

Secrétariat des Commissions

**Commission évaluation initiale du
rapport entre les bénéfices et les
risques des produits de santé N°12**

Compte-rendu de la réunion du 16 octobre 2014

PARTICIPANTS

Membres de la Commission :

Nicolas ALBIN
Gwenaëlle ALLAIN-VEYRAC
Michel BIOUR
Jean-Benoît CHENIQUE
Christian FLAISSIER
Claire GUY
Willy ROZENBAUM
Martine TEBACHER ALT
Stéphane TELLEZ
Albert TRINH-DUC

Excusés :

Isabelle DEBRIX
Christophe DUGUET
Pierre-Yves HATRON
Hélène POLLARD

Directeur général de l'ANSM ou son représentant :

Cécile DELVAL, directrice de l'évaluation

Secrétariat de la Commission :

David MORELLE
Magali RODDE
Corinne CHARDAVOINE
Patricia ESTRELLA

Participants de l'ANSM :

Laura ANDREOLI, Direction des médicaments en neurologie, psychiatrie, antalgie, rhumatologie, pneumologie, ORL, ophtalmologie, stupéfiants
Nadia BAHMAD, Direction de l'évaluation
Chantal BÉLORGEY, Directrice des médicaments en oncologie, hématologie, immunologie et néphrologie
Lotfi BOUDALI, Direction des médicaments en cardiologie, endocrinologie, gynécologie et urologie
Yanna CHEVALME, Direction des médicaments en oncologie, hématologie, immunologie, néphrologie
Catherine DEGUINES, Direction des médicaments en neurologie, psychiatrie, antalgie, rhumatologie, pneumologie, ORL, ophtalmologie, stupéfiants
Céline DRUET, Direction des médicaments en cardiologie, endocrinologie, gynécologie, urologie
Joseph EMMERICH, Directeur des médicaments en cardiologie, endocrinologie, gynécologie et urologie

Gwennaëlle EVEN, Direction des médicaments en cardiologie, endocrinologie, gynécologie et urologie
Augusto FERNANDEZ, Direction des médicaments en neurologie, psychiatrie, antalgie, rhumatologie, pneumologie, ORL, ophtalmologie, stupéfiants
Vincent GAZIN, Direction des médicaments en oncologie, hématologie, immunologie et néphrologie
Liliana KAPETANOVIC, Direction de l'évaluation
Annie LORENCE, Direction de l'évaluation
Françoise MANCEL, Direction de l'évaluation
Muriel PASCO, Direction des médicaments en cardiologie, endocrinologie, gynécologie et urologie
Florent PERIN-DUREAU, Direction des médicaments en neurologie, psychiatrie, antalgie, rhumatologie, pneumologie, ORL, ophtalmologie, stupéfiants

Participants externes :

Christophe DECOENE
Serge KOUZAN

Prestataires :

Lisa BLIN, les Films de l'Arche
Claude POUPARD, les Films de l'Arche
Julien ROCTON, Films de l'Arche
Maud DRAPIER, Ubiquis

Ordre du jour

I.	Retour d'informations des dossiers examinés par le CHMP lors des réunions de juillet et septembre 2014	4
1.	CHMP de juillet 2014	4
2.	CHMP de septembre 2014	6
II.	Annonce des conflits d'intérêts	8
III.	Dossiers thématiques	8
3.1.	Demandes d'autorisation temporaire d'utilisation de cohorte (ATUc)	8
a.	Custodiol®	8
b.	Nintedanib 100 et 150 mg capsule molle	11
c.	Ospolot® (sultiame)	17
d.	Nivolumab	19
e.	Ludotatate	22
f.	Ramucirumab (Ciramza®)	24

I. Retour d'informations des dossiers examinés par le CHMP lors des réunions de juillet et septembre 2014

1. CHMP de juillet 2014

Lors de ce CHMP, 5 recommandations d'AMM, 7 recommandations d'extension d'indication et un arbitrage ont notamment été discutés.

Recommandations d'AMM

Un évaluateur de l'ANSM rappelle que les recommandations du CHMP sont adressées à la Commission européenne qui accorde ou non l'AMM dans un délai de 2 mois.

➤ *Imbruvica® (ibrutinib)*

L'ibrutinib est un médicament orphelin, inhibiteur de l'enzyme BTK indiqué d'une part dans le traitement des patients adultes atteints d'un lymphome à cellules du manteau (LCM) en rechute ou réfractaire et d'autre part dans le traitement des patients adultes atteints d'une leucémie lymphoïde chronique (LLC) ayant reçu au moins un traitement antérieur, ou en première ligne en cas de délétion 17p ou de mutation TP53 chez les patients pour lesquels une chimio-immunothérapie est inadaptée. Plusieurs événements indésirables (EI) sérieux ont été relevés : anémie, neutropénie, pneumonie, thrombopénie. Une ATUc est en cours depuis fin avril 2014, avec 495 patients inclus au 30 septembre.

➤ *Zydelig® (idelalisib)*

Ce produit est aussi un médicament orphelin, inhibiteur de l'enzyme PI3K delta, est indiqué d'une part dans le traitement de patients adultes atteints de leucémie lymphoïde chronique (LLC) en association au rituximab et d'autre part en monothérapie pour le traitement de patients adultes atteints de lymphome folliculaire (LF) réfractaire à deux lignes de traitement antérieures. Plusieurs événements indésirables très fréquents ont été identifiés : infections, neutropénies, diarrhées/colites, transaminases élevées, rash, fièvre, triglycérides élevés. Une ATUc en cours depuis fin juin 2014 avec 107 patients inclus au 30 septembre. L'AMM européenne ayant été accordée le 18 septembre 2014, l'arrêt d'ATUc est prévu le 20 octobre 2014.

Nicolas ALBIN s'enquiert de la procédure entre l'arrêt de l'ATUc et l'examen du dossier par la Commission de Transparence.

Un évaluateur de l'ANSM explique qu'un délai d'environ deux mois est nécessaire entre le jour où l'AMM est accordée à un produit et le moment où il est conforme à son AMM (notice, étiquetage). L'idelalisib a obtenu son AMM à la mi-septembre et devrait être disponible à compter du 20 octobre dans les pharmacies hospitalières sous statut AMM. Il pourra être prescrit et dispensé au nom de son AMM et vendu au même prix que celui demandé pendant l'ATUc. Il reste disponible au prix fixé pour l'ATUc pendant la période intermédiaire entre l'arrêt de l'ATUc et la négociation du prix avec le CEPS. Lorsque les deux produits AMM et ATUc ne sont pas superposables (produit ou indication), l'ANSM saisit la HAS afin d'évaluer l'existence ou non d'alternative thérapeutique prise en charge pour ce différentiel. La HAS décide alors si les nouveaux patients pourront être remboursés ou non. Les patients déjà traités dans le cadre de l'ATUc continuent d'être pris en charge jusqu'à l'effectivité de l'AMM.

Willy ROZENBAUM ajoute que selon le vote parlementaire de décembre 2013, le produit n'est remboursé que dans les indications de l'ATUc. Pour ce produit, elles sont identiques à celles de l'AMM.

Nicolas ALBIN précise que l'idelalisib et l'ibrutinib ont été évalués par le Collège afin de déterminer s'il existait des zones non couvertes par l'ATUc qui seraient couvertes par l'AMM.

➤ *Xultophy® (insulin degludec/liraglutide)*

Ce produit, une association d'insuline degludec et de liraglutide en stylo injectable, est indiqué dans le traitement du diabète de type 2 de l'adulte afin d'améliorer le contrôle glycémique en association avec des

antidiabétiques oraux seuls ou associés à une insuline basale. Ce nouveau concept de stratégie thérapeutique qui associe deux produits synergiques à dose plus faible ayant une efficacité supérieure sur la glycémie et un effet gastro-intestinal plus limité.

➤ *Accofil® (filgrastim)*

Ce biosimilaire de Grastofil est indiqué dans la réduction de la durée de la neutropénie et de l'incidence de la neutropénie fébrile chez les patients traités par une chimiothérapie cytotoxique pour la mobilisation des cellules souches progénitrices (CSP) dans le sang circulant, et également dans le traitement de la neutropénie persistante chez les patients infectés par le VIH à un stade avancé.

➤ *Busulfan Fresenius Kabi® (busulfan)*

Il s'agit d'un générique de Busilvex® indiqué dans le traitement de conditionnement préalable à une greffe conventionnelle de cellules souches hématopoïétiques, chez l'adulte et chez l'enfant.

Recommandations d'extensions d'indications

➤ *Baraclude® (entecavir)*

Baraclude® est désormais indiqué dans le traitement d'une infection chronique par le virus de l'hépatite B (VHB) chez les patients pédiatriques naïfs de traitement nucléosidique âgés de 2 ans à moins de 18 ans.

➤ *Busilvex® (busulfan)*

Busilvex®, administré à la suite de fludarabine (FB), est indiqué comme traitement de conditionnement préalable à une greffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) chez l'adulte éligible à un conditionnement à intensité réduite.

➤ *Ecalta® (anidulafungin)*

L'extension d'indication concerne le traitement des candidoses invasives chez l'adulte.

➤ *Humira® (adalimumab)*

L'extension d'indication concerne l'arthrite liée à l'enthésite chez les patients âgés de plus de 6 ans.

➤ *Ozurdex® (dexaméthasone)*

La dexaméthasone est indiquée dans la baisse d'acuité visuelle due à un œdème maculaire diabétique lorsque ces patients sont pseudophaques, considérés comme étant insuffisamment répondeurs à un traitement non corticoïde ou chez qui un traitement non corticoïde ne convient pas.

➤ *RoActemra® (tocilizumab)*

L'indication de tocilizumab a été étendue, en association au méthotrexate, au traitement de la polyarthrite rhumatoïde active, sévère et évolutive chez les patients adultes non précédemment traités par méthotrexate. L'extension d'indication concerne également le traitement de la polyarthrite rhumatoïde active, modérée à sévère, chez les patients adultes qui ont présenté soit une réponse inadéquate, soit une intolérance à un précédent traitement.

➤ *Xgeva® (denosumab)*

Le denosumab est désormais indiqué dans le traitement des adultes et des adolescents à maturité squelettique atteints de tumeurs osseuses à cellules géantes, non résecables ou pour lesquels la résection chirurgicale est susceptible d'entraîner une morbidité sévère.

Arbitrages

Le CHMP a conclu par un consensus positif au fait que les données ne sont pas suffisantes pour considérer que l'efficacité des produits de contraception d'urgence contenant le lévonorgéstrél ou l'ulipristal acétate est réduite chez des femmes de plus de 75 kg.

2. CHMP de septembre 2014

Lors de ce CHMP, 15 recommandations d'AMM et 3 recommandations d'extension d'indication ont notamment été discutées.

Recommandations d'AMM

- *Harvoni® (sofosbuvir/ledipasvir)*

Cette association de deux antiviraux d'action directe est indiquée dans le traitement de l'hépatite C chez l'adulte dans les génotypes 1, 3 et 4. Une demande d'ATUc a été déposée.

- *Ketoconazole HRA*

Ce produit est indiqué dans le syndrome de Cushing chez l'adulte et l'adolescent à partir de 12 ans. Une ATUc en cours depuis fin juin 2014 a inclus 130 patients au 30 septembre 2014.

- *Cyramza® (ramucirumab)*

Ce produit est recommandé dans le traitement du cancer gastrique en association avec paclitaxel ou en monothérapie. La France avait signé un *minority statement* en monothérapie au regard des résultats peu satisfaisants d'une étude *versus* placebo. Une demande d'ATUc a été déposée, elle sera discutée lors de cette séance.

Nicolas ALBIN pense que le pays co-rapporteur avait également conclu à un rapport bénéfice/risque défavorable pour la monothérapie. Cela est important pour la discussion qui suivra sur la demande d'ATUc de ce produit. Le libellé de l'ATUc a tenu compte de l'avis de l'EMA, or il semble que l'AMM du ramucirumab a finalement été acceptée en monothérapie. Il semble que l'indication initiale « *en monothérapie chez les patients atteints d'un cancer gastrique métastatique ayant évolué sous une thérapie à base de platine* » a été modifiée comme suit « *en monothérapie chez les patients en progression chez lesquels le taxol n'apparaît pas approprié* ». Il suppose que la discussion au CHMP a porté sur cette restriction. Si les patients ne peuvent pas supporter l'association ramucirumab + taxol, seul le ramucirumab leur sera proposé.

Cécile DELVAL confirme que ce produit est indiqué lorsque l'association n'est pas envisageable.

- *Vargatef® (nintedanib)*

Il s'agit d'un produit qui a été désigné médicament orphelin. Une recommandation d'AMM a été déposée pour ce produit dans le traitement du cancer du poumon non à petites cellules, en association avec le docetaxel.

Cécile DELVAL précise que cette spécialité sera examinée aujourd'hui dans le cadre d'une demande d'ATUc dans une autre indication.

- *Lymphoseek® (tilmanocept)*

L'évaluateur de l'ANSM indique que ce produit est un radiopharmaceutique indiqué dans le repérage et la localisation du ganglion sentinelle.

- *Egranli® (balugrastim)*

Ce facteur de croissance est indiqué dans le traitement de la neutropénie induite par les chimiothérapies.

- *Rezolsta® (darunavir/cobicistat)*

Cette association est indiquée dans le traitement de l'infection par le VIH chez l'adulte.

- *Trulicity® (dulaglutide)*

Il est indiqué dans le traitement du diabète type 2 (en monothérapie ou en association).

- *Moventig® (naloxegol)*

Ce produit est indiqué dans le traitement de la constipation liée aux opioïdes.

- *Tadalafil Mylan®*

Il s'agit d'un médicament générique de Cialis® dans le traitement de la dysfonction érectile chez l'homme adulte.

- *Brimica Genuair® et Duaklir Genuair® (aclidinium/formoterol fumarate dihydrate)*

Il s'agit d'un traitement bronchodilatateur de fond pour soulager les symptômes de la bronchopneumopathie obstructive chez l'adulte.

- *Trois médicaments hybrides*

Le budesonide/ formotérol Teva et le Vylaer Spiromax ont été recommandés dans le traitement de l'asthme et de la bronchopneumopathie obstructive. Budesonide/formoterol Teva Pharma B.V. a été recommandé dans le traitement de l'asthme.

Albert TRINH-DUC demande ce qu'est un médicament « hybride » et si la demande relative à l'association des corticoïdes inhalés avec les bêta2, consistant à ne demander qu'une seule indication plutôt que les deux, émane du laboratoire.

L'évaluateur de l'ANSM répond que ce choix relève bien de la stratégie du laboratoire. Les trois produits sont une application hybride réunissant les données bibliographiques et les données du laboratoire.

Recommandations d'extensions d'indications

- *Signifor® (pasireotide)*

L'indication de ce produit est étendue au traitement de l'acromégalie en deuxième ligne.

- *Prezista® (darunavir)*

L'indication de ce produit est étendue au traitement de l'infection à VIH chez l'enfant et en association avec d'autres antirétroviraux chez l'adulte.

- *Avastin®*

Le refus de l'extension d'indication d'Avastin® dans le glioblastome émis lors de la réunion du CHMP de mai 2014 a été confirmé en procédure d'appel en septembre.

Dossiers d'intérêt

- *Réévaluation des médicaments dont les essais de bioéquivalence ont été réalisés par la société GVK*

Le rapport bénéfice/risque de ces produits est en cours de réévaluation dans la mesure où les inspections réalisées par l'ANSM et les autorités sanitaires britanniques ont mis en évidence des non conformités aux bonnes pratiques. Une décision sera probablement prise lors du CHMP du mois d'octobre.

Cécile DELVAL précise que le CHMP d'octobre se prononcera sur l'acceptabilité des études de GVK. Suite à cette première étape, une seconde étape sera lancée sur la réévaluation du rapport bénéfice/risque des spécialités de cette société.

- *Opinion scientifique sur les traitements du virus Ebola*

Tous les traitements expérimentaux contre le virus Ebola existants ont été examinés afin d'accompagner les autorités sanitaires et les scientifiques qui doivent décider de leur utilisation. La France a joué un rôle actif dans cette évaluation.

II. Annonce des conflits d'intérêts

David MORELLE n'annonce aucun conflit d'intérêt sur les dossiers examinés ce jour.

III. Dossiers thématiques

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

a. Custodiol®

Christophe DECOENE, anesthésiste, rejoint la séance à 13 heures 55.

Christophe DECOENE rappelle que jusqu'à la fin des années 50, la chirurgie cardiaque se faisait à cœur battant voire en hypothermie profonde. Au début des années 60, les réflexions menées sur la possibilité de travailler sur cœur exsangue ont nécessité d'envisager l'exclusion du cœur de la circulation générale avec l'utilisation de la CEC. Cette exclusion s'accompagnait d'une réflexion sur sa protection, dans la mesure où elle nécessitait une mise en ischémie et une re-perfusion.

Deux techniques de cardioplégie ont ainsi été mises en place : cristalloïde (développée depuis début 1964) et sanguine (fin des années 70).

Pour rappel, la MVO_2 cardiaque diminue au fur et à mesure que le cœur se met en arrêt, qu'il se vide du sang qu'il contient, ses parois ne sont plus en tension, en ajoutant une hypothermie, la consommation d' O_2 devient très basse, ce qui permet des périodes d'ischémie tolérables au niveau cellulaire. Cela entraîne une glycolyse anaérobie, la présence d'œdèmes, le blocage des pompes et un certain nombre de cascades à gérer au moment de la re-perfusion. Le but de la cardioplégie est d'arrêter le cœur et de ne pas le perfuser le temps des gestes chirurgicaux, de limiter son métabolisme, de lui apporter suffisamment de substrats et de limiter les phénomènes de re-perfusion.

La solution de cardioplégie doit donc permettre d'arrêter le cœur, de le protéger, de lui fournir les éléments nécessaires à sa survie jusqu'à la reprise de son activité.

Les solutions cristalloïdes sont extracellulaires (si beaucoup de NaCl - solution de Saint-Thomas) ou intracellulaires (si peu de NaCl et d'ions - Bretschneider ou solution HKT Custodiol). Les solutions sanguines sont quant à elles généralement « faites maison ». Ces deux types de solution cardioplégique font toujours intervenir les facteurs suivants :

- Le potassium est systématiquement utilisé pour arrêter le cœur. Les concentrations utilisées dans les solutions de cardioplégie varient entre 18-20 mmol/L et 20-25 mmol/L,
- La température, car l'hypothermie limite la consommation d'oxygène notamment dans l'utilisation de solutions cristalloïdes,
- La lutte contre le paradoxe calcique, car l'ajout de magnésium et de calcium permet de limiter les effets ioniques. Leurs concentrations varient en fonction du type de cardioplégie utilisée
- Les agents tampon (histidine, sang et acétate) permettent de limiter l'acidose,
- L'osmolarité.

De nombreux additifs peuvent être ajoutés pour lutter contre les différents effets. La voie d'injection peut être antérograde ou rétrograde.

Les solutions cristalloïdes présentent une excellente rhéologie et se diffusent correctement dans l'ensemble du myocarde. La rhéologie des solutions sanguines est plus complexe, mais le tampon de ce type de solution est meilleur que celui des cristalloïdes et permet une meilleure oxygénation. Cela permet de réaliser des cardioplégies à température plus élevée à condition de les répéter toutes les 30 à 40 minutes. On peut également opposer à la cardiologie cristalloïde un phénomène de dilution élevée, car les quantités injectées sont de l'ordre d'1,5l et le recours nécessaire à l'hypothermie.

L'utilisation des cardioplégies cristalloïdes, écartées à la fin des années 90 au profit des sanguines, est revenue dans les pratiques en raison de l'évolution des techniques chirurgicales. Les techniques mini-invasives limitant la sternotomie médiane, du fait de la réduction des abords, ne nécessitent qu'une seule injection de cardioplégie ce qui facilite le geste chirurgical.

Céline DRUET présente la demande d'ATUc de Custodiol®. Plusieurs solutions de cardioplégies sont utilisées en France, avec des statuts réglementaires différents (AMM pour Plegisol®, produit thérapeutique annexe pour Custodiol® et Celsior®, préparations hospitalières déclarées à l'ANSM pour CP1 A et CP1 B, des préparations selon la formule SLF 103 et préparations « locales »). L'ANSM a souhaité les harmoniser pour

les faire évoluer vers l'AMM pour un meilleur encadrement des pratiques et un suivi renforcé des effets indésirables. En 2013 et 2014, l'ANSM a rencontré les laboratoires titulaires de ces produits à cet effet. C'est dans ce contexte qu'EUSA Pharma a demandé une ATUc pour Custodiol®. Un groupe d'experts a été réuni et chacun était favorable à cette demande.

Custodiol® est autorisé en France en tant que produit thérapeutique annexe dans l'indication « *solution de rinçage et de conservation hypothermique pour la préservation d'organes* ». Il est également disponible en ATU nominative (ATUn) dans l'indication cardioplégie, avec un unique centre demandeur, les 19 demandes ont toutes reçu un avis favorable. La durée de l'ATU était de 1 jour et la plupart des demandes concernaient des nourrissons.

L'indication demandée est « *cardioplégie et protection myocardique au cours des interventions de chirurgie cardiaque dont le temps de clampage est supérieur à 90 minutes* ». La demande initiale concernait une indication plus large qui ne mentionnait pas de limite de temps de clampage. Néanmoins, Custodiol® présentant surtout un intérêt dans les chirurgies longues, le groupe d'experts a proposé de limiter l'indication. EUSA Pharma déposera une demande d'AMM en procédure de reconnaissance mutuelle courant 2015, avec comme pays référent l'Allemagne. Custodiol® a déjà une AMM dans de nombreux pays, dont européens (Allemagne, Pays-Bas, Belgique).

Custodiol® est une solution de cardioplégie cristalloïde. Dans l'arsenal thérapeutique, elle a l'avantage d'offrir une protection myocardique prolongée sans re-perfusion jusqu'à 3 heures et présente un intérêt dans les techniques mini-invasives.

Les données d'efficacité émanent du dossier d'AMM allemand mis à jour. 5 essais cliniques (dont un en cours) ont été déclarés. Custodiol® est largement utilisé dans de nombreux pays en cardioplégie chez l'enfant et chez l'adulte.

Les données de sécurité reposent sur une revue de la littérature entre 1989 et 2013 et rapportent un taux de mortalité identique entre Custodiol® et les cardioplégies conventionnelles ainsi que des cas d'arythmie, d'hyponatrémie et des échecs ou reprises tardives de la fonction cardiaque. Le rapport de sécurité périodique (PSUR) allemand couvrant la période allant de 1996 à 2013 ne rapporte aucun effet secondaire. Selon les données françaises de biovigilance, 5 cas sévères ont été rapportés : 1 cas d'inefficacité, 1 cas d'insuffisance cardiaque et 3 cas d'échec de reprise cœur, ce qui ne constitue pas de nouvelles données par rapport à celles trouvées dans la littérature.

L'utilisation de Custodiol® nécessite la surveillance de l'ionogramme sanguin, de l'osmolarité sanguine et des marqueurs ischémiques. La prescription est hospitalière et réservée aux spécialistes en chirurgie cardiaque. La délivrance est effectuée par les pharmaciens exerçant dans un établissement de santé publique ou privé.

L'avis de la Commission est demandé quant à l'utilisation de Custodiol® solution dans le cadre d'une ATUc dans l'indication : « *cardioplégie et protection myocardique au cours des interventions de chirurgie cardiaque dont le temps de clampage est supérieur à 90 min* ».

Willy ROZENBAUM s'enquiert du nombre de personnes réellement traitées par ce produit hors ATUn et souligne le fait qu'un seul centre fait l'effort de demander des ATUn.

Céline DRUET estime que de nombreux patients sont traités hors AMM, sachant que de nombreux centres utilisent Custodiol®.

Joseph EMMERICH précise que la revue de l'ensemble des solutés de cardioplégie a été initiée à la demande de l'Agence, dans la mesure où il n'est pas acceptable qu'un seul soluté cristalloïde dispose d'une AMM (Plegisol®) alors que d'autres sont utilisés. Cette situation n'étant pas acceptable pour l'Agence, il a été décidé de convoquer l'ensemble des fabricants de ces produits pour leur proposer de demander une AMM. Custodiol® présente un avantage pour les cardioplégies longues. Dans la mesure où ce produit a une AMM dans d'autres pays européens, il semblait cohérent de demander au fabricant soit d'aller vers une AMM via une procédure de reconnaissance mutuelle soit de demander une ATUc, afin d'encadrer les prescriptions, l'utilisation et le suivi de ce produit.

Un évaluateur de l'ANSM confirme que l'utilisation de Custodiol®, sans être majoritaire, est loin d'être marginale. Les demandes d'ATUn émanant de ce centre ne concernent que la chirurgie cardiaque néonatale alors qu'il réalise également de la chirurgie cardiaque adulte. Ces demandes d'ATUn sont probablement chirurgien-dépendantes.

Martine TEBACHER ALT demande pour quelles raisons le laboratoire EUSA Pharma n'a pas demandé d'AMM plus tôt en France et s'il a été capable de fournir le nombre d'unités délivrées en France.

Un évaluateur de l'ANSM précise qu'il y a environ 40 000 chirurgies cardiaques sous CEC en France par an mais que la part d'utilisation du Custodiol® ne peut être déterminée. De plus, les Pharmacies à Usage Intérieure (PUI) sont fournies à la fois pour la conservation d'organe et pour la chirurgie cardiaque, sans distinction.

Martine TEBACHER ALT, demande si les 2 114 patients inclus dans une méta-analyse de 6 840 patients mentionnés dans la revue systématique d'efficacité ont été exposés au Custodiol® ou à tout soluté cristalloïde. Elle s'enquiert par ailleurs des effets indésirables (EI) rapportés.

Un évaluateur de l'ANSM répond que ces 2 114 patients ont été exposés au Custodiol®. Les effets indésirables les plus fréquents ont été peu rapportés. Les déclarations restent peu nombreuses. Aucun cas n'est déclaré dans le PSUR allemand et dans la base de données. De même, aucun cas n'a été rapporté dans la base de pharmacovigilance pour le soluté disposant d'une AMM en France. La sous-notification est importante pour ce type de produit.

Martine TEBACHER ALT demande une précision sur les incidences d'arythmie ventriculaire.

Christophe DECOENE ne peut pas apporter de précision, dans la mesure où en chirurgie cardiaque, les troubles observés sont multifactoriels (pathologie du patient, état coronarien, déroulement du geste, qualité de la protection...). La protection peut seulement être incriminée lorsque le cœur ne repart pas après une cardioplégie. Depuis 1980, les partisans des deux types de solution s'affrontent sans réussir à valoriser une solution par rapport à l'autre.

Michel BLOUR demande un rappel des données comparatives en termes de mortalité et de morbidité des deux types de solution.

Christophe DECOENE explique que les méta-analyses multicentriques ne démontrent quasiment aucune différence. Les centres s'habituent aux inconvénients de leurs cardioplégies et lissent les problèmes rencontrés.

Albert TRINH-DUC note que l'AP-HP et d'autres CHU importants fabriquent leurs propres produits de cardioplégie. Il s'interroge sur la marge de manœuvre de l'Agence auprès de ces institutions publiques pour améliorer la situation et faire en sorte de limiter les produits « artisanaux ».

Joseph EMMERICH répond que l'objectif de l'Agence était de « faire le ménage » parmi les solutés de cardioplégie. Custodiol® apparaît comme un produit indispensable dans les CEC longues et possède une AMM dans d'autres pays européens. L'ANSM a convoqué l'AGEPS (Agence générale des équipements et produits de santé – AP-HP) pour lui demander ce qu'elle envisageait de faire de ses produits CP1 A et CP1 B (utilisés dans les cardioplégies chaudes). Pour les cardioplégies cristalloïdes, l'objectif de l'ANSM est d'avoir deux produits disposant d'une AMM et que les autres solutions ne soient plus utilisées. Les personnes qui souhaitent continuer à utiliser d'autres solutés assumeront la responsabilité de leur choix versus des produits disposant d'une AMM, ce qui permet de surveiller la qualité du produit disponible et favoriser la déclaration des EI éventuels. Les solutés de cardioplégie peuvent être responsables d'une certaine part de la mortalité post chirurgie cardiaque intrinsèque, de l'ordre de 3 à 5 %.

Joseph EMMERICH estime que c'est l'utilisation de Custodiol® pour une cardioplégie courte qui peut entraîner des difficultés à faire repartir le cœur et obliger à laisser le patient plus longtemps sous CEC.

Willy ROZENBAUM demande si la durée du temps de clampage est prédictible de manière fiable avant l'intervention.

Christophe DECOENE confirme que le seuil de prédiction se situe à 90 minutes. Custodiol® est essentiellement réservé à la chirurgie longue, notamment en néonatalogie et en pédiatrie. Il suppose que les demandes d'ATUn émanent de chirurgiens qui souhaitent avoir une couverture médico-légale. Un consensus fort existe sur le fait que Custodiol® ne doit pas être utilisé sur des durées d'ischémie courtes.

Albert TRINH-DUC demande si EUSA Pharma s'est engagé à réaliser des essais.

Céline DRUET indique que ceci n'a pas été demandé au laboratoire. 5 essais cliniques sont déclarés et fourniront des données, dont un à Saint-Etienne. Un autre est en cours aux USA.

Un évaluateur de l'ANSM confirme avoir abordé la question avec les laboratoires, dont les réponses ont plutôt été négatives.

Willy ROZENBAUM remercie Christophe DECOENE.

Christophe DECOENE quitte la séance à 14 heures 23.

Willy ROZENBAUM invite la Commission à se prononcer sur la question qui lui a été posée.

La Commission d'évaluation initiale du rapport entre les bénéfices et les risques des produits de santé, après en avoir délibéré, est favorable à l'unanimité à l'utilisation de Custodio®, solution dans le cadre d'une ATU de cohorte dans la cardioplégie et la protection myocardique au cours des interventions de chirurgie cardiaque dont le temps de clampage est supérieur à 90 minutes.

Pour : Nicolas ALBIN, Gwenaëlle ALLAIN-VEYRAC, Michel BLOUR, Jean-Benoît CHENIQUE, Christian FLAISSIER, Willy ROZENBAUM, Martine TEBACHER-ALT, Stéphane TELLEZ, Albert TRINH-DUC.

Florent PERIN-DUREAU et Serge KOUZAN, expert pneumologue, rejoignent la séance à 14 heures 25.

b. Nintedanib 100 et 150 mg capsule molle

Florent PERIN-DUREAU indique qu'il présentera la demande d'ATUc relative au nintedanib dans le traitement de la fibrose pulmonaire idiopathique. Il indique que Serge KOUZAN, pneumologue, présentera cette pathologie.

L'indication revendiquée est la suivante : « *en cas de contre-indication, d'intolérance ou d'échec à la pirfénidone chez les adultes d'au moins 40 ans pour le traitement de la fibrose pulmonaire idiopathique (FPI) diagnostiquée suivant les critères habituels des différentes sociétés savantes, dont la Capacité Vitale Forcée (CVF) est d'au moins 50 % de la valeur théorique et la capacité de diffusion du monoxyde de carbone (DLCO) corrigée pour l'hémoglobine est comprise entre 30 à 79 % de la valeur théorique* ». La posologie est de 150 mg 2 fois par jour qui peut être réduite à 100 mg 2 fois par jour en cas d'intolérance.

Serge KOUZAN indique que la fibrose pulmonaire correspond à l'ensemble des pathologies touchant l'interstitium pulmonaire, qui est la charpente soutenant les alvéoles où se déroulent les échanges gazeux et qui « nourrit » et défend le système d'échange gazeux alvéolaire. En situation normale, le tissu pulmonaire est très fin. La fibrose, quel que soit son mécanisme, entraîne un épaississement de ce tissu qui perturbe les échanges gazeux et diminue l'élasticité du poumon. La fibrose idiopathique UIP (usuelle) est un des types de pneumopathies interstitielles. Il existe d'autres pathologies idiopathiques pulmonaires. De façon globale, les connaissances restent limitées sur ces pathologies idiopathiques.

Dans le cas de la fibrose pulmonaire idiopathique UIP, il s'agit d'une réaction inflammatoire qui se traduit par une accumulation de cellules inflammatoires au niveau de l'interstitium interalvéolaire, perturbant les échanges gazeux et détruisant progressivement l'architecture pour évoluer vers la sclérose du tissu pulmonaire. Celui-ci devient alors difficile à mobiliser, et les échanges gazeux sont réduits aboutissant à une insuffisance respiratoire.

Cette maladie est rare mais sa prévalence est croissante. Elle touche les sujets âgés (au-delà de 60-70 ans), en rapport avec les processus physiologiques de vieillissement.

Le processus fibrotique est prédominant au niveau de la zone de l'échange gazeux alvéolaire. Des zones saines peuvent côtoyer des zones entièrement détruites (kystes), avec un envahissement progressif du poumon.

Le mécanisme de cette pathologie est inconnu. Le concept a évolué, passant d'une inflammation intra-alvéolaire à un processus prolifératif incontrôlé initié au niveau de l'épithélium alvéolaire. Ce phénomène est facilité par le vieillissement et le tabagisme. L'épithélium perd son intégrité suite à une agression et attire des cellules sécrétant des substances de la matrice et entraînant un remodelage et une rigidification tissulaires. Plusieurs médiateurs sont impliqués dans le processus, notamment des facteurs de croissance, TGF- β et des facteurs angiotropiques. Cette pathologie peut être conceptuellement rapprochée de la carcinologie : le nintedanib a par ailleurs obtenu une AMM dans l'indication de cancer du poumon.

Le diagnostic de cette pathologie nécessite de différencier la fibrose « usuelle » (UIP) des fibroses secondaires et repose sur l'examen clinique, radiologique (scanner), un bilan biologique immunitaire et éventuellement des biopsies pulmonaires chirurgicales en cas d'images tomodensitométriques atypiques. Ce diagnostic doit être réalisé dans le cadre d'une concertation multidisciplinaire (pneumologue, radiologue, anatomopathologiste, ...).

En termes de pronostic, on observe une aggravation progressive des lésions, avec une diminution de la capacité vitale forcée (CVF-volume mobilisé entre une inspiration complète et une expiration complète) selon différents profils évolutifs : décroissance de la CVF selon des pentes différentes (en moyenne 100 à 200 ml/an), pouvant présenter des accélérations aiguës dues à une exacerbation de la fibrose. La survie médiane de cette maladie grave est de 2 à 3 ans et une transplantation pulmonaire peut être proposée dans un nombre de cas qui restent rares (sujets âgés ayant des facteurs de comorbidités, peu de greffons disponibles). Les décès sont liés à une cause respiratoire (aggravation progressive, exacerbation, etc.)

Jusqu'à présent, aucun traitement n'a été efficace, notamment les traitements immunosuppresseurs (prescrits dans le paradigme de l'inflammation) et les antagonistes de l'interféron. Les traitements aboutissent rapidement à une logique palliative (oxygénothérapie et réhabilitation). Après s'être reposé jusqu'en 2012 sur des traitements dont certains se sont avérés délétères (immunomodulateur traditionnel associant corticothérapie, azathioprine et acétylcystéine), le traitement s'est orienté à partir de 2012 vers la pirféridone dont l'efficacité a été confirmée par une étude de phase III (publiée en mai 2014), en termes de diminution de la dégradation de la capacité vitale et de la survenue d'exacerbations. En 2014, des études ont également confirmé l'inefficacité de l'acétylcystéine *versus* placebo. Enfin, à la suite d'une étude de recherche de doses en 2012, l'efficacité du nintédanib a été confirmée en 2014 par 2 études de phase III publiées.

En conclusion, Serge KOUZAN rappelle qu'il s'agit d'une maladie grave, dont le pronostic est proche de celui du cancer du poumon. Alors que jusqu'à présent aucun traitement n'a montré d'efficacité, 2 molécules semblent changer la donne : la pirféridone (disponible à ce jour) et le nintédanib. D'autres molécules sont en cours de développement.

Florent PERIN-DUREAU précise que le nintédanib a un effet inhibiteur sur les récepteurs tyrosine kinase intracellulaires. Ses principales cibles sont le récepteur du facteur de croissance dérivé des plaquettes (PDGF-R) α et β , le récepteur du facteur de croissance des fibroblastes (FGF-R) 1-4 et le récepteur du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF-R) 1-3. Son mécanisme d'action reposerait sur une interaction compétitive avec les sites de liaison intracellulaire de l'ATP de ces récepteurs tyrosine kinase et une inhibition des cascades de signalisation intracellulaire de la prolifération, la migration et la transformation des fibroblastes en myofibroblastes impliquée dans la genèse de la fibrose pulmonaire idiopathique.

A ce jour, le nintédanib ne possède aucune AMM* dans aucun pays dans la fibrose pulmonaire idiopathique. L'enregistrement d'une demande d'AMM européenne est en cours via une procédure centralisée accélérée. Aucun essai n'est mis en place par le laboratoire sur le territoire français en vue d'un accès précoce, en dehors des phases d'extension des essais randomisés. En parallèle, Vargatef® (nintédanib) a récemment reçu un avis favorable du CHMP dans l'indication du carcinome du poumon non à petites cellules.

Une étude de phase II a conclu que la dose optimale à utiliser était de 150 mg deux fois par jour. Deux études de phase III randomisées en double-aveugle (Inpulsis 1 et 2) impliquant plus de 1 000 patients de gravité intermédiaire (début d'altération de la CVF) ont mis en évidence un ralentissement du déclin de la capacité vitale à 52 semaines par rapport à l'inclusion avec le nintédanib comparativement aux groupes placebo.

Claire GUY rejoint la séance à 14 heures 51.

Concernant les données de sécurité, les principaux effets indésirables identifiés au cours des essais dans la fibrose pulmonaire sont liés à la toxicité gastro-intestinale (diarrhées dans environ 65 % des cas et conduisant à un arrêt du traitement dans 7,4 % des cas) et à une hépatotoxicité avec une augmentation des transaminases réversible avec la diminution de dose ou l'arrêt du traitement. Par analogie de classe, les risques potentiels sont la perforation gastro-intestinale, l'infarctus du myocarde, l'hypertension artérielle, les thromboses artérielles ou veineuses, les troubles de la cicatrisation... Les patients susceptibles d'être transplantés dans l'année qui suivait n'ont pas été inclus dans l'essai. Un faible nombre d'entre eux a toutefois

* Note postérieure à la commission : le 15 octobre, soit la veille de la tenue de la Commission, la FDA a accordé une AMM au nintédanib (OFEV) dans le traitement de la fibrose pulmonaire idiopathique ; le même jour, la FDA a également accordé une AMM dans la même indication à la pirféridone (ESBRIET) ; cette information n'avait pas été enregistrée par l'ANSM et n'a donc pas pu être communiquée à la Commission le 16 octobre.

été transplanté de manière non prévisible en cours d'étude après au minimum 1 mois d'arrêt de traitement par nintédanib. Aucun effet indésirable en rapport avec la transplantation pulmonaire attribuable au nintédanib n'a été relevé.

Une surveillance trimestrielle de la tolérance clinique est recommandée, ainsi qu'un bilan hépatique mensuel puis trimestriel. En cas de chirurgie programmée, une interruption préalable du traitement *a priori* d'au moins un mois est préconisée. La grossesse est une contre-indication à ce traitement.

En conclusion, le rapport bénéfice/risque apparaît relativement favorable avec des premières données encourageantes, même si elles ne vont pas au-delà d'un an pour le moment. Son positionnement serait une alternative en cas de contre-indication ou intolérance à la pirfénidone (trouble digestif, allergie, réaction cutanée, photosensibilité) ou en cas d'échec à la pirfénidone. Actuellement, aucune donnée n'est disponible et aucune étude n'est en cours quant à la réponse au nintédanib spécifiquement en cas d'échec de la pirfénidone.

Dans le cadre de l'AMM, un essai clinique molécule *versus* placebo est développé et l'AMM a été déposée pour une indication en 1^{ère} ligne. Réglementairement, une ATUc s'adresse à des patients en cas d'absence d'alternative. Dans les essais cliniques relatifs au nintédanib, le fait d'avoir bénéficié en amont d'un traitement à la pirfénidone, 8 semaines avant le traitement, n'était pas un critère d'exclusion. L'ANSM n'a pas pu obtenir auprès du laboratoire de données quantitatives ou qualitatives sur cette population de patients ayant reçu de la pirfénidone avant l'essai clinique. L'ATUc serait proposée à des patients intolérants ou en échec de pirfénidone. Le statut de cette deuxième sous-population dans la population étudiée dans l'AMM n'est pas connu. Les deux médicaments n'ont pas le même mécanisme d'action. Si l'AMM est obtenue, le nintédanib sera proposé à tous les patients, y compris en 1^{ère} intention.

L'ANSM a estimé que cette sous-population, qui sera concernée par l'AMM d'ici quelques mois, pouvait bénéficier d'un accès précoce *via* une ATUc.

L'avis de la Commission est donc demandé sur la mise en place d'une ATUc pour nintédanib dans l'indication suivante : « *chez l'adulte dans le traitement de la fibrose pulmonaire idiopathique (FPI) légère à modérée en cas de contre-indication, d'intolérance ou d'échec à la pirfénidone définie par au moins l'un des changements suivants :*

- *dyspnée croissante,*
- *diminution croissante de la CVF (notamment de 10 % ou plus en valeur absolue ou relative),*
- *diminution croissante de la DLCO (notamment de 15 % ou plus en valeur absolue ou relative),*
- *aggravation des signes tomodynamométriques de fibrose pulmonaire, exacerbation aiguë de la maladie ».*

Jean-Benoît CHENIQUE comprend qu'aucune de ces deux thérapeutiques n'a fait la preuve d'une augmentation de la durée de vie des malades.

Florent PERIN-DUREAU précise qu'une première série d'essais cliniques a abouti à une AMM européenne pour la pirfénidone et à une demande d'essai clinique complémentaire aux USA. Les résultats de cet essai clinique ont été publiés en mai 2014 dans le NEJM et il semble que la FDA accorderait une AMM sur cette base. Lorsque ces deux études sont poolées, on relève une amélioration de la survie statistiquement significative.

Jean-Benoît CHENIQUE demande si le critère intermédiaire (CVF ou capacité vitale forcée) est pertinent en termes de qualité de vie, faute d'augmenter la durée de vie.

Serge KOUZAN précise que les patients inclus dans les essais étaient situés assez haut dans l'échelle évolutive : les données de survie seront disponibles d'ici un ou deux ans. Il considère que le freinage de la dégradation de la CVF reflète la moindre dégradation du poumon et représente un critère de substitution très pertinent. L'influence sur l'évolution de la CVF se traduira sur la mortalité. Les études réalisées voilà 5 à 10 ans sur l'interféron avaient impliqué des malades trop gravement atteints.

Jean-Benoît CHENIQUE demande s'il existe au moins une preuve d'une non augmentation de la mortalité dans ces études.

Serge KOUZAN estime que la preuve d'une atténuation de la décroissance existe de manière cohérente dans les deux essais. Un début d'horizontalisation de la courbe est même perceptible.

Florent PERIN-DUREAU rappelle que l'ATUc est proposée à une sous population de patients plus restreinte que celle qui bénéficiera de l'AMM. Ces patients seront dans quelques mois inclus dans l'indication de l'AMM. La question est de savoir si les patients proposés pour cette ATUc, et donc en échec de pirféridone, se comporteront de la même manière que les patients naïfs ou s'ils se trouveront également en échec du nintedanib. Il rappelle que l'AMM sera octroyée par l'EMA, tous les patients, et donc les patients de cette sous-population spécifique, auront accès à ce traitement.

Nicolas ALBIN note que l'ATUc est demandée pour une sous-population difficile à identifier dans les données. Dans la mesure où le pronostic de cette maladie est rapproché de la cancérologie, où les critères sont la PFS et la survie globale, il s'étonne que le dossier relatif à la pirféridone ne présente pas de données de PFS, alors qu'un effet sur la survie pourrait être présent.

Serge KOUZAN explique que les études sont ciblées sur la CVF en première approche car voici 5 à 10 ans, les études ciblées sur la mortalité avaient inclus des patients à des stades trop avancés dans la chaîne de la dégradation, ce qui avait été considéré comme un échec. Dans le design de son étude, l'industriel a préféré démontrer un effet sur la CVF sur un laps de temps court : avec des patients à un stade plus précoce, un suivi de 2 à 3 ans serait nécessaire pour démontrer un effet sur la survie globale. En accord avec la FDA et l'EMA, tous les industriels prennent la CVF comme principal critère. Le suivi démontrera de la même façon une amélioration de la survie.

Nicolas ALBIN demande à Serge KOUZAN s'il n'est pas en demande d'une étude explorant la survie en tant que critère principal dans cette pathologie.

Serge KOUZAN assure en tant que pneumologue, que la CVF est un marqueur suffisamment robuste de cette maladie, qui est lentement progressive. La médiane de survie dans le cancer du poumon est de 3 à 6 mois. La mortalité de la fibrose pulmonaire n'est pas aussi rapide que celle du cancer du poumon.

Christian FLAISSIER demande comment établir le diagnostic, dans la mesure où les insuffisances respiratoires sont courantes.

Serge KOUZAN explique que dès qu'une dyspnée est constatée et que le bilan ne révèle pas de pathologie obstructive, un scanner est rapidement nécessaire.

Albert TRINH-DUC suppose que le critère secondaire ne ressort pas car il manque de puissance. Il aurait été intéressant de choisir les exacerbations. Par ailleurs, le document indique que si la dose de 150 mg deux fois par jour est mal tolérée, elle passe à 100 mg, dose qui n'a jamais été évaluée. L'intitulé de l'ATUc considèrerait-il que si le traitement à 150 mg est mal toléré, le traitement devra être arrêté plutôt que de passer le patient à une dose non testée ?

Florent PERIN-DUREAU signale que cette question a fait l'objet d'un commentaire dans le NEJM d'août 2014. Les auteurs ont répondu avoir spécifié dans leur analyse statistique que les malades descendus à 100 mg deux fois par jour conservaient une certaine amélioration.

Albert TRINH-DUC évoque une éventuelle erreur de calcul de dose dans l'étude de phase II. Si le traitement fonctionne à la dose 100 mg, peut-être mieux tolérée, pourquoi ne pas utiliser cette dose ?

Michel BOUR a noté dans une étude des cas de dégradation de la fonction pulmonaire à la fois dans le groupe des patients traités et dans le groupe placebo, mais ne se souvient plus quelles étaient leurs proportions selon les groupes.

Serge KOUZAN rappelle que les courbes moyennes d'un traitement regroupent des patients qui s'améliorent fortement, légèrement, pas ou qui se dégradent. Le traitement cherche à décaler l'histogramme vers l'amélioration. Il restera toujours des patients qui se dégraderont. On ne connaît pas les facteurs prédictifs pour obtenir une certaine efficacité, sachant que ces médicaments sont très onéreux. Les deux molécules ne ciblent pas la même chose : TGF- β pour la pirféridone et le PDGF, VEGF et FGF pour le nintedanib. Le traitement d'avenir résidera probablement en une combinaison des deux produits.

Florent PERIN-DUREAU confirme que le fait de restreindre l'ATUc à une sous-population est une contrainte réglementaire et non scientifique. Cette sous-population n'a a priori pas été exclue des études mais n'a pas été spécifiquement étudiée. Sans cette contrainte réglementaire, la proposition serait une ATUc y compris en première ligne, comme c'est le cas pour la demande d'AMM.

Un évaluateur de l'ANSM estime qu'il convient de s'interroger sur l'existence d'un besoin thérapeutique non couvert aujourd'hui. Les patients souffrant d'une fibrose pulmonaire idiopathique peuvent être traités par la pirféridone. L'accès au nintédanib ne pose pas de réel problème pour les patients ayant une contre-indication ou une intolérance à la pirféridone dans le cadre d'une ATUc, car leur besoin thérapeutique n'est pas couvert à ce jour. Reste à savoir si la population en échec de la pirféridone peut être définie, si elle correspond à un besoin thérapeutique et si les données disponibles peuvent permettre de présumer d'un rapport bénéfice/risque favorable. En résumé, existe-il une perte de chance pour ces patients à ne pas être traités par le nintédanib ?

Willy ROZENBAUM partage cette formulation, bien qu'il n'existe pas de réponse à la deuxième partie de cette question. Une utilisation compassionnelle pour un certain nombre de patients est-elle envisageable ? Ce traitement leur donne-t-il une chance supplémentaire ou leur fait-il courir un risque ?

Florent PERIN-DUREAU répond que ces patients bénéficieront assez probablement de ce produit dans quelques mois, dans le cadre d'une AMM.

Serge KOUZAN rappelle qu'un patient en échec souffre d'une fibrose pulmonaire qui continue à se dégrader sous pirféridone. Dans ce cas, il précise qu'en tant que pneumologue et soignant il est intéressé par cette ATUc.

Albert TRINH-DUC note que le nintédanib ne stoppe pas la dégradation. Comment apprécier le fait que la diminution de la CVF est trop importante au regard de l'effet attendu ? La dégradation est de toute façon irrémédiable.

Serge KOUZAN précise qu'il faut mesurer la capacité vitale versus une baseline réalisée 3 ou 4 mois plus tôt. Ces critères figurent dans les guidelines appliquées en France : l'aggravation de la pathologie se traduit par une perte de 10 % de la CVF. La dégradation n'est pas toujours linéaire et 6 mois peuvent être importants dans l'espérance de vie.

Nicolas ALBIN s'enquiert de la définition de la population contre-indiquée ou intolérante à la pirféridone.

Serge KOUZAN explique que l'intolérance repose essentiellement sur la phototoxicité, des signes digestifs difficilement gérables par des diminutions de doses ou des régimes.

Florent PERIN-DUREAU distingue parmi les demandes d'ATU nominatives reçues par l'ANSM deux populations, celles présentant une intolérance complète (cutanée ou digestive) à la pirféridone, et celles reposant sur une description de la rapidité de la dégradation sous pirféridone correspondant à ce qui est observé dans les populations sous placebo.

Willy ROZENBAUM remercie Serge KOUZAN de son intervention.

Serge KOUZAN quitte la séance à 15 heures 21.

Willy ROZENBAUM rappelle qu'il s'agit d'accepter l'ATUc dans les conditions indiquées ou de séparer cette ATUc en deux, à savoir l'accepter pour les patients intolérants au traitement par pirféridone et discuter de son indication chez les patients en échec, qu'il convient alors de définir – la dégradation de 10 % est-elle ou non significative, sachant que la dégradation est inévitable ? Si l'indication d'intolérance est retenue, les ATUc restent toujours à disposition.

Florent PERIN-DUREAU précise que si la Commission estime que les données ne sont pas suffisamment solides pour les patients en échec de pirféridone dans le cadre d'une ATUc, il y a assez peu de logique à ce que ces mêmes données légitiment une ATUc. Il n'existe pas de raison pour exclure les patients en échec de traitement par pirféridone d'une ATUc dans la mesure où ils n'ont pas été exclus de l'essai clinique. S'ils en étaient exclus, il n'y aurait pas de cohérence à leur accorder en parallèle, et sur la base des mêmes données, une ATUc.

Nicolas ALBIN considère que sa position n'est pas aussi tranchée. Il estime que les données sont suffisantes pour les patients intolérants ou contre-indiqués à la pirféridone. Les données ne permettent pas de savoir si les patients en échec peuvent bénéficier de ce traitement. Dans ce cas, est-il gérable de passer par des ATUc plutôt qu'une ATUc ?

Florent PERIN-DUREAU mentionne que l'appréciation du rapport bénéfice/risque ne peut pas être différente entre une ATUc et une ATUn, lorsque celles-ci sont discutées simultanément, pour les mêmes patients, et à partir des mêmes données.

Nicolas ALBIN en déduit que lorsqu'une ATUc est refusée, il n'existe pas de place pour une ATUn.

Un évaluateur de l'ANSM insiste sur le fait qu'il n'existe pas deux situations semblables. Le sujet est de considérer s'il existe un besoin thérapeutique non couvert et un rapport bénéfice/risque présumé dans une population définie. La réponse qui sera donnée aujourd'hui vaudra quel que soit le statut de la demande ATUc et ATUn.

Cécile DELVAL invite la Commission à ne pas retenir la doctrine selon laquelle l'absence d'ATUc signifie le refus de toute ATUn. Les situations sont examinées au cas par cas.

Michel BLOUR demande si l'industriel a prévu des essais cliniques incluant les patients en échec avec le pirféridone.

Florent PERIN-DUREAU répond négativement. Une fois l'AMM accordée, il est probable que des essais cliniques, industriels ou académiques, seront réalisés afin de savoir si l'un fonctionne mieux que l'autre, si l'un fonctionne une fois que l'autre n'a pas fonctionné et si l'association des deux est plus efficace qu'un produit utilisé seul.

Cécile DELVAL ajoute que la Commission peut acter qu'elle regrette l'absence d'analyses en sous-groupe réalisées par l'industriel chez les patients en échec de pirféridone.

Florent PERIN-DUREAU rappelle qu'au moment de la conception de l'essai clinique, la pirféridone n'avait pas encore reçu son AMM dans tous les pays investigateurs.

Albert TRINH-DUC estime que plusieurs termes méritent un éclaircissement : dyspnée croissante, exacerbation (fréquence, nombre...), délai de diminution du CVF de 10 %...

Michel BLOUR estime que le seul moyen de répondre à ces questions serait de limiter les traitements à des centres spécialisés.

Willy ROZENBAUM propose que la décision soit prise lors de réunions de concertation multidisciplinaires. Il propose de voter sur la proposition telle qu'elle est indiquée, et en cas de refus de la décliner.

Florent PERIN-DUREAU rappelle que les patients concernés sont peu nombreux et sont suivis par des pneumologues spécialisés.

Nicolas ALBIN considère que la segmentation doit porter le cas d'échec au traitement par pirféridone.

Michel BLOUR craint que certains patients ne soient pas inclus dans les essais cliniques et soient en perte de chance.

Christian FLAISSIER rappelle que l'expert a indiqué que plus le médicament était introduit tôt, plus la chance d'amélioration était importante. Il ne dispose pas d'arguments pour prendre position.

Albert TRINH-DUC précise qu'il ne s'agit pas d'amélioration mais d'un ralentissement de la dégradation.

Willy ROZENBAUM rappelle qu'il existe des données pour les patients ne pouvant pas recevoir un autre médicament.

Michel BLOUR ajoute qu'à l'instar de l'expérience acquise en pharmacovigilance avec les pneumopathies fibrosantes à l'amiodarone, plus on traite tôt, plus on a de chance de limiter l'évolution de la maladie vers la fibrose. Le principe est le même.

Albert TRINH-DUC poursuit en rappelant que lorsque la situation s'aggrave, les traitements n'ont plus d'effet.

Christian FLAISSIER demande qui prendra ces patients en charge et à quel moment de l'évolution de la maladie se posera la question de l'indication thérapeutique.

Willy ROZENBAUM souligne que la décision reviendra au seul pneumologue.

Florent PERIN-DUREAU cite le cas généraliste de deux médicaments disposant chacun d'une AMM en 1^{ère} ligne et fonctionnant chacun contre placebo. Aucun n'a démontré qu'il pouvait fonctionner en 2^{ème} ligne après échec de l'autre. La question est de savoir où situer la sous-population identifiée dans l'ATUc.

Joseph EMMERICH explique que le CHMP donne fréquemment un avis positif aux demandes d'AMM sur la base d'un rapport bénéfice/risque absolu positif, versus comparateur lorsqu'il en existe mais ce n'est pas toujours le cas. Dans le cas présent, les deux molécules sont récentes et leur bénéfice sur la mortalité n'a pas été démontré. Il n'est pas encore nécessaire de considérer qu'il existe un traitement de référence.

Willy ROZENBAUM suggère d'ajouter à la notion de « dyspnée croissante » un critère de temps dans l'avis proposé à la Commission. Il invite la Commission à se prononcer sur la demande d'avis telle que formulée.

La Commission s'abstient, par 3 voix pour, 1 voix contre et 6 abstentions, pour la mise en place d'une ATUc pour nintédanib dans l'indication suivante : « *chez l'adulte dans le traitement de la fibrose pulmonaire idiopathique (FPI) légère à modérée en cas de contre-indication, d'intolérance ou d'échec à la pirfenidone définie par au moins l'un des changements suivants :*

- *dyspnée croissante,*
- *diminution croissante de la CVF (notamment de 10 % ou plus en valeur absolue ou relative),*
- *diminution croissante de la DLCO (notamment de 15 % ou plus en valeur absolue ou relative),*
- *aggravation des signes tomodynamométriques de fibrose pulmonaire, exacerbation aiguë de la maladie »*

Pour : Nicolas ALBIN, Michel BIOUR, Willy ROZENBAUM

Contre : Albert TRINH-DUC

Abstentions : Gwenaëlle ALLAIN-VEYRAC, Jean-Benoît CHENIQUE, Christian FLAISSIER, Stéphane TELLEZ, Martine TEBACHER-ALT, Claire GUY

Willy ROZENBAUM propose alors un vote sur une proposition plus restrictive, en se limitant à la « *contre-indication ou à l'intolérance à la pirfénidone* », en enlevant la notion « *d'échec de traitement à la pirfénidone* ».

La Commission d'évaluation initiale du rapport entre les bénéfices et les risques des produits de santé, après en avoir délibéré, est favorable, par 7 voix pour et 3 abstentions, à l'utilisation du nintédanib dans le cadre d'une ATU de cohorte dans l'indication suivante « *chez l'adulte dans le traitement de la fibrose pulmonaire idiopathique (FPI) légère à modérée, en cas de contre-indication ou d'intolérance à la pirfénidone* ».

Pour : Nicolas ALBIN, Gwenaëlle ALLAIN-VEYRAC, Michel BIOUR, Jean-Benoît CHENIQUE, Christian FLAISSIER, Willy ROZENBAUM, Stéphane TELLEZ

Abstentions : Claire GUY, Martine TEBACHER-ALT, Albert TRINH-DUC

c. Ospolot® (sultiame)

Un évaluateur de l'ANSM indique que le sultiame est disponible en France en ATUc. Il est indiqué dans le syndrome de pointes ondes continues du sommeil (POCS) et épilepsie rebelle résistante après échec de tous les autres antiépileptiques. Environ 400 ATUc sont délivrées chaque année, principalement dans les indications épilepsie partielle rebelle/POCS et particulièrement chez les enfants âgés de 2 à 12 ans. Le sultiame est autorisé dans l'Union européenne dans le traitement de seconde intention de l'épilepsie à paroxysmes rolandiques (épilepsie bénigne de l'enfant caractérisée par des pointes centro-temporales) lorsque le traitement avec d'autres médicaments antiépileptiques a échoué. Cette indication, revendiquée pour la demande d'ATUc, est différente de celle utilisée pour les ATUc. La posologie recommandée est une dose de 5 mg/kg/j, en 3 prises quotidiennes. En absence de réponse après un mois de traitement, il doit être arrêté un mois. Cette spécialité a obtenu son AMM en Europe dans les années 1970, avec cette indication, elle est commercialisée depuis la fin des années 90. Il s'agissait d'un dossier principalement bibliographique centré sur l'indication européenne.

Le POCS est une épilepsie grave et rare de l'enfant et de l'adolescent, qui débute généralement entre 4 et 8 ans. Elle se caractérise par une régression cognitive (troubles du langage, des fonctions temporo-spatiales, troubles de la mémoire récente) et des troubles du comportement. Elle s'accompagne de crises épileptiques

dans 80 % des cas et d'anomalies de l'électroencéphalogramme subcontinues/continues au moment de l'endormissement. Elles peuvent disparaître avant l'adolescence, mais le déficit neurocognitif et les troubles comportementaux peuvent persister, avec un pronostic pauvre lorsque le début de la maladie est précoce. Ce type d'épilepsie peut être aggravé par certains antiépileptiques (carbamazépine, lamotrigine, etc.)

Une première étude rétrospective descriptive datant de 2013 a été menée sur 117 patients (un groupe idiopathique et un groupe symptomatique) traités avec sultiame seul ou en association avec ethosuximide et/ou clobazam ou corticoïdes. La disparition/amélioration des crises et l'amélioration ou la normalisation de l'EEG est constatée de manière significative chez 93 patients, soit un taux de réponse de 70 à 80 %. On a pu constater une amélioration des résultats scolaires et du QI chez les patients présentant une disparition complète des crises ou une diminution de leur fréquence. On relève un retour à la normale pour les patients du groupe idiopathique mais une détérioration inchangée dans 30 % des cas des patients du groupe symptomatique.

La deuxième étude rétrospective descriptive datant de 2012 a porté sur 53 patients répartis en deux groupes symptomatique/idiopathique, traités par un antiépileptique associé au sultiame. Dans le groupe symptomatique, seuls 9 patients ne présentent aucune amélioration clinique ou de l'EEG. Dans le groupe idiopathique, les crises persistent chez 4 patients.

Les données de sécurité montrent que le sultiame est bien toléré. Les effets indésirables sont plus fréquemment observés en début de traitement et peuvent être évités en augmentant progressivement les doses. Un contrôle de l'hémogramme, dans la mesure où des thrombopénies/leucopénies peuvent apparaître, et de la fonction rénale lors d'un traitement à long-terme en cas d'augmentation continue de la créatinine, sont nécessaires. La surveillance de l'apparition d'une acidose métabolique est également recommandée.

Les données d'efficacité et de tolérance permettent de considérer le rapport/bénéfice risque comme positif dans les indications syndrome de pointes ondes continues du sommeil (POCS) et épilepsie rebelle résistante après échec de tous les autres traitements antiépileptiques, qui sont les indications demandées dans l'ATUc. L'avis de la Commission est demandé sur l'attribution de cette ATUc.

Willy ROZENBAUM rappelle que l'objectif global est de faire passer le produit d'une ATUn à une ATUc.

L'évaluateur de l'ANSM précise qu'une demande d'AMM doit suivre cette demande d'ATUc.

Willy ROZENBAUM demande si cette demande d'AMM est basée sur des essais plus normalisés.

L'évaluateur de l'ANSM répond que l'ANSM n'a pas encore reçu le dossier de demande d'AMM. Il suppose que des essais cliniques en double aveugle *versus* placebo dans la pathologie qui constitue l'indication européenne ont été réalisés.

Albert TRINH-DUC signale ne pas avoir trouvé dans la littérature d'essais réalisés dans des conditions méthodologiques satisfaisantes. Ce produit est donné dans deux indications en ATU, mais seule la première est retenue pour l'ATUc. Il suggère de préciser dans la première indication « après échec avec les thérapeutiques habituelles par corticothérapie et benzodiazépines » et demande pour quelle raison la deuxième indication est conservée dans la demande d'ATUc alors que rien n'est présenté à son sujet.

L'évaluateur de l'ANSM explique que l'ANSM ne dispose pas d'autres données que celles de l'utilisation dans l'épilepsie partielle rebelle.

Willy ROZENBAUM demande si les demandes d'ATUn dans la deuxième indication sont nombreuses et si ce libellé émane du laboratoire.

L'évaluateur de l'ANSM explique que les demandes d'ATUn concernent principalement les POCS. La demande du laboratoire revendique l'indication de l'AMM existant dans d'autres pays de l'UE.

Albert TRINH-DUC rappelle que les épilepsies à paroxysmes rolandiques sont bénignes et disparaissent à l'adolescence, sans préjudice sur le développement neurologique de l'enfant. Les crises apparaissent une à deux fois par an et sont nocturnes.

L'évaluateur de l'ANSM confirme que ces épilepsies entraînent des crises bénignes et sont traitées lorsqu'elles entraînent des troubles cognitifs. Dans la littérature, certains se demandent si les POCS ne pourraient pas être une séquelle de ces épilepsies plus graves et qui ne disparaissent pas à l'adolescence.

Albert TRINH-DUC précise que le document publié par la Ligue de Lutte contre l'Epilepsie compare les épilepsies à paroxysmes rolandiques et les POCS.

L'évaluateur de l'ANSM confirme que les premières sont considérées comme faisant partie des épilepsies bénignes de l'enfant et de l'adolescent. Les deuxièmes font partie des épilepsies graves de l'enfant et de l'adolescent. Les POCS pourraient être une conséquence de ces secondes.

Claire GUY indique avoir compris que le lévétiracétam et l'acide valproïque étaient efficaces dans les POCS. Cette demande ne se situe pas dans le cadre d'une absence de traitement.

L'évaluateur de l'ANSM précise que les ATUn sont accordées dans les POCS lorsque les autres traitements ont été essayés sans succès. L'indication demandée pour l'ATUc est bien le syndrome de pointes ondes continues du sommeil (POCS) et épilepsie rebelle résistante, dans les deux cas après échec de tous les autres traitements antiépileptiques.

Albert TRINH-DUC propose de séparer les deux libellés dans la mesure où aucune information relative à l'épilepsie rebelle résistante n'est fournie.

Willy ROZENBAUM estime ne pas avoir de compétence pour juger de leur séparation.

Albert TRINH-DUC demande si le terme « épilepsie rebelle résistante » inclut toutes les épilepsies ou se limite à celles découlant des POCS.

Catherine DEGUINES rappelle que la majorité des ATUn sont données dans les syndromes POCS pour des patients en échec des autres traitements.

Nicolas ALBIN considère que cela apporte des arguments pour ne conserver que la première partie de l'indication. L'épilepsie rebelle résistante est difficile à définir.

Willy ROZENBAUM note un consensus de la part de la Commission sur une dissociation de l'indication proposée.

Michel BLOUR en déduit que l'indication proposée pour l'ATUc serait alors « Syndrome de pointes ondes continues du sommeil (POCS) après échec de tous les autres traitements antiépileptiques ».

La Commission d'évaluation initiale du rapport entre les bénéfices et les risques des produits de santé, après en avoir délibéré, est favorable à l'unanimité à l'utilisation d'Ospolot (sultiame) dans le cadre d'une ATU de cohorte dans l'indication « Traitement du Syndrome de pointes ondes continues du sommeil (POCS) après échec des thérapeutiques disponibles et appropriées ».

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

d. Nivolumab

Vincent GAZIN précise qu'il s'agit d'une demande d'ATU de cohorte pour le nivolumab dans le traitement du mélanome métastatique non résecable. L'indication revendiquée dans l'ATUc est le traitement des patients adultes atteints d'un mélanome métastatique ou non résecable : lorsqu'ils sont B-RAF⁶⁰⁰ négatif, ayant échappé à l'ipilimumab, lorsqu'ils sont B-RAF⁶⁰⁰ positif, ayant échappé à l'ipilimumab et à un inhibiteur B-RAF. L'effectif attendu est de 200 à 500 patients. Le mélanome est un cancer fréquent (11 000 nouveaux cas en 2012) qui, au stade métastatique, a un pronostic défavorable avec une médiane de survie de 7 mois (1500 décès par an).

La prise en charge des patients au stade III ou IV ayant progressé sous ipilimumab (anti-CTLA-4) n'est pas standardisée et se fait par fotémustine, dacarbazine, carboplatine + paclitaxel, temozolimide (hors AMM) ou pembrolizumab (disponible en ATUc).

Le nivolumab est un anticorps monoclonal humanisé dirigé contre les récepteurs PD1 des lymphocytes. La liaison entre les cellules tumorales et les lymphocytes atténue la réponse immunologique contre la tumeur. Le nivolumab permet de lever cette interaction, de lever l'inhibition lymphocytaire et de réactiver l'action

immunitaire dirigée contre la tumeur. Le produit est administré par voie intraveineuse, 3 mg/kg sur 60 minutes toutes les 2 semaines.

Actuellement, les essais cliniques menés dans le mélanome métastatique non résecable sont clos au recrutement. Le développement est réalisé dans le mélanome métastatique pré traité ou non et dans d'autres tumeurs (cancer du poumon). Actuellement, 16 patients bénéficient du nivolumab en ATUn dans l'indication du mélanome métastatique depuis septembre 2014. Le nivolumab dispose d'une AMM au Japon depuis juin 2014 dans l'indication proposée.

L'étude de phase III, qui supporte la demande, s'adressait à des patients d'un bon état général, avec un mélanome localement avancé et métastatique après ipilimumab et anti-BRAF (si BRAF positif). Dans le bras nivolumab (120 patients), la réponse globale (ORR) était de 38 % contre un ORR de 5 % dans le groupe « choix de l'investigateur » (dacarbazine ou carboplatine + paclitaxel) (47 patients). L'ORR des patients mutés BRAF (37 patients) était de 23 % *versus* 9 % sous chimiothérapie.

Les données de sécurité globales ont été obtenues sur 4 155 patients traités par nivolumab dans tous les essais, dont 1 535 présentant un mélanome, 581 parmi ces derniers prenant le nivolumab en monothérapie. Les effets indésirables notables potentiellement graves sont de type immunologique (endocrinopathie, colite, pneumopathie), des atteintes rénales et hépatiques et des réactions d'hypersensibilité.

En conclusion, le rapport bénéfice/risque du nivolumab apparaît favorable avec une forte présomption d'efficacité sur la base des résultats des études de phase 1 et des résultats intermédiaires de phase 3. Les données de sécurité sont conformes à la classe et aux règles de gestion. Le groupe de travail onc-hématologie (GTOH) a émis en septembre 2014 un avis favorable unanime à une ATUc dans l'indication revendiquée.

L'avis de la Commission est demandé sur l'ATUc de nivolumab, dans l'indication du traitement des patients adultes atteints d'un mélanome métastatique ou non résecable, ayant échappé à l'ipilimumab pour les patients B-RAF600 négatif et ayant échappé à l'ipilimumab et à un inhibiteur B-RAF pour les patients B-RAF600 positif.

Willy ROZENBAUM rappelle que la Commission avait donné un avis favorable à l'attribution d'une ATUc au pembrolizumab, un produit de la même classe, sur des données moins consolidées que celles du nivolumab, qui arrive en second. Il est possible d'accorder une ATUc au nivolumab car le pembrolizumab n'a toujours pas reçu son AMM. Il demande ce qui se passera pour l'éventuelle ATUc du nivolumab dès que le pembrolizumab aura obtenu son AMM.

Un évaluateur de l'ANSM explique que dès lors que le pembrolizumab aura obtenu son AMM et qu'il sera disponible conformément à cette AMM et si le nivolumab obtient une ATUc, les patients en cours de traitement pourront continuer à être traités mais aucun traitement ne pourra être initié.

Chantal BELORGEY confirme l'existence d'un décalage chronologique entre les deux dossiers.

Albert TRINH-DUC croit se souvenir que le tramétinib a obtenu une AMM dans cette même indication.

Chantal BELORGEY précise qu'il l'a obtenue uniquement pour les patients B-RAF mutés et se placerait donc en amont du nivolumab pour ces patients.

Nicolas ALBIN explique que l'on ne peut pas différencier les deux anti B-RAF.

Albert TRINH-DUC suppose que les données partielles n'ont pas été publiées mais ont été mises à disposition de l'ANSM par le laboratoire. Il s'enquiert de leur accessibilité car il souhaiterait obtenir des précisions sur le nombre de patients en 3^{ème} ligne inclus dans l'étude. En effet, comment les patients en 3^{ème} ligne et qui présentent une médiane de survie à 7 mois dans cette indication peuvent-ils avoir une majorité d'ECOG à 0 ? Il avait fait cette remarque dans le dossier du pembrolizumab.

Chantal BELORGEY précise que ces données ont été présentées à l'ESMO il y a 15 jours. Les demandes d'ATUn concernent des patients qui présentent des ECOG à 0 ou 1 et qui sont en 3^{ème} ligne.

Albert TRINH-DUC rappelle que Nicolas ALBIN avait indiqué ne pas connaître de tels patients. Par ailleurs, il note que le critère de jugement retenu était une réponse complète additionnée d'une réponse partielle. Or le dossier qui suit associe également au critère de jugement la stabilité de la maladie. Si l'on ajoute à ce critère

composite la stabilité de la maladie, la différence n'est plus qu'entre 55 et 44, ce qui n'assure pas une significativité de l'efficacité dans une étude en ouvert.

Il estime ne pas être choqué par l'ajout de la stabilité de la maladie, qui est un critère cliniquement pertinent et regrette qu'il n'ait pas été pris en compte dans cette étude, ce qui a pour effet d'augmenter la différence.

Nicolas ALBIN dénombre 4 patients en réponses complètes et 34 en réponses partielles, soit 38 patients qui constituent l'ORR (définition). Si on y ajoute les « stable diseases », cela représente 31,7 % + 23,3 %, soit 54 % des patients pour le bras sous nivolumab.

Albert TRINH-DUC en convient, mais considère qu'il faut alors réaliser la même addition pour le bras « au choix de l'investigateur », ce qui fait alors passer le résultat à 44 % (10,6 % + 34 %), ce qui ne représente plus que 10% de différence entre les deux bras. Il rappelle qu'il s'agit d'une étude en ouvert et que le choix du traitement comparateur est laissé au libre arbitre. Dans ces situations, l'investigateur a plutôt tendance à avantager le médicament testé.

Nicolas ALBIN estime alors qu'il faut également préciser que cette étude est menée « en ouvert contre médicament actif » et non contre placebo. Il rappelle que ces patients en échec de traitement après immunothérapie, thérapie ciblée, dacarbazine ou carboplatine+ paclitaxel sont en dernière ligne.

Albert TRINH-DUC ne conteste pas cela mais doute que la différence soit aussi significative si le critère de stabilité de la maladie avait été pris en compte, d'autant plus qu'il s'agit de résultats intermédiaires.

Nicolas ALBIN rappelle que ce médicament est attendu et présente des effets manifestes dans d'autres pathologies (cancer du poumon). Il rappelle que les traitements contre le mélanome n'ont présenté aucun avantage en survie pendant une vingtaine d'années. L'ipilimumab, thérapie non stratifiée (indiquée pour tout patients) est ensuite arrivée, suivi du vémurafénib et du dabrafénib qui sont des thérapies stratifiées s'adressant uniquement aux patients B-RAF mutés. Le calendrier est tel que le pembrolizumab a été proposé avec des données de phase I-II non comparatives avec des effectifs non négligeables (135 et 173 selon qu'ils avaient ou non reçu ipilimumab). Le besoin thérapeutique est celui d'un médicament efficace pour les patients ayant déjà reçu un B-RAF inhibiteur et l'ipilimumab. Le pembrolizumab a montré des taux de réponse chez des patients déjà traités. Ce dossier nivolumab présente des données plus matures de phase III qui démontrent un certain avantage et qui permettent surtout de démontrer qu'il existe une alternative thérapeutique avec un taux de réponse de 18 % chez des patients en impasse thérapeutique. En dehors d'un accompagnement, que proposer à un patient en échec de traitement qui présente des métastases viscérales et hépatiques et des nodules sous-cutanés mais un état général (OMS 0 ou 1) ?

Albert TRINH-DUC répond que si le patient est sous pembrolizumab, il aurait tendance à lui proposer le nivolumab. Il demande alors s'il est logique de laisser son ATUc au pembrolizumab.

Cécile DELVAL estime que tout est possible car c'est l'Agence qui donne les autorisations. Cette situation est une première.

Willy ROZENBAUM considère que les prescripteurs pourront faire un choix.

Nicolas ALBIN estime que l'on ne peut pas affirmer que l'un des produits est plus efficace que l'autre, mais seulement que les données sont plus matures pour l'un (Nivolumab) que pour l'autre (Pembrolizumab).

Willy ROZENBAUM demande si un patient qui ne répondrait pas au pembrolizumab pourrait bénéficier du nivolumab.

Nicolas ALBIN répond qu'aucune donnée ne permet de le dire.

Claire GUY note dans les effets indésirables que 10 % des patients auraient une pneumopathie qui pourrait être fatale. Ce chiffre lui paraît important.

Vincent GAZIN précise que parmi les pneumopathies, fréquentes, certains cas fatals ont été observés. Il vérifiera ces données, notamment les caractéristiques des patients (cancer poumon ?). Une autre formulation sera peut-être nécessaire.

Michel BLOUR suggère à la Commission de se prononcer sous réserve de la vérification de ces informations sur les pneumopathies.

La Commission d'évaluation initiale du rapport entre les bénéfices et les risques des produits de santé, après en avoir délibéré, est favorable à l'unanimité à l'utilisation de nivolumab dans le cadre d'une ATU de cohorte dans l'indication :

Traitement des patients adultes (> 18 ans) atteints d'un mélanome non résecable (stade III) ou métastatique (stade IV) :

- *ayant échappé à ipilimumab, pour les patients ne présentant pas de mutation B-RAF⁶⁰⁰*
- *ayant échappé à ipilimumab et à un inhibiteur BRAF, pour les patients présentant une mutation B-RAF⁶⁰⁰,*

sous réserve que l'ANSM vérifie le taux de pneumopathies.

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

Information postérieure à la Commission : suite à la séance, les membres ont reçu une information complémentaire sur le taux de pneumopathies.

e. Ludotatate

Il s'agit d'une demande d'ATU de cohorte pour le traitement de certains patients avec tumeur neuro-endocrine digestive.

Vincent GAZIN indique que le ludotatate est un produit radiopharmaceutique thérapeutique qui cible les tumeurs neuroendocrines digestives, notamment celles de l'intestin moyen (469 nouveaux patients chaque année), indication demandée dans le cadre de l'ATUc. L'incidence des tumeurs neuroendocrines digestives est de 1 % des cancers digestifs. Le traitement médical repose sur les analogues de la somatostatine permettant de contrôler les sécrétions hormonales et qui possèdent un effet antitumoral. La radiothérapie métabolique permet une irradiation spécifique des cellules tumorales. Le ludotatate est une molécule de Lutetium chélatée à un analogue de la somatostatine via le linker dota. Le Lutétium est le radionucléide qui irradiera la tumeur après liaison, il a une demi-vie radiologique de 7 jours, les rayonnements émis sont de type β - et γ .

Actuellement, une étude de phase III est en cours qui sera en support de la demande d'AMM qui sera déposée. Les inclusions sont closes. Le médicament ne dispose d'aucune AMM au niveau international. 9 demandes d'ATU ont été déposées depuis février 2013 : 4 patients ont été traités dans l'indication de tumeurs neuroendocrines. Concernant la demande d'ATUc, l'indication demandée par le laboratoire est la suivante : « Ludotatate solution est un produit radiothérapeutique (radiothérapie vectorisée) se fixant sur les récepteurs de la somatostatine, indiqué chez l'adulte pour le traitement des tumeurs neuroendocrines progressives bien différenciées de l'intestin moyen (jéjunum, iléon, appendice et partie ascendante du côlon) à un stade avancé (stade métastatique ou inopérable) et sur-exprimant des récepteurs de la somatostatine, avec un indice de prolifération ≤ 20 % . »

L'étude Erasmus de phase I/II supporte la demande. Il s'agit d'une étude ouverte, non contrôlée, prospective, à un seul groupe évaluant l'efficacité et la tolérance du Ludotatate dans les tumeurs neuroendocrines de tout type. Sur l'effectif total de 615 patients, 51 présentaient une tumeur de l'intestin grêle moyen progressif dans les 12 mois précédents. Les traitements antérieurs des patients atteints de tumeurs carcinoïdes (n = 166 comprenant les 51 patients cités) comprenaient la chirurgie (51 % des patients), la radiothérapie (4 %) et la chimiothérapie (5 %).

L'analyse des réponses tumorales a été effectuée selon les critères SWOG modifiés pour déterminer la réponse objective et selon les critères RECIST.

Les données d'efficacité de l'étude Erasmus indiquent une réponse objective de 37,9 % en RECIST et de 59,4 % en SWOG dans la population globale de l'étude. La réponse objective est de 10 % en RECIST et 30 % en critère SWOG chez les 51 patients concernés par l'indication. La PFS est de 45 mois et la survie globale de 47 mois chez ces patients. Ces résultats sont comparés à une autre étude publiée plus récente, qui présente une similarité des résultats dans la population concernée. En cumulant les taux de réponses partielles et complètes, le Ludotatate (30 % de réponse) se situe en bonne position par rapport aux autres traitements des tumeurs neuroendocrines (taux de réponse allant de 4 à 39 %).

En France, les AMM sont obligatoires pour mettre à disposition ces produits, contrairement au reste de l'Europe où ils possèdent un statut de préparation magistrale. Ils sont de ce fait fréquemment utilisés et ont fait l'objet de nombreuses données publiées, notamment dans les tumeurs neuroendocrines (plus de 1 800 patients exposés depuis de nombreuses années). Plusieurs pays européens en font un usage compassionnel (36 centres au total en Autriche, Finlande, Grèce, etc.).

Les données de sécurité font état de toxicités hématologiques (cytopénies) et rénales, qui sont les effets indésirables les plus fréquemment observés. Dans le cas de Ludotatate solution, la moelle osseuse a été identifiée comme le principal organe limitant. Une co-perfusion d'acides aminés est préconisée pour réduire le risque rénal. Des crises hormonales liées à la libération de substances bioactives ont rarement été observées et ont toujours été résolues par un traitement médical approprié. Les autres effets indésirables fréquents sont les nausées, les vomissements et les douleurs abdominales dans les jours qui suivent le traitement ainsi qu'une alopecie partielle transitoire dans 62 % des cas. Une inhibition transitoire de la spermatogénèse a été observée ainsi que de rares cas de syndrome myélodysplasique. Des mises en garde spéciales et précautions d'emploi sont imposées : troubles de la fonction médullaire (contrôle de la formule sanguine), troubles de la fonction rénale (avec administration concomitante d'acides aminés) et troubles de la fonction hépatique (avec vérification des concentrations en ASAT).

En juin 2014, le groupe de travail « médicaments radio-pharmaceutiques » a rendu un avis favorable sous réserve d'indiquer ce traitement après échec des traitements analogues retard radiomarqués de la somatostatine. En septembre 2014, le GT « oncologie » a émis un avis favorable à la demande d'ATUc sous réserve de valider la demande de traitement pour chaque patient par le réseau RENATEN (Réseau national de référence clinique pour les Tumeurs neuroendocrines malignes sporadiques et héréditaires).

L'avis de la Commission est demandé pour l'utilisation de ludotatate dans le cadre d'une ATUc dans l'indication :

« Ce médicament est à usage thérapeutique uniquement. Ludotatate solution est un radiopharmaceutique destiné à la radiothérapie interne vectorisée et qui se fixe sur les récepteurs de la somatostatine. Ludotatate solution est indiquée chez l'adulte pour le traitement des tumeurs neuroendocrines de l'intestin moyen (jéjunum, iléon, appendice et partie ascendante du côlon) au stade métastatique ou inopérable, sur-exprimant des récepteurs de la somatostatine et dont l'indice de prolifération Ki67 est inférieur ou égal à 20 %. Ce traitement ne peut être utilisé qu'en cas d'échec des traitements par les analogues retard non radiomarqués de la somatostatine. L'admissibilité du patient et la décision de démarrer le traitement devront être validées lors d'une réunion de concertation pluridisciplinaire spécialisée en oncologie neuroendocrine, si possible impliquant le réseau expert RENATEN. »

Nicolas ALBIN précise que la prise en charge de ces patients est complexe. Il importe de bien distinguer les tumeurs neuroendocrines bien différenciées des tumeurs neuroendocrines non différenciées, qui sont traitées quant à elles par chimiothérapie (étoposide, cisplatine). La chimiothérapie ne fonctionne globalement pas sur les tumeurs neuroendocrines bien différenciées, car cette maladie est très lentement évolutive. La place du protocole actuel streptozocine + 5 Fluoro-Uracile est très discutée. Actuellement, les patients en situation métastatique sont traités par des analogues de la somatostatine non radiomarqués, afin de diminuer la symptomatologie digestive inhérente à la tumeur et d'avoir un effet anti-tumoral.

Il reconnaît qu'il est difficile d'affirmer l'efficacité de ce traitement compte tenu des caractéristiques de cette étude. Il précise toutefois que certains de ses patients en échec d'autres traitements en ont bénéficié via une procédure de prise en charge dans la Communauté européenne en dehors de la France (Suisse, Pays-Bas) ceci après accord du médecin conseil de la CPAM. Une quarantaine de patients par an ont ainsi bénéficié de cette procédure. Il ajoute que la demande d'ATUc ne concerne pas la tumeur neuroendocrine d'origine pancréatique où deux médicaments disposent d'une AMM sont déjà disponibles pour cette indication mais pas pour les tumeurs digestives intestinales.

La société savante en charge de cette pathologie (FFCD) a récemment recommandé ce type de traitement (grade « avis d'expert »), ce qui explique l'ajout dans l'indication de la mention au réseau RENATEN. Il semble pertinent que la décision de traitement ne puisse se prendre qu'après validation en RCP spécialisé de ce réseau. Enfin, il souligne parmi les effets indésirables la toxicité hématologique (syndrome myélo-dysplasique, leucémie...) qui peut avoir un impact sur les patients souffrant de cette maladie lentement évolutive.

Albert TRINH-DUC demande pour quelles raisons seules des cohortes sont étudiées, alors qu'il n'est pas difficile de mettre en place un essai *versus* somatostatine classique.

Chantal BELORGEY répond qu'un essai est en cours mais ne concerne pas les mêmes patients (avant la somatostatine à visée antitumorale).

Nicolas ALBIN confirme que les patients en échec sous somatostatine peuvent intégrer l'essai mais avec une dose de somatostatine plus élevée *versus* ludotatate.

Albert TRINH-DUC estime que la somatostatine marquée semble montrer une efficacité sur la cohorte mais que l'on ne sait pas si le même bénéfice n'aurait pas pu être obtenu avec la somatostatine. Réaliser une comparaison plutôt qu'une cohorte aurait apporté un niveau de preuve supérieur.

Nicolas ALBIN reconnaît l'insuffisance du niveau de preuve. Les données de la CPAM montrent qu'il existe une demande et un besoin pour des patients en nième ligne. Cette procédure permettrait à ces patients d'être traités en France plutôt qu'à l'étranger.

Albert TRINH-DUC entend cet argument mais rappelle que le risque n'est pas nul et que le bénéfice semble possible avec un mécanisme séduisant.

Nicolas ALBIN confirme l'existence d'un risque mais estime que cette demande d'ATUc est extrêmement encadrée et oblige le praticien à faire passer son patient dans une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) dédiée à la pathologie spécifique, ce qui correspond à la recommandation de la société savante. La mise en place du traitement est très encadrée et réalisée par des services de médecine nucléaire.

Chantal BELORGEY ajoute que cette ATUc permet un encadrement du traitement des patients.

Albert TRINH-DUC doute que les preuves soient obtenues sur cette indication, faute d'essais dédiés en cours.

Nicolas ALBIN estime que la disponibilité de ce médicament est intéressante en attendant les résultats de l'essai.

Claire GUY suggère de modifier le libellé de la demande d'ATUc en enlevant « si possible » de la phrase « si possible impliquant le réseau expert RENATEN », afin d'avoir un avis systématique de ce réseau.

Chantal BELORGEY précise que l'ANSM est en contact avec l'INCa sur cette question. RENATEN sera labellisé INCa dans les semaines à venir. Quelques RCP spécialisées en oncologie-neuro-endocrine ne sont pas couvertes à ce jour par RENATEN. Le libellé pourra être amené à être revu en fonction de la labellisation de RENATEN. L'objectif premier reste bien de faire passer les cas des patients en réunion de concertation pluridisciplinaire spécialisée en oncologie neuroendocrine.

Nicolas ALBIN insiste sur le fait que les RCP doivent bien être spécialisées dans les tumeurs neuroendocrines.

La Commission d'évaluation initiale du rapport entre les bénéfices et les risques des produits de santé, après en avoir délibéré, est favorable à l'unanimité à l'utilisation de ludotatate dans le cadre d'une ATU de cohorte dans l'indication suivante :

« Ce médicament est à usage thérapeutique uniquement. Ludotatate solution est un radiopharmaceutique destiné à la radiothérapie interne vectorisée et qui se fixe sur les récepteurs de la somatostatine. Ludotatate solution est indiqué chez l'adulte pour le traitement des tumeurs neuro-endocrines de l'intestin moyen (jéjunum, iléon, appendice et partie ascendante du côlon) au stade métastatique ou inopérable, sur-exprimant des récepteurs de la somatostatine et dont l'indice de prolifération Ki67 est inférieur ou égal à 20 %. Ce traitement ne peut être utilisé qu'en cas d'échec des traitements par les analogues retard non radiomarqués de la somatostatine. L'admissibilité du patient et la décision de démarrer le traitement devront être validées lors d'une réunion de concertation pluridisciplinaire spécialisée en oncologie neuro-endocrine, si possible impliquant le réseau RENATEN. »

Pour : Nicolas ALBIN, Gwenaëlle ALLAIN-VEYRAC, Michel BIOUS, Jean-Benoît CHENIQUE, Christian FLAISSIER, Claire GUY, Willy ROZENBAUM, Martine TEBACHER-ALT, Stéphane TELLEZ, Albert TRINH-DUC

Willy ROZENBAUM cède la présidence de la séance à Michel BIOUS et quitte la séance à 17 heures 02.

f. Ramucirumab (Ciramza®)

Vincent GAZIN rappelle qu'il s'agit d'une demande d'ATU de cohorte dans l'indication « en association avec le paclitaxel, pour le traitement de patients adultes atteints d'un cancer gastrique ou d'un adénocarcinome de

la jonction gastro-oesophagienne dont la maladie a progressé après une chimiothérapie à base de sel de platine ou de fluoropyrimidine ». Il indique que le ramucirumab est un anticorps monoclonal de type immunoglobuline G recombinante humaine, sous-classe1 (IgG1), dirigé contre le récepteur 2 du facteur de croissance endothélial vasculaire humain (VEGFR-2). Il inhibe l'activation de VEGFR-2 et par conséquent, induit l'inhibition de la prolifération et la migration des cellules endothéliales humaines induites par le ligand. Il est présenté sous la forme d'une solution à diluer pour perfusion.

Le dossier d'AMM a été déposé au niveau européen et a reçu un avis favorable du CHMP en septembre 2014 dans deux indications :

- en association avec le paclitaxel dans le traitement des patients adultes avec un cancer gastrique avancé après traitement aux sels de platine et à un dérivé fluoropyrimidique,
- en monothérapie dans le traitement des patients adultes avec un cancer gastrique avancé après traitement aux sels de platine ou dérivés fluoropyrimidique, lorsque l'association avec le paclitaxel n'est pas appropriée.

Aux USA, l'AMM a été accordée en avril 2014 dans l'indication en monothérapie, après échec des traitements aux sels de platine ou à un dérivé fluoropyrimidique.

L'essai Rainbow supporte la demande d'AMM en association avec le paclitaxel. 45 demandes d'ATU avaient été enregistrées au 6 octobre 2014 : des avis favorables ont été donnés pour les patients en 2^{ème} ligne en association avec le paclitaxel et chez les patients ayant déjà reçu un sel de platine ou un dérivé fluoropyrimidique.

La demande d'ATUc déposée par le laboratoire concerne uniquement l'utilisation en association avec le paclitaxel, en s'appuyant sur les résultats de Rainbow. L'effectif prévisionnel est de 400 patients par an. La posologie est de 8 mg/kg, jours 1 et 15 d'un cycle de 28 jours avant la perfusion du paclitaxel (dose recommandée : 80 mg/m², en perfusion intraveineuse de 60 minutes, jours 1, 8 et 15 d'un cycle de 28 jours).

Rainbow est une étude internationale randomisée en double aveugle, comparant ramucirumab + paclitaxel *versus* placebo + paclitaxel, après traitements par sel de platine et dérivé fluoropyrimidique avec ou sans anthracycline. Les patients présentaient un adénocarcinome gastrique ou de la jonction gastro-oesophagique, métastatique ou avancé localement, non résécable avec un ECOG de 0 ou 1 et avaient présenté une progression de la maladie pendant le traitement ou dans les 4 mois suivants la dernière dose du traitement de 1^{ère} ligne. 99,5 % des patients avaient reçu un traitement de sel de platine et un dérivé fluoropyrimidique en première ligne et 15,5 % avaient également reçu des traitements adjuvants ou néo-adjuvants. 1,1 % des patients avaient reçu une 2^{ème} ligne de traitement avant l'essai. Enfin, moins de 10 % des patients avaient reçu un traitement antérieur comprenant une thérapie ciblée.

La survie globale (OS) médiane est significativement améliorée par le traitement, avec une médiane de 9,6 mois pour le groupe traité par ramucirumab + paclitaxel et 7,4 mois pour le groupe paclitaxel seul (groupe contrôle). La survie sans progression (PFS) médiane était améliorée par le traitement, avec une médiane de 4,4 mois pour le groupe traité et 2,9 mois pour le groupe contrôle. La réponse objective était quant à elle de 27,9 % chez les patients du groupe traité et 16 % chez les patients du groupe contrôle.

Les effets indésirables les plus fréquents étaient fatigue/asthénie, neutropénie, leucopénie, diarrhées, épistaxis et hypertension dans les essais Rainbow et REGARD (étude supportive pour la monothérapie comparant ramucirumab *versus* placebo). Des événements indésirables graves sont décrits : perforation gastro-intestinale, hémorragie gastro-intestinale sévère, événements thrombo-emboliques artériels, réactions liées à la perfusion et protéinurie. Les plus fréquents étaient fatigue/asthénie, neutropénie, leucopénie, diarrhées, épistaxis et hypertension.

En septembre 2014, le groupe de travail Oncologie-Hématologie a émis un avis favorable à l'indication d'association demandée par le laboratoire, en précisant qu'il s'agissait de patients traités par une chimiothérapie à base de sels de platine et (non ou) de fluoropyrimidine. Le groupe de travail a demandé une surveillance appropriée des neutropénies dans le protocole d'utilisation thérapeutique.

L'avis de la Commission est demandé sur l'utilisation de ramucirumab dans le cadre d'une ATUc dans l'indication « *Ramucirumab, en association avec le paclitaxel, pour le traitement des patients adultes atteints d'un cancer gastrique ou d'un adénocarcinome de la jonction gastro-oesophagienne dont la maladie a progressé après une chimiothérapie à base de sels de platine et de fluoropyrimidine.* »

Michel BLOUR estime que les résultats ne sont pas très bons au regard de l'augmentation du risque d'atteinte sanguine.

Nicolas ALBIN considère que le bénéfice est classique en oncologie dans des tumeurs métastatiques. Il s'agit d'une pathologie tumorale rapidement évolutive avec un avantage d'OS (overall survival) de 1,5 à 2 mois. Cette molécule agit sur l'angiogénèse et peut entraîner des hypertensions, un risque thromboembolique et hémorragique. La toxicité hématologique est probablement davantage liée à l'injection hebdomadaire de taxol. Il suppose que les événements indésirables dans les essais Regard et Rainbow ont été mélangés. La seconde étude devrait présenter davantage de toxicité hématologique que la première.

Michel BLOUR estime que la toxicité hématologique du paclitaxel est potentialisée, avec un quasi doublement. Si le patient gagne un mois de vie mais s'il doit le passer en partie ou en totalité en chambre d'isolement, le gain sur la qualité de vie peut être questionné. Les plaquettes et les reins sont également impactés. Il ne comprend pas comment ce produit a obtenu son AMM et s'interroge sur les conditions dans lesquelles accorder une ATUc.

Nicolas ALBIN en convient, notamment en monothérapie pour laquelle le libellé de l'AMM a été modifié.

Albert TRINH-DUC revient sur l'intérêt de disposer des études pivotales dans leur intégralité. En réponse aux interrogations de Michel BLOUR, il précise que dans les stades 4, le groupe contrôle est à 3 % *versus* 19 % dans le groupe traitement étudié. Dans les stades 3, le groupe contrôle est à 16 % *versus* 22 % dans le groupe traitement étudié. Il souligne par ailleurs un effet manifeste de l'ethnie dans la mesure où ce traitement ne semble pas être efficace chez les patients asiatiques. Le groupe « 1 » inclut l'Europe mais également les USA et l'Australie, il demande combien de patients européens étaient inclus dans l'étude Rainbow.

Vincent GAZIN confirme que ce sujet a été fortement discuté pour l'étude Regard (monothérapie), qui montre des résultats différents selon les groupes régionaux mais pas pour les pays européens. Dans Rainbow, les résultats sont assez similaires entre les sous-groupes régionaux. Plusieurs pays dont la France se sont opposés à l'indication en monothérapie pour cette raison. Il semble par ailleurs que les patients sous placebo auraient pu bénéficier d'une chimiothérapie et présenter de meilleurs résultats de survie. Cet aspect a probablement amplifié la différence de survie constatée. Il ne dispose pas de données précises sur le nombre de patients traités en France et en Europe.

Nicolas ALBIN précise que les résultats de Rainbow sont meilleurs dans les régions 1 puis 2 et 3. Les résultats de Regard sont quant à eux meilleurs dans les régions 2, 3 puis 1.

Albert TRINH-DUC estime par ailleurs que les patients âgés de plus de 65 ans n'ont pas intérêt à recevoir ce traitement.

Christian FLAISSIER quitte la séance à 17 heures 23

Nicolas ALBIN rappelle que les patients sont en nième ligne avec souvent des chimiothérapies, en situation adjuvante réalisées auparavant et ont été imprégnés de chimiothérapies.

Michel BLOUR demande à Nicolas ALBIN de donner son avis sur l'intérêt d'une ATUc.

Nicolas ALBIN mentionne dans cette pathologie la segmentation HER 2. Les patients HER 2 positifs bénéficient d'herceptin et de sels de platine. Les HER 2 négatifs n'en bénéficient pas. Dans cette pathologie, les possibilités de lignes de traitement sont nombreuses et la 2^{ème} ligne a peu d'encadrement réglementaire. Ce traitement apporte cet encadrement et pourra être favorisé au regard de médicaments qui ne possèdent pas d'AMM.

Michel BLOUR s'interroge sur l'intérêt d'accorder une ATUc pour quelques mois.

Nicolas ALBIN considère que cela ne serait pas gênant à condition qu'il soit en 2^{ème} ligne.

Cécile DELVAL précise que l'AMM devrait être accordée fin novembre par la Commission européenne, avec un arrêt d'ATUc prévu en février 2015.

Nicolas ALBIN ajoute que la société savante a mentionné un niveau de preuve conséquent à ce médicament (grade 2) avant qu'il n'obtienne son AMM en Europe et l'a acté dans la stratégie thérapeutique.

Michel BIOUR demande si un avis négatif pour une ATUc entraînerait une perte de chance pour certains patients.

Chantal BELORGEY rappelle l'existence des ATUn. Mais dans ce cas, la question de la prise en charge se pose.

Cécile DELVAL insiste sur le fait que la question de la prise en charge ne doit pas influencer la décision de la Commission.

Albert TRINH-DUC s'interroge sur les réelles progressions qu'offre l'accumulation de ces différentes lignes thérapeutiques.

Nicolas ALBIN estime que des progrès sont réalisés et cite l'exemple du CPT 11 ou de l'eloxatine dans le cancer du côlon métastatique qui ont permis l'émergence de protocoles de chimiothérapie avec une amélioration notable de la survie des patients. Par ailleurs, les données relatives à la mortalité par cancer montrent que les patients vivent plus longtemps qu'il y a 15 ans. Il estime que ces bénéfices sont liés à l'accumulation de ces « petits pas ».

Albert TRINH-DUC contrebalance cette amélioration avec les problèmes de sécurité constatés.

Michel BIOUR rappelle le potentiel de dégradation de la qualité de vie, liée à l'administration de cette association.

Nicolas ALBIN estime que lorsque les études sur la qualité de vie existent, elles sont rarement significatives.

Stéphane TELLEZ s'enquiert de la part du médicament dans ces progrès par rapport à celle du dépistage, de la chirurgie...

Nicolas ALBIN estime que le dépistage joue sur l'incidence. Le fait que les gens vivent plus longtemps lorsqu'ils sont atteints d'un cancer lui semble lié aux thérapeutiques. Il est difficile de dire à un patient en situation métastatique qu'il n'existe pas de traitement spécifique permettant de ralentir la progression de son cancer si un produit a montré un avantage en survie.

Albert TRINH-DUC estime que ces patients peuvent encore bénéficier de paclitaxel ou d'une ATUn. Il précise que 665 patients ont été inclus dans l'étude. A la fin de l'étude, 13 étaient encore en traitement et 7 dans le bras comparateur : 95 % ont arrêté le traitement car la maladie continuait à évoluer.

Chantal BELORGEY rappelle que le CHMP a donné un avis favorable

Cécile DELVAL rappelle que la Commission doit s'interroger sur la mise à disposition précoce du produit, 3 mois avant son AMM.

Nicolas ALBIN précise que l'absence actuelle de thérapeutique disposant d'une AMM en 2^{ème} ligne est gênante.

Michel BIOUR estime qu'il n'y a pas de perte de chance, les patients pouvant bénéficier d'une ATUn.

La Commission d'évaluation initiale du rapport entre les bénéfices et les risques des produits de santé, après en avoir délibéré, a rendu un avis défavorable, par 3 voix contre (dont celle du vice-président), 3 voix pour et 2 abstentions, pour l'utilisation de Cyramza (ramucirumab) dans le cadre d'une ATU de cohorte dans l'indication « en association avec le paclitaxel, traitement des patients adultes atteints d'un cancer gastrique ou d'un adénocarcinome de la jonction gastro-œsophagienne dont la maladie a progressé après une chimiothérapie à base de sels de platine et de fluoropyrimidine. »

Pour : Nicolas ALBIN, Claire GUY, Martine TEBACHER-ALT

Abstentions : Jean-Benoît CHENIQUE, Stéphane TELLEZ

Contre : Gwenaëlle ALLAIN-VEYRAC, Michel BIOUR, Albert TRINH-DUC

David MORELLE rappelle que la voix du Président ou vice-Président le cas échéant (Michel BIOUR) est prépondérante en cas d'égalité, ce qui explique le vote défavorable.

Malgré son avis défavorable, Albert TRINH-DUC souligne la rigueur méthodologique de cette étude.

Compte tenu de l'avis défavorable, Nicolas ALBIN suggère de reprendre dans l'argumentation de cet avis la toxicité hématologique, l'arrivée prochaine de l'AMM, le bénéfice de survie d'1,5 mois, l'existence d'alternatives mais sans AMM.

Cécile DELVAL précise que la Commission émet un avis, mais que la décision finale revient à l'Agence.

La séance est levée à 17 heures 37.

La prochaine séance est prévue le 13 novembre 2014.