

Secrétariat des Commissions

**Commission évaluation initiale du
rapport entre les bénéfiques et les
risques des produits de santé N°1**

Compte-rendu de la séance du 10 mars 2016

PARTICIPANTS

Membres de la Commission :

Nicolas ALBIN
Marie-Alix ALIX
Serge ANE
Isma AZIBI
Marc BARDOU
Driss BERDAI
Michel BIOUS
Raphaël FAVORY
Jacques JOURDAN
Philippe LABRUNE
Hélène POLLARD
Nathalie TELLIER
Albert TRINH-DUC

Directeur général de l'ANSM ou son représentant :

Dominique MARTIN, directeur général
Cécile DELVAL, directrice de l'évaluation
Mahmoud ZUREIK, directeur scientifique et de la stratégie européenne

Secrétariat de la Commission :

Marie-Lise MIGUERES
Magali RODDE
Corinne CHARDAVOINE
Patricia ESTRELLA

Participants de l'ANSM :

Nadia BAHMAD, Direction de l'évaluation
Pierre DEMOLIS, Directeur adjoint, Direction scientifique et de la stratégie européenne
Joëlle EL-KHOURY, Direction évaluation
Marie-Laure GODEFROY, Service de déontologie de l'expertise
Pierre-Philippe LACROIX, Direction de la communication
Annie LORENCE, Direction de l'évaluation
Françoise MANCEL, Direction de l'évaluation
Marc MARTIN, Direction des médicaments en oncologie, hématologie, immunologie et néphrologie

Prestataires :

Lisa BLIN, Films de l'Arche
Audrey MOTTIER, Films de l'Arche
Claude POUPARD, Films de l'Arche
Marion MADRIAS, rédacteur société Ubiquis

Ordre du jour réalisé

1. INTRODUCTION	3
1.1. Introduction du directeur général de l'ANSM.....	3
2. PRESENTATION.....	3
2.1. Les nouvelles commissions consultatives	3
2.2. Missions de la Commission	Erreur ! Signet non défini.
2.3. Règlement intérieur	3
2.4. Règles de déontologie	3
3. ELECTION DU PRESIDENT ET DU VICE-PRESIDENT	3
4. PRESENTATION DE LA REGLEMENTATION.....	5
4.1. ATUc	5
4.2. RTU	6
5. RETOUR D'INFORMATION DES DOSSIERS EXAMINES PAR LE CHMP LORS DE LA REUNION DE FEVRIER 2016 (INFORMATION)	8
6. ANNONCE DES CONFLITS D'INTERETS (INFORMATION).....	9
7. DOSSIER THEMATIQUE : DEMANDE D'AUTORISATION TEMPORAIRE D'UTILISATION DE COHORTE (ATUC).....	9
7.1. Daratumumab	9

Dominique MARTIN ouvre la séance à 13 heures 00.

1. Introduction

1.1. Introduction du directeur général de l'ANSM

Dominique MARTIN introduit la séance de la Commission dans sa nouvelle composition. Il rappelle que les commissions consultatives de l'ANSM viennent d'être renouvelées.

Dominique MARTIN présente l'Agence et sa gouvernance, dont la commission fait partie et propose un temps d'échange avec les membres de la Commission.

Dominique MARTIN quitte la séance à 14 heures 10.

2. Présentation

2.1. Les nouvelles commissions consultatives

Mahmoud ZUREIK présente les commissions consultatives de l'ANSM et en détaille les missions.

2.2. Règlement intérieur

Marie-Lise MIGUERES rappelle que le règlement intérieur de la Commission a été remis sur table ce jour et en présente le contenu des articles.

2.3. Règles de déontologie

Les règles de déontologie qui s'appliquent à l'ANSM et dans ses instances consultatives sont rappelées aux membres de la Commission. Des documents leur sont remis : la charte de l'expertise sanitaire, le tableau des activités incompatibles avec un mandat de membre d'instance qui avait été diffusé au moment des appels à candidatures, et les outils pratiques d'aide à l'analyse des liens d'intérêts visent à harmoniser la gestion des conflits d'intérêts au sein de l'Agence.

3. Election du Président et du vice-Président

Mahmoud ZUREIK indique avoir reçu les candidatures de Marc BARDOU et Nicolas ALBIN pour la présidence de la commission. Il demande si d'autres membres de la commission sont candidats et si les deux candidats maintiennent leurs candidatures.

En l'absence de nouvelles candidatures, Mahmoud ZUREIK propose aux deux candidats, par ordre alphabétique, de prendre la parole.

Nicolas ALBIN est docteur en médecine spécialisé en oncologie médicale, avec une qualification ordinaire en hématologie. Il est par ailleurs titulaire d'un doctorat en sciences en pharmacologie moléculaire et cellulaire et a effectué un post-doctorat aux Etats-Unis sur la pharmacogénétique des drogues anticancéreuses. Avant tout clinicien, il a la responsabilité de l'Institut Daniel Hollard, pôle de cancérologie regroupant des activités de chimiothérapie, radiothérapie, hospitalisation et ambulatoire à Grenoble.

Nicolas ALBIN a surtout une activité professionnelle de consultation, de terrain, transversale, au cours de laquelle il prend en charge des patients atteints d'affection prolifératives. Il n'estime pas être un leader d'opinion et participe à des activités de recherche clinique en tant que co-investigateur.

Nicolas ALBIN s'est investi au sein de la Société française d'hématologie où il a travaillé avec l'InCA sur les RBU, puis a rejoint le groupe de travail sur les médicaments utilisés en oncologie et en hématologie de l'ANSM en 2010, qui lui a permis de travailler sur les dossiers cliniques et les dossiers d'ATU et RTU.

Nicolas ALBIN a représenté le Président de la Commission de la Transparence à la Commission d'AMM avant 2011. Il a par ailleurs pris part à la précédente Commission d'évaluation initiale du rapport B/R. Il n'a pas de conflits d'intérêts. Il rappelle que la Commission initiale est consultative, au service de l'Agence, mais que plus de 95 % de ses avis ont été suivis par le directeur général de l'Agence. La commission a examiné toutes les ATU et toutes les RTU et a été sollicitée sur des problèmes majeurs d'actualité. Nicolas ALBIN estime cette commission professionnelle et rigoureuse.

Nicolas ALBIN appartient à la Commission de la Transparence. En tant qu'acteur de terrain et prescripteur, il considère qu'il peut être utile qu'une décision prise à l'ANSM ait un écho dans d'autres commissions.

En tant que Président de la commission, en s'inscrivant dans le règlement intérieur, Nicolas ALBIN insisterait pour que la commission soit plus souvent sollicitée sur les recherches biomédicales, ainsi que sur les conditions de prescription et de délivrance. Il veillerait également attentivement à la qualité du compte rendu et à ce que toutes les opinions soient retranscrites. Il regrette enfin que le Président et le vice-Président de la commission ne soient pas davantage sollicités pour l'élaboration des ordres du jour.

La tâche est difficile, car le Président de la Commission d'évaluation initiale du rapport B/R est exposé, mais Nicolas ALBIN manifeste un grand enthousiasme pour cette mission d'intérêt public passionnante.

Marc BARDOU, hépato-gastroentérologue de formation, a effectué ses études de médecine et son internat à Paris. Il a suivi, en parallèle, un cursus en pharmacologie clinique, jusqu'au doctorat. Il a par ailleurs effectué un post-doctorat axé sur la pharmaco-épidémiologie à l'Université McGill à Montréal. Il a ensuite créé à Dijon un centre d'investigation clinique plurithématique. Son activité clinique se répartit sur deux pôles : l'hépatogastroentérologie et la gestion d'essais cliniques pluri-thématiques.

Marc BARDOU a siégé jusqu'en 2011 à la Commission de la Transparence de la HAS. Il a participé en continu aux missions de l'ANSM depuis 2001, hormis durant son année de post-doctorat à Montréal. Il a participé à un certain nombre de groupes de travail et de CSST (nouveaux antiviraux Hépatite C, transplantation fécale, des RTU, etc.). Il a également été membre de la Commission de Pharmacovigilance au moment de l'affaire Médiator.

Il considère également que cette fonction de président est particulièrement exposée. La notion d'avis consultatif est importante, car elle permet à la Commission de conserver son indépendance et la possibilité d'exprimer un ressenti sur un dossier sans se soucier de ce qui sera décidé ensuite.

Le souhait de Marc BARDOU d'assurer la présidence de cette commission est motivé par sa volonté de défendre l'avis de la commission et d'en prendre la responsabilité, rappelant que, lors de la crise du Médiator®, les experts externes à l'ANSM ont eu le sentiment de ne pas être soutenus par l'institution.

Dans ses missions, Marc BARDOU a notamment la promotion de la recherche clinique. En tant qu'enseignant de pharmacologie, il intervient sur différentes étapes. Il a été durant six ans Président du collège de pharmacologie médicale (CNPM) et a été, à ce titre, auditionné par la mission d'enquête parlementaire sur le Médiator® pour tenter d'expliquer pourquoi les médecins français n'étaient pas compétents en thérapeutique et en pharmacologie. Il en était ressorti que la pharmacologie était devenue une discipline fondamentale. Marc BARDOU, au nom du CNPM, avait proposé la réintroduction de la pharmacologie dans le programme du CSCT. A la suite, le CSCT a été remplacé par le module bon usage du médicament et des thérapeutiques non médicamenteuses, qui reprend les notions de pharmacologie et de thérapeutique, dont il assure la responsabilité au CHU de Dijon. Une grande partie de l'enseignement dispensé par Marc BARDOU en faculté de médecine concerne la méthodologie des essais cliniques.

Ne siégeant pas à la Commission de la Transparence, Marc BARDOU considère qu'il aura donc plus de temps pour se consacrer exclusivement aux missions de la Commission d'évaluation initiale du rapport entre les bénéfices et les risques des produits de santé.

Mahmoud ZUREIK indique que le Président, pour être élu, doit obtenir la majorité, soit 7 voix.

Le vote se déroule à bulletin secret.

La candidature de Nicolas ALBIN recueille 6 voix. La candidature de Marc BARDOU recueille 7 voix.

Marc BARDOU est élu Président de la Commission d'évaluation initiale du rapport entre les bénéfices et les risques des produits de santé.

Mahmoud ZUREIK indique avoir reçu les candidatures d'Albert TRINH-DUC et Michel BOUR pour la vice-présidence de la Commission. Il demande si chacun maintient sa candidature.

Michel BLOUR estime qu'il ne serait pas raisonnable que la Commission initiale puisse compter un pharmacologue à sa Présidence et à sa vice-présidence. Compte-tenu du contexte, il retire sa candidature.

Le vote se déroule à bulletin secret.

La candidature d'Albert TRINH-DUC recueille 13 voix.

Albert TRINH-DUC est élu vice-Président de la Commission d'évaluation initiale du rapport entre les bénéfiques et les risques des produits de santé.

4. Présentation de la réglementation

4.1. ATUc

Un évaluateur de l'ANSM indique que l'ATU est une procédure exceptionnelle dérogatoire à l'AMM, existant depuis 1994 et permettant l'accès à des médicaments n'ayant pas d'AMM en France et en cas de besoin thérapeutique non couvert. Cet accès précoce est encadré par l'Agence. En effet, l'utilisation d'une spécialité en France ne peut être envisagée que si le produit a une AMM, sauf dans deux cas : l'essai clinique ou l'ATU, tous deux nécessitant l'autorisation de l'Agence.

L'ATU concerne des médicaments n'ayant pas d'AMM, soit déjà autorisés à l'étranger et largement connus dans la littérature, soit en cours de développement ou dont l'AMM est en cours d'évaluation dont notamment des médicaments désignés orphelins.

Il peut enfin s'agir de situations particulières, lorsque l'AMM a été refusée ou retirée, lorsque le médicament a été suspendu ou lorsque sa commercialisation a été stoppée, mais qu'il existe un besoin majeur pour certains patients.

Il existe deux types d'ATU, l'ATU de cohorte et l'ATU nominative, ayant en commun leur caractère exceptionnel. Ces deux types d'ATU s'adressent exclusivement à des maladies graves ou rares, lorsqu'il n'existe pas de traitement disponible approprié et lorsque la mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée, c'est-à-dire lorsque le patient ne peut pas attendre la commercialisation dans le cadre de l'AMM.

L'ATU nominative est établie à la demande et sous la responsabilité d'un médecin hospitalier, pour un patient nommément désigné qui ne peut pas participer à un essai clinique, et lorsque la sécurité et l'efficacité du médicament sont présumées. La loi de 2011 a ajouté des conditions de recevabilité sur le médicament : le laboratoire doit avoir demandé une AMM ou une ATUc ou s'engager à formuler cette demande, ou un essai clinique ou une demande d'autorisation d'essai clinique doit être en cours en France. Il peut exister des dérogations à ces exigences de recevabilité : une ATUc peut être octroyée lorsque des conséquences graves à court terme sont fortement probables, ce qui justifie la majorité des ATUc aujourd'hui, ou en cas d'arrêt de commercialisation ou de refus de l'ATUc. L'ATU nominative est établie pour une durée de traitement et est renouvelable. Le patient doit être informé du statut sans AMM du produit et des conditions qui ont permis l'octroi de l'ATU. L'information doit être justifiée dans le dossier médical du patient. Enfin, le protocole d'utilisation thérapeutique qui permet d'assurer un suivi du patient avec un retour d'information à l'Agence devient obligatoire, hormis pour les situations dérogatoires. Dans la pratique, les protocoles d'utilisation thérapeutique (PUT) restent rares pour les ATU nominatives.

L'ATU de cohorte est sollicitée par un laboratoire qui s'engage à demander une AMM, pour un groupe de patients dans une indication déterminée et lorsque la sécurité et l'efficacité sont fortement présumées. L'ATUc est accordée pour une durée d'un an renouvelable. Elle est notifiée avec un RCP, une notice et un étiquetage spécifique en français. Le suivi des patients est obligatoire. Les données sont collectées selon un protocole d'utilisation thérapeutique rédigé par l'Agence, en accord avec le laboratoire.

L'évaluation des ATU nécessite l'évaluation du médicament sur les plans de la qualité, la sécurité, et l'efficacité, mais aussi du contexte médical dans lequel cette ATU de cohorte se place (la maladie et les alternatives thérapeutiques).

La durée de l'évaluation n'est pas fixée par la loi. Elle est en moyenne de 4 à 5 mois pour les ATU de cohorte et de quelques heures à quelques semaines pour les ATU nominatives.

La pharmacovigilance peut être assurée en accord avec un PUT prévoyant un suivi organisé de chaque patient, avec une remontée des informations des prescripteurs vers le laboratoire, qui doit fournir à l'Agence et à un CRPV responsable du suivi national un rapport de synthèse à échéance fixée par l'Agence. A la suite de l'évaluation du rapport de synthèse, les prescripteurs et les pharmacies hospitalières reçoivent un retour

d'information. En l'absence de PUT, la pharmacovigilance est effectuée selon la procédure standard, avec une notification spontanée des effets indésirables au CRPV.

Figurent sur le site Internet de l'Agence :

- la liste des ATUc en cours (PUT, RCP, notice patient) ;
- les résumés des rapports de synthèse ;
- la liste des ATUc arrêtées ;
- la liste des ATUc refusées ;
- la liste des médicaments faisant l'objet d'ATUn.

En termes de bilan, on compte en moyenne 25 000 ATU nominatives par an, pour 200 à 220 spécialités. Leur nombre a légèrement baissé en 2015. Le nombre de patients traités est stable.

Le nombre d'ATU de cohorte a très nettement augmenté. Deux tiers des ATU de cohorte portent sur l'hématologie, la cancérologie, la neurologie ou l'anti-infectieux. En 2015, 22 nouvelles ATU de cohorte ont été notifiées. 33 principes actifs (41 spécialités) ont été rendus disponibles, pour 10 208 patients traités, dont 70% en hématologie et cancérologie.

Au total, le dispositif s'avère utile et indispensable pour la santé publique. Il permet de couvrir un besoin thérapeutique non couvert. Ce dispositif est très soutenu par les patients et les prescripteurs. Il est assez bien encadré, mais il faut toujours rester vigilant pour éviter son détournement.

Les ATU nominatives sont un processus lourd et compliqué. Certaines se pérennisent, avec une AMM qui n'est même plus hypothétique. La collecte de données d'efficacité est très difficile à mettre en œuvre. L'Agence souhaite poursuivre la politique d'extension des ATU de cohorte en remplacement des ATU nominatives, seul moyen d'assurer l'égalité d'accès sur l'ensemble du territoire, la qualité, la sécurité et la prise en compte du contexte individuel et le suivi organisé des patients avec une remontée d'informations en vue d'une évolution vers une AMM permettant de pérenniser l'accès au traitement.

Mahmoud ZUREIK insiste sur le souhait de l'Agence de favoriser la mise en place d'ATUc plutôt que les ATUn qui constitue un dispositif lourd.

Cécile DELVAL précise que l'évaluation des ATU de cohorte en commission vise toujours à déterminer où placer le curseur en termes de rapport bénéfice/risque présumé. Il importe toujours d'être cohérent avec ce qui a été dit sur le niveau de preuve. Le sujet de l'absence d'alternative fait également l'objet de nombreuses discussions, la commission devant se pencher sur la prise en charge de la maladie pour convenir qu'il existe un besoin non couvert.

Marc BARDOU demande si, lorsque deux ATUc couvrent déjà un besoin médical, une troisième ATUc peut être octroyée.

Cécile DELVAL précise que l'objectif est de trouver une niche de patients qui pourraient bénéficier de ce traitement.

L'évaluateur de l'ANSM observe que les périodes de nombreuses innovations thérapeutiques sont rares.

Albert TRINH-DUC insiste sur le sujet de la présomption d'efficacité préalable à toute ATU de cohorte. Il cite l'exemple du passage d'un produit en ATUn à une ATUc, alors que le niveau de preuve est faible.

4.2. RTU

Un évaluateur de l'ANSM indique que la recommandation temporaire d'utilisation (RTU) est une disposition inscrite dans le Code de la Santé publique, depuis la loi de 2011, stipulant qu'une spécialité pharmaceutique peut faire l'objet d'une prescription hors AMM sous réserve qu'elle fasse l'objet d'une RTU établie par l'Agence, et ce en l'absence de spécialités identiques (voir infra), et que le prescripteur juge indispensable le recours à cette spécialité. Néanmoins, le prescripteur peut toujours prescrire hors AMM et hors RTU, et ce en l'absence d'alternatives médicamenteuses, lorsqu'il le juge indispensable au regard des données de la science. L'objectif des RTU est de sécuriser la prescription hors AMM et non de se substituer aux essais cliniques.

Seul le hors AMM dans le cadre des RTU peut faire l'objet d'une prise en charge, après avis de la HAS et de l'UNCAM.

Les RTU s'adressent uniquement à des spécialités disposant d'une AMM en France et commercialisées en France, en l'absence de spécialités identiques (même principe actif, même dosage, même forme

pharmaceutique). Les données d'efficacité et de sécurité de ces médicaments doivent permettre de présumer d'un rapport bénéfice/risque favorable.

Les RTU sont élaborées pour trois ans et sont renouvelables. Elles s'accompagnent d'un suivi des patients obligatoire et financé par les laboratoires. Les médecins qui prescrivent dans le cadre de RTU doivent mentionner sur l'ordonnance le fait que la prescription est effectuée dans le cadre d'une RTU, afin de faciliter la prise en charge.

Les signaleurs de situations qui pourraient donner lieu à une RTU, définis dans un décret, sont la ministre de la Santé, les centres de référence Maladies Rares, la HAS, les associations de patients, l'InCA et l'UNCAM.

Le processus RTU est long. L'Agence reçoit des signalements et détermine si la demande est recevable. Lorsqu'elle envisage d'évaluer le signalement, elle demande des informations au(x) laboratoire(s) et, le cas échéant, au centre de référence et à l'InCA. Le laboratoire dispose de trois mois pour communiquer les données d'efficacité et de sécurité ainsi qu'un projet de protocole de suivi. L'Agence évalue ces données. Ces dossiers, après évaluation par la direction produits concernée, passent devant la Commission d'évaluation initiale du rapport B/R des produits de santé. Si l'avis est favorable, la RTU est notifiée au laboratoire puis publiée sur le site Internet de l'Agence.

Depuis 2012, 12 RTU ont été octroyées. Trois RTU devraient être notifiées très prochainement et une RTU fait l'objet d'un sursis à statuer.

L'Agence a reçu de nombreux signalements de situations hors AMM, notamment dans les maladies rares. Il reste environ 160 situations à analyser et prioriser aujourd'hui.

Mahmoud ZUREIK précise que les centres de maladies rares remontent beaucoup de signalements d'utilisation hors AMM. Ces 160 situations ne donneront pas toutes lieu à une RTU.

Un évaluateur de l'ANSM présente les RTU octroyées depuis 2016.

La RTU Baclofène® octroyée le 17 mars 2014, n'inclut que 6 650 patients traités pour alcoolo-dépendance, alors que plus de 100 000 patients seraient concernés selon la CNAM.

La RTU Roactemra®, octroyée le 2 avril 2014 dans le traitement de la maladie de Castleman, n'inclut aucun patient pour une cible de 60 patients potentiels environ.

La RTU Remicade®, octroyée le 4 juillet 2014 dans le traitement de la maladie de Takayasu, inclut 13 patients pour 90 à 120 patients concernés.

Marie-Alix ALIX demande si le médecin qui prescrit le Baclofène® en RTU a l'obligation de le notifier sur l'ordonnance.

L'évaluateur de l'ANSM le confirme. Le prescripteur doit, en pratique, préciser sur l'ordonnance qu'il s'agit d'une situation de RTU ou hors AMM, quand il n'existe pas de RTU.

Les situations du Velcade®, en hématologie, et du Thalidomide®, sont plus anecdotiques.

La RTU Avastin®, dans la DMLA, a été octroyée le 24 juin 2015, pour environ 40 000 patients potentiellement concernés. 161 patients ont à ce jour fait l'objet d'une initiation de traitement dans le cadre de la RTU.

La RTU Circadin® concerne l'usage de la mélatonine chez l'enfant.

Verapamil® est un produit utilisé hors AMM dans l'algie vasculaire de la face, avec environ 65 000 patients concernés. Alors que l'arrêté de prise en charge n'est pas encore paru, près de 300 patients sont tout de même entrés dans la RTU.

Stelara® est utilisé dans la maladie de Crohn réfractaire, une dizaine de patients ont été inclus dans la RTU pour une centaine estimés.

Truvada® est dispensé selon la RTU dans la prophylaxie préexposition au VIH chez les patients à haut risque. 230 patients ont été inclus à ce jour, pour 30 à 60 000 patients concernés.

La RTU Xalkori® concerne le traitement du cancer du poumon non à petites cellules dans une mutation différente de celle de l'AMM.

Quant à l'Hémangioliol®, solution buvable de propranolol, cette spécialité a fait l'objet d'un essai clinique puis d'ATUn et ATUc, et a obtenu une AMM dans les hémangiomes de l'enfant. Cette spécialité revient *via* le dispositif RTU pour encadrer son utilisation en cardio-pédiatrie.

Quatre RTU sont en cours de finalisation : Nplate® et Revolade® (spécialités en cours de développement dans le PTI de l'enfant alors qu'il est indiqué dans le cadre de l'AMM dans le PTI de l'adulte), Méthotrexate® dans le traitement médical de la grossesse extra-utérine (4 à 6 000 patientes concernées), Firazyr® et Berinert® dans l'angiooedème secondaire aux IEC, et Nifédipine® dans les menaces d'accouchement prématuré.

Marc BARDOU demande pour quelle raison une RTU est demandée aujourd'hui pour les anticalciques utilisés de longue date dans le traitement de la menace d'accouchement prématuré. Il s'interroge sur l'origine de la demande.

L'évaluateur de l'ANSM indique que la décision et la demande émanent d'un CRPV.

Cécile DELVAL précise qu'il s'agit d'une RTU à visée d'encadrement de sécurité sanitaire.

Albert TRINH-DUC s'étonne qu'à peine 200 patients aient été inclus dans la RTU Truvada® pour un potentiel de 30 à 60 000 patients, alors que la demande des associations est très forte.

Hélène POLLARD déplore la lourdeur de mise en place de la RTU.

Albert TRINH-DUC observe que la RTU permet d'obtenir un remboursement.

Michel BIOUS signale que les médecins, pour permettre le remboursement, ne précisait pas la mention « hors AMM » sur l'ordonnance.

L'évaluateur de l'ANSM indique que le recul sur les RTU est à ce jour limité. Le processus est long et complexe. Il présente un certain nombre d'avantages (information appropriée du patient, prescription sécurisée et suivie, remboursement facilité, responsabilité partagée pour le prescripteur, recueil d'information en vie réelle pour la collectivité), mais aussi un certain nombre d'inconvénients (dispositif lourd pour les prescripteurs avec la procédure de suivi et non adapté aux situations de niches, temporaire, absence d'obligation pour les prescripteurs de se conformer à la RTU, absence d'obligation pour les laboratoires de demander une extension d'AMM, confusion pour les signaleurs qui demande la mise en place d'une RTU pour permettre le remboursement qui n'est pas l'objectif initial des RTU, etc.).

Pour 2016, l'objectif de l'ANSM est d'élaborer 10 RTU par an. Elle privilégiera les situations nécessitant de sécuriser la prescription, en analysant le bienfondé et la pertinence clinique de l'ensemble des situations signalées qui pourraient relever d'une instruction RTU.

Michel BIOUS demande si les RTU sont renouvelables par tacite reconduction.

L'évaluateur de l'ANSM précise que le dossier devra être réévalué tous les trois ans.

Isma AZIBI demande si le personnel médical peut également être signaleur.

L'évaluateur de l'ANSM lui répond que le décret ne le mentionne pas.

5. Retour d'information des dossiers examinés par le CHMP lors de la réunion de février 2016 (Information)

Pierre DEMOLIS rappelle que la totalité des opinions et le résumé des réunions du CHMP sont disponibles sur le site de l'EMA.

Voici quelques dossiers discutés lors de la réunion du CHMP du mois de février 2016.

Une double opinion concerne Idelvion® et Alprolix® (facteurs IX recombinants à longue durée d'action), médicaments indiqués dans la prise en charge de l'hémophilie B. Ces deux produits ont obtenu une désignation orpheline avant de demander une AMM, alors que Rixubis®, également autorisé depuis environ un an dans l'hémophilie B, n'avait pas ce statut.

La désignation orpheline permet de payer moins cher la consultation de l'EMA sur les avis scientifiques. Le statut orphelin permet en outre de bénéficier d'une protection en terme d'exclusivité commerciale et d'être le

seul à pouvoir réclamer cette indication pendant les dix années suivant la mise sur le marché. Un autre médicament ne pourra réclamer cette indication que s'il est différent en termes de mécanisme d'action ou de structure et en démontrant qu'il peut offrir un avantage, car il est plus efficace, mieux toléré, ou apporte un avantage en termes de qualité de vie. Le souci du CHMP a été de mener les deux procédures synchrones pour que les produits se partagent le statut orphelin. Ce statut sera toutefois revu lors du prochain COMP qui confirmera ou non son maintien.

Pierre DEMOLIS indique que Lonsurf® est un médicament contenant un inhibiteur de sa propre dégradation. Utilisé en dernière ligne du cancer colorectal métastatique, il présente l'avantage, statistiquement significatif, de permettre deux mois de survie supplémentaires. Quel que soit le médicament utilisé auparavant, l'efficacité était équivalente dans les sous-groupes. Le CHMP a octroyé un avis favorable à ce produit malgré quelques limitations, notamment l'approbation d'un autre médicament (régorafénib) dans la même indication quelques mois auparavant. Par ailleurs, l'absence de recherche des biomarqueurs lors du développement est à regretter.

Descovy® est composé de tenofovir alafenamide associé à trois autres molécules, au lieu de l'association tenofovir disoproxil. L'activité similaire a été démontrée de façon assez convaincante et on peut espérer de ce produit une meilleure tolérance rénale et de moindres effets de déminéralisation osseuse. Le CHMP a consulté un groupe d'experts externes spécialisés (les SAG) composé de praticiens, statisticiens, etc.

Taltz® (ixekizumab) est un médicament indiqué dans le psoriasis chez les patients qui requièrent une thérapie systémique. La façon dont l'indication est rédigée est importante, le CHMP opérant un travail de simplification sur les indications, ce qui rend nécessaire la lecture du RCP.

Le dispositif *PRIME* (PRiority MEdicines), adopté au CHMP de février, est en application depuis le 7 mars. Actuellement, l'AMM européenne est peu souple et peu adaptative. L'avis scientifique est assez rigide et l'évaluation est longue. Ce processus sera réservé aux médicaments au début de leur développement, qui ont déjà une preuve de concept d'efficacité et sont destinés à des pathologies possiblement mortelles dans lesquelles il existe un besoin médical non couvert. Le calendrier sera accéléré : les firmes retenues dans le cadre de *PRIME* pourront être accompagnées de façon précoce par une équipe scientifique qui répondra à leurs questions et dans laquelle un rapporteur sera désigné par avance pour le cas où le médicament passerait ensuite au CHMP. L'objectif est d'aboutir le plus vite possible à l'AMM, voire de la faire évoluer ensuite par extensions d'indications successives pour couvrir des populations pédiatriques, d'autres stades de la maladie, etc. Le calendrier sera accéléré, le rapporteur ayant suivi le dossier au cours de son développement, et une réduction des taxes sera opérée. Le pays co-rapporteur et le PRAC ne découvriront le dossier que lors de son examen final. Au démarrage, quatre à cinq procédures seront éligibles chaque année, l'objectif étant de ne pas dépasser 10 procédures par an à terme.

Jacques JOURDAN quitte la séance à 16 heures 45.

6. Annonce des conflits d'intérêts (information)

Hélène POLLARD signale un conflit d'intérêts, son association percevant des financements de grands laboratoires. Elle assure qu'elle ne perçoit personnellement pas un seul centime et ajoute que son association n'est pas toujours tendre avec les laboratoires.

Marc BARDOU observe qu'un lien d'intérêts peut influencer la décision dans deux sens.

Marie-Lise MIGUERES annonce que Hélène POLLARD devra quitter la séance au moment du vote.

7. Dossier thématique : demande d'autorisation temporaire d'utilisation de cohorte (ATUc)

7.1. Daratumumab

Marc MARTIN indique que le daratumumab est un anticorps monoclonal IgG1 anti-CD38 produit sur les cellules CHO par de l'ADN recombinant. C'est une substance qui inhibe la croissance des plasmocytes tumoraux.

Le profil non clinique du produit a été testé sur le chimpanzé. Les principaux effets rapportés après administration répétée sont des réactions liées à la perfusion et une thrombocytopénie, ce qui est relativement classique pour ce genre d'anticorps. Aucun effet sur le système cardiovasculaire et respiratoire

ou le système nerveux central n'a été relevé. Aucune étude n'a été réalisée sur les effets potentiels sur les fonctions de reproduction ou de développement, sur la cancérogénèse ou sur la fertilité.

Le myélome multiple est une hémopathie maligne due à une prolifération tumorale des plasmocytes monoclonaux dans la moelle osseuse, qui conduit à la production d'une Ig monoclonale ou d'un fragment d'Ig monoclonale qui se distribue dans les différents tissus, entraînant des douleurs osseuses, des fractures pathologiques, des signes neurologiques compressifs médullaires ou radiculaires, des insuffisances rénales, une hypercalcémie, une anémie, de la fatigue, une immunosuppression qui induit des infections, etc.

33 000 patients sont atteints de myélome en Europe, avec une incidence de 4 à 6 pour 100 000 par an. L'âge médian au diagnostic est de 65 ans.

Les prises en charge thérapeutiques dépendent de l'âge. Pour les patients les plus âgés et fragiles, une combinaison de melphalan, prednisone, et thalidomide ou bortezomib ou lenalidomide est administrée. Pour les plus jeunes, une trithérapie avec bortezomib et dexaméthasone est administrée, avec la possibilité de faire des autogreffes. Les traitements de maintenance reposent sur des inhibiteurs du protéasome et des IMiD.

Pour le myélome en rechute et/ou réfractaire, il est possible de combiner bortezomib et lenalidomide avec la corticothérapie et un alkylant (anthracycline). Pour les lignes plus avancées, le pomalidomide, le carfilzomib ou le panobinostat peuvent être dispensés.

Le daratumumab (Darzalex®) a été autorisé aux Etats-Unis en novembre 2015. Il est utilisé en monothérapie chez les patients ayant reçu au moins trois lignes de traitement, dont un inhibiteur du protéasome et un agent immunomodulateur, et qui sont doublement réfractaires. L'AMM est conditionnée par un essai confirmatoire à mettre en place.

En Europe, une demande d'AMM en procédure centralisée accélérée a été déposée en octobre 2015, toujours en monothérapie, pour des patients atteints d'un myélome en rechute et réfractaires, dont le traitement précédent incluait un inhibiteur du protéasome et un agent immunomodulateur.

En France, plusieurs essais sont en cours dans le myélome multiple à différents stades de la maladie. Un essai de phase 2 associant daratumumab avec dexaméthasone dans les myélomes multiples résistants réfractaires au bortezomib, lenalidomide et au pomalidomide est en cours. Des ATU nominatives sont délivrées pour des patients qui ne peuvent être inclus dans cet essai.

L'indication revendiquée dans la demande d'ATU de cohorte est le traitement des patients :

- atteints d'un myélome multiple en rechute et réfractaire,
- pour lesquels les lignes de traitements antérieures incluaient un inhibiteur du protéasome et un agent immunomodulateur,
- et dont la maladie a progressé lors du dernier traitement.

Environ 2 000 patients sont susceptibles d'être traités en France en deuxième rechute et environ 700 en troisième rechute.

La posologie de daratumumab est de 16 mg/kg en intraveineuse, de façon hebdomadaire, sur 8 semaines, puis toutes les deux semaines sur les semaines 9 à 24, puis jusqu'à progression toutes les 4 semaines.

L'efficacité a été étudiée dans le cadre de deux essais :

- un essai de phase 1/2 mené chez 72 patients traités par daratumumab à 16mg/kg
- un essai de phase 2b mené chez 124 patients dont 106 patients traités par daratumumab à 16 mg/kg.

148 patients ont ainsi été traités à cette posologie.

Dans la 2^{ème} étude, la médiane de nombre de lignes antérieures de traitement chez ces patients s'établit à 5. Les patients étaient réfractaires à la dernière ligne de traitement pour 97 % d'entre eux et réfractaires à un inhibiteur du protéasome et un IMiD pour 95 % d'entre eux. 63 % des patients étaient réfractaires à pomalidomide, qui constitue aujourd'hui la dernière ligne de traitement.

Le taux de réponse global se situe entre 29 et 36 %. La médiane de survie globale est de 17.5 mois dans l'étude de phase 2b, menée en simple bras, un avis scientifique ayant estimé qu'il n'était pas éthique de prévoir un bras contrôle compte tenu du profil de patients inclus dans l'étude.

Le laboratoire a fourni une revue sur l'ensemble des études réalisées pour des populations de patients relativement semblables, incluses dans des essais qui ont testé le pomalidomide seul, des combinaisons de pomalidomide, dexaméthasone ou carfilzomib.

En termes d'efficacité, les taux de réponse sont relativement variables, autour de 30 % pour daratumumab, 19 % pour l'essai Focus et 29% pour l'étude sur pomalidomide en association au lénalidomide et à la dexaméthasone.

Les données de sécurité proviennent des 156 patients traités avec une médiane de 3,3 mois. 33 % d'entre eux ont été traités plus de six mois. Une petite proportion a été traitée plus d'un an.

S'agissant du profil de tolérance de ces patients, les grades 3-4 concernent 56 % des patients, avec 32 % de patients ayant connu des événements graves concernant principalement de problèmes hématologiques (neutropénie et thrombocytopénie). Aucun décès lié à un événement indésirable n'a été déclaré. 4 % des patients ont arrêté le traitement du fait des événements indésirables.

Les mesures de prévention des risques sont classiques. Il est nécessaire de prévoir une prémédication pour prévenir des réactions liées à la perfusion. Un certain nombre de critères d'exclusion concernent des patients présentant des désordres hépatiques, des insuffisances rénales sévères ou des plaquettes inférieures à 50 000. Ce produit interfère avec les tests de compatibilité sanguine réalisés en prévision d'une transfusion chez des patients. Les mesures de prévention sont indiquées dans le RCP. Cette information est également remontée au niveau européen, le produit faisant l'objet d'une demande d'AMM en procédure centralisée en cours d'instruction. Dans ce cadre, il a notamment été recommandé de remettre une carte au patient de manière à ce que l'information sur le risque d'interférence avec ces tests soit bien prise en compte au moment des phénotypes.

Ce dossier a été évalué par le Groupe de travail des médicaments en oncologie et hématologie (GTOH) le 29 janvier 2016, qui a rendu un avis favorable. Le GTOH a ajouté une précision dans le libellé de l'indication : « *Traitement des patients atteints d'un myélome multiple en rechute et réfractaire, pour lesquels les lignes de traitements antérieurs incluaient au moins un inhibiteur du protéasome et au moins un agent immunomodulateur, et dont la maladie a progressé lors du dernier traitement* ».

Marc MARTIN précise que les discussions ont porté sur l'opportunité de la mention nominative ou non, des inhibiteurs du protéasome et les immunomodulateurs. Il est très compliqué de mentionner les lignes de traitements antérieurs dans la mesure où elles sont nombreuses. Ce produit est le premier anticorps monoclonal utilisé dans le cadre du myélome multiple. D'autres anticorps monoclonaux sont en cours d'évaluation au niveau européen. Ils sont surtout développés dans les lignes plus précoces de traitement. Le GTOH a choisi un libellé qui mentionne la famille de produits, mais pas les produits eux-mêmes, et qui restreint l'utilisation de Daratumumab aux patients en rechute et réfractaires, qui ont progressé lors de leur dernier traitement.

Compte tenu des éléments présentés, Marc MARTIN demande si la commission est favorable au choix des critères retenus par le GTOH en vue d'accepter cette ATU de cohorte.

Marc BARDOU demande en quoi le libellé proposé par le GTOH diffère de celui de l'AMM.

Marc MARTIN précise que la conjonction de coordination « ou » de l'AMM a été changée en « et » dans « *en rechute et/ou réfractaire* ». Ce choix permet de revenir à un champ de patients qui progressent et qui n'ont plus d'alternative.

Cécile DELVAL précise que le périmètre de l'ATU de cohorte n'est pas forcément superposable à celui de l'AMM.

Nicolas ALBIN observe que l'arsenal thérapeutique pour traiter le myélome s'est considérablement enrichi. Il existe plusieurs familles de traitements : IMiD (thalidomide, revlimide, pomalidomide), inhibiteurs du protéasome (bortezomib, carfilzomib, ixazomib) et l'immunothérapie (daratumumab, elotuzumab). La stratégie thérapeutique devient très compliquée et elle change régulièrement. Daratumumab est la première immunothérapie qui arrive dans le myélome. Des nouveautés sont déjà apparues par rapport à la présentation de Marc MARTIN. Nicolas ALBIN note qu'il s'agit de données préliminaires d'efficacité, un taux de réponse qui s'élève à 35 % mais qui n'a pas été directement comparé aux autres traitements, il n'y a pas de données de survie. Il s'agit de données préliminaires. Il signale que la FDA a placé daratumumab en quatrième ligne de traitement, ce qui implique que les patients aient reçu trois lignes auparavant (inhibiteur du protéasome et 2 immunomodulateurs). L'ATUc repose notamment sur l'absence d'alternative

thérapeutique, alors qu'il en existe deux : pomalidomide (indication de l'AMM identique à celle demandée pour l'ATUc de daratumumab) et Farydak® (panobinostat).

Cécile DELVAL demande s'il existe réellement une possibilité que le Daratumumab puisse être dispensé en quatrième ligne.

Marc BARDOU demande si cette discussion a eu lieu dans le cadre du GTOH.

Marc MARTIN précise que l'ANSM avait initialement placé chaque produit ou chaque classe dans l'indication, ce qui nécessite des modifications très régulières. Le GTOH a retenu cette indication, considérant que le libellé de l'AMM octroyée de la FDA prévoyait trois lignes de traitements antérieurs, sauf si les patients étaient doubles réfractaires après deux lignes de traitement. Compte tenu du contexte de traitement du myélome, il est très compliqué de dessiner un profil type en nombre de lignes.

La question de l'inclusion de Farydac® et Elotuzumab s'est posée, mais n'est pas essentielle. Elotuzumab est utilisé en association avec Revlimid et dexaméthasone dans l'AMM. Ces patients sont de toute façon réfractaires à la fois à un inhibiteur du protéasome et à un IMiD : il semble compliqué de donner ce produit en monothérapie. Farydac®, de même, n'est utilisé qu'en association. Le fait de limiter à des patients déjà réfractaires à un inhibiteur du protéasome et à un IMiD, de fait, conduit à retenir des patients qui auront été traités par elotuzumab ou Farydac®.

Nicolas ALBIN signale que l'indication de pomalidomide concerne des patients résistants au Velcade® (bortézomib) et aux immunomodulateurs. Il propose que le libellé de l'indication précise que le choix du traitement pour un patient se fasse au cours d'une réunion de concertation au cours de laquelle la question des alternatives thérapeutiques doit être considérée.

Marc BARDOU observe que la commission doit répondre à la question du besoin thérapeutique non couvert.

Albert TRINH-DUC partage cette remarque et ajoute qu'elotuzumab vient d'obtenir une l'AMM au niveau européen.

L'évaluateur de l'ANSM précise qu'elotuzumab a reçu un avis favorable du CHMP fin janvier et devrait recevoir son AMM fin mars, pour être disponible pour les patients en 2017. Etant donné qu'il a obtenu une AMM, l'ATUc ne peut être demandée.

Albert TRINH-DUC s'interroge sur l'intérêt de daratumumab si les résultats sont similaires au pomalidomide.

Marc MARTIN précise que les demandes d'ATUc reçues par l'Agence concernent des patients ayant déjà tous reçu pomalidomide. Daratumumab couvre un besoin pour ces patients qui n'ont plus d'alternative thérapeutique. Marc MARTIN estime possible d'ajouter à la notion de réfractaire « *y compris à pomalidomide* ».

L'évaluateur de l'ANSM suggère d'ajouter « *et chez les patients pour lesquels il n'y a aucune alternative thérapeutique disponible et appropriée* ». Elle ajoute que dans le protocole d'utilisation thérapeutique (PUT) toutes les lignes antérieures peuvent être listées.

Albert TRINH-DUC demande pourquoi le daratumumab se positionne en monothérapie.

Nicolas ALBIN estime que son efficacité le justifie.

Albert TRINH-DUC suggère de demander au laboratoire les résultats de ses études. Il estime en effet que les données fournies restent très précoces. Il s'interroge sur l'urgence à mettre en place cette ATUc et sur la perte de chance pour les patients concernés. Il revient sur un ancien dossier, la demande d'ATUc de carfilzomib, pour lequel la Commission avait rendu un avis sur la base de données préliminaires, alors que les résultats négatifs des études *versus* comparateur arrivés après, auraient permis de rendre un avis plus éclairé.

Nicolas ALBIN convient que les données pour carfilzomib étaient préliminaires, néanmoins le produit n'était pas positionné au même niveau. Carfilzomib a obtenu une AMM en association avec lénalidomide et dexaméthasone, alors que l'ATUc portait sur un traitement en monothérapie *versus* « *best supportive care* ». Par ailleurs, il considère qu'il y a une perte de chance pour les patients à ne pas avoir accès au traitement par daratumumab.

Par rapport à la ligne de traitement, il considère que les données ne sont pas assez solides pour Farydak®, qui est en outre dispensé en association avec Velcade® (bortézomib). En revanche, dans la pratique, il

commencerait par un traitement à base de pomalidomide et dexaméthasone pour lesquels les données sont plus solides et proposerai le Daratumumab après échec du Pomalidomide.

Albert TRINH-DUC signale que, sur les 30 % d'efficacité, seuls un tiers des patients avaient reçu pomalidomide. L'efficacité aurait été moindre s'ils n'avaient pas reçu pomalidomide.

Cécile DELVAL demande des précisions sur le calendrier européen pour le dossier daratumumab.

L'évaluateur de l'ANSM indique que le dossier a été déposé en octobre 2015, l'avis du CHMP devrait être rendu au cours du 2^e semestre 2016.

Marc MARTIN confirme que le sujet devrait être discuté lors des prochains CHMP.

Marie-Alix ALIX rappelle que les personnes âgées peuvent être lassées de changer de traitement. Elle suggère également d'analyser la question des effets indésirables.

L'évaluateur de l'ANSM rappelle que l'ATU de cohorte est prévue pour des patients qui n'ont plus d'alternative thérapeutique, toujours dans des pathologies graves ou rares.

Michel BIOUR signale que le profil de risque de daratumumab n'est pas connu, seuls 150 patients ayant été traités, alors que celui du pomalidomide est bien connu.

Marc MARTIN précise que les taux de réponse dans la population ayant reçu uniquement pomalidomide étaient similaires à ceux de la population totale.

Marc BARDOU observe que l'étude n'était peut-être pas significative.

Cécile DELVAL demande des détails sur le calendrier des travaux menés avec l'EFS.

Marc MARTIN indique que ce calendrier n'empêche pas les patients d'être traités. Le produit n'empêche pas les transfusions, mais pose problème en termes de prise en charge en cas de besoin transfusionnel urgent.

L'évaluateur de l'ANSM ajoute que, dans l'hypothèse où la commission serait favorable à l'ATU de cohorte, les conditions de prescription et de délivrance indiquent que le produit sera disponible en réserve hospitalière, et la prescription réservée aux hématologues.

Les représentants de l'Agence et Hélène POLLARD quittent la salle pour le vote.

L'avis de la Commission est demandée sur la mise en place d'une ATU de cohorte pour daratumumab dans le « *Traitement des patients atteints d'un myélome multiple en rechute et réfractaire, pour lesquels les lignes de traitements antérieurs incluaient au moins un inhibiteur du protéasome et au moins un agent immunomodulateur dont le pomalidomide, ou en cas de non-éligibilité dont la maladie a progressé lors du dernier traitement, et en l'absence de toute alternative thérapeutique appropriée.* ».

La Commission, après en avoir délibéré, rend un avis favorable à l'unanimité à la mise en place d'une Autorisation temporaire d'utilisation de cohorte pour les spécialités Daratumumab 20 mg/ml, flacon de 100 mg et Daratumumab 20 mg/ml, flacon de 400 mg, solution à diluer pour perfusion dans le traitement des patients atteints d'un myélome multiple en rechute et réfractaire, pour lesquels :

- *les lignes de traitements antérieurs incluaient au moins un inhibiteur du protéasome et au moins un agent immunomodulateur, dont le pomalidomide, sauf en cas de non éligibilité à ce dernier traitement et*
- *dont la maladie a progressé lors du dernier traitement, en l'absence de toute alternative thérapeutique disponible appropriée.*

Le médicament est réservé à l'usage hospitalier. La prescription est réservée aux médecins spécialistes en hématologie et aux médecins compétents en maladies du sang.

Pour : Nicolas ALBIN, Marie-Alix ALIX, Serge ANE, Isma AZIBI, Marc BARDOU, Driss BERDAI, Michel BIOUR, Raphaël FAVORY, Philippe LABRUNE, Nathalie TELLIER, Albert TRINH-DUC

Le Président clôt la séance à 17 heures 40.

La prochaine réunion se tiendra le 21 avril 2016.

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

Marc BARDOU