pour l'heure aucun misoprostol disponible et disposant d'une AMM pour le déclenchement du travail. Or, même si le nombre de maternités utilisant du misoprostol s'est réduit, les gynécologues considèrent que ce produit conserve une place dans la pharmacopée, notamment pour les femmes sur lesquelles les dispositifs intravaginaux présentent une moindre efficacité.

Driss BERDAI comprend tout de même qu'Angusta® ne répond pas à un besoin médical non couvert.

Jean-Michel RACE confirme que d'autres spécialités permettent de couvrir cette indication. Au vu de l'utilisation persistante de misoprostol dans le déclenchement du travail, il paraissait cependant important d'offrir cette possibilité.

La prochaine réunion se tiendra le 17 mai 2018.

En l'absence de questions diverses, le Président clôt la séance à 16 heures 50.

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

Marc BARDOU