

Secrétariat des Commissions

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

Compte-rendu de la réunion du 10 avril 2014

PARTICIPANTS

Membres de la Commission :

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

Excusé :

Pierre-Yves HATRON

Représentant de la Direction de l'ANSM :

Cécile DELVAL, Directrice de l'évaluation

Participants de l'ANSM :

Charlotte ABLARD, Direction de la surveillance
Anne-Marie CALLENS, Direction des médicaments en neurologie, psychiatrie, antalgie, rhumatologie, pneumologie, ORL, ophtalmologie, stupéfiants
Peggy CHOCARNE, Direction des médicaments en oncologie, hématologie, immunologie et néphrologie
Catherine DEGUINES, Direction des médicaments en neurologie, psychiatrie, antalgie, rhumatologie, pneumologie, ORL, ophtalmologie, stupéfiants
Alban DHANANI, Direction des médicaments anti-infectieux, en hépato-gastroentérologie, en dermatologie et des maladies métaboliques rares
Cécile DOP, Direction des médicaments anti-infectieux, en hépato-gastroentérologie, en dermatologie et des maladies métaboliques rares
Nathalie DUMARCET, Direction des médicaments anti-infectieux, en hépato-gastroentérologie, en dermatologie et des maladies métaboliques rares
Vincent GAZIN, Direction des médicaments en oncologie, hématologie, immunologie et néphrologie

Liliana KAPETANOVIC, Direction de l'évaluation
Siham KHITER, Direction de la surveillance
Annie LORENCE, Direction de l'évaluation
Françoise MANCEL, Direction de l'évaluation

Marc MARTIN, Direction des médicaments en oncologie, hématologie, immunologie et néphrologie
Emilie MONZON, Direction des médicaments en neurologie, psychiatrie, antalgie, rhumatologie, pneumologie, ORL, ophtalmologie, stupéfiants
Marie PAREL, Direction des médicaments en neurologie, psychiatrie, antalgie, rhumatologie, pneumologie, ORL, ophtalmologie, stupéfiants
Florent PERIN DUREAU, Direction des médicaments en neurologie, psychiatrie, antalgie, rhumatologie, pneumologie, ORL, ophtalmologie, stupéfiants
Julia PORTEBOIS, Direction de la surveillance
Isabelle SAINTE MARIE, Direction des thérapies innovantes, des produits issus du corps humain et des vaccins
Philippe VELLA, Direction des médicaments génériques, homéopathiques, à base de plantes et des préparations

Secrétariat de la Commission

David MORELLE
Magali RODDE
Corinne CHARDAVOINE
Patricia ESTRELLA

Ordre du jour

I.	APPROBATION DU COMPTE RENDU DE LA COMMISSION DU 13 MARS 2014	4
II.	RETOUR D'INFORMATIONS DES DOSSIERS EXAMINES PAR LE CHMP LORS DE LA REUNION DE MARS 2014 (POUR INFO)	5
III.	DOSSIERS THEMATIQUES	6
	Idelalisib (pour avis)	6
	Olaparib (pour avis)	12
	Masiviera (masitinib) (pour avis)	13
	Entyvio (vedolizumab) (pour avis)	14
IV.	RETOUR D'INFORMATIONS (POUR INFO)	17
	ATUc Alcover (gammahydroxybutyrate de sodium-GHB)	17
	RTU baclofène	17

I Approbation du compte rendu de la commission du 13 mars 2014

Willy ROZENBAUM invite la commission à faire part d'éventuelles modifications sur le compte rendu de la réunion du 13 mars 2014.

Willy ROZENBAUM demande des modifications dans la partie sur les nouveaux traitements de l'hépatite C, et plus particulièrement sur les indications de sofosbuvir dans le cadre de l'ATUc.

Un évaluateur de l'ANSM précise que l'ATU de cohorte de sofosbuvir est arrêtée depuis le mois de janvier. Il doit désormais être utilisé conformément à son AMM centralisée.

En outre, l'avis rendu par la commission au sujet de la RTU sur la vaccination des personnes immunodéprimées manque de clarté, il convient de le reformuler.

Nicolas ALBIN signale que le sofosbuvir, qui a obtenu une AMM au niveau européen, vient d'être évalué par la commission de la transparence mais qu'il n'est pas encore inscrit au remboursement. Il souhaite avoir confirmation que jusqu'à l'inscription ce sont les indications de l'ATUc qui prévalent.

Un évaluateur de l'ANSM note que pour un produit disponible en ATU de cohorte qui reçoit un avis favorable au CHMP pour son AMM, la HAS doit se prononcer sur l'existence d'alternatives thérapeutiques disponibles prises en charge par l'Assurance maladie. Le patient sera remboursé s'il n'existe pas d'alternatives thérapeutiques telles que définies par la HAS ou s'il est en échec ou présente une contre-indication aux alternatives thérapeutiques identifiées.

Nicolas ALBIN rappelle que le collège ne s'est exprimé qu'au sujet des alternatives. Il indique que cela risque d'être complexe pour les prescripteurs et les pharmaciens de connaître les indications qui seront prises en charge.

Hélène POLLARD indique que le montant du sofosbuvir et de certains traitements du VHC sont exorbitants. Des discussions sont en cours à ce sujet. Lorsque la HAS aura tranché sur le montant du remboursement, le laboratoire Gilead s'engage à rembourser l'éventuel trop-perçu.

Willy ROZENBAUM rappelle que cette règle existe depuis des années.

Hélène POLLARD ajoute que les associations luttent contre ces prix prohibitifs proposés par les laboratoires. Elle signale que le laboratoire Gilead a reçu une alerte du comité santé de la chambre des représentants aux États-Unis au sujet du coût du sofosbuvir.

Willy ROZENBAUM indique que l'OMS a émis une recommandation pour demander aux laboratoires de réfléchir au coût de ces médicaments pour les pays développés ou en développement.

Nicolas ALBIN rappelle qu'il est nécessaire de définir des alternatives dans le cadre de la procédure d'ATU. Les alternatives déterminent la prise en charge par la solidarité nationale jusqu'à l'inscription du médicament. Cette situation est complexe. Toutefois, la HAS ne s'intéresse pas au coût. Son rôle consiste à savoir s'il existe des alternatives thérapeutiques au sofosbuvir, et une fois l'AMM obtenue, la commission de la transparence détermine le service médical rendu (SMR). C'est ensuite le CEPS qui fixe le coût du médicament.

Cécile DELVAL rappelle que, dans le cadre d'une ATUc, le collège de la HAS commence par évaluer l'existence d'alternatives thérapeutiques d'un produit et se prononce sur la prise en charge des indications. Une fois l'AMM obtenue, la commission de la transparence évalue les indications pour la prise en charge en fonction du SMR et ASMR (Amélioration du service médical rendu) du produit. Elle ajoute que le PLFSS récent prévoit le remboursement du produit au cours de la période entre l'ATU et l'AMM.

L'ANSM et la HAS entretiennent un lien étroit. Dès que le CHMP émet un avis favorable sur un produit qui dispose d'une ATUc, l'ANSM en informe la HAS de manière à ne pas connaître de rupture de remboursement du médicament pour le patient. En outre, l'ANSM est représentée à la commission de la transparence.

Alban DHANANI rappelle que le sofosbuvir est l'un des premiers produits à suivre de cette nouvelle procédure inscrite dans le PLFSS. Il propose en outre d'exposer, lors d'une prochaine commission, le passage de l'ATU à l'AMM centralisée.

Willy ROZENBAUM ajoute que même si le sofosbuvir dispose désormais d'une AMM, au sein des réunions de concertation pluridisciplinaires (RCP), il est proposé dans les indications de l'ATU des autres molécules disponibles. Il peut être utilisé hors ATU uniquement dans le génotype 2 et 3 avec la ribavirine. Dans le génotype 1, des résultats plus probants sont obtenus avec daclatasvir ou siméprévir. La plupart des associations proposées en RCP s'effectuent avec les deux autres produits en ATU de cohorte. Il convient de savoir ce qui prime entre la position prise par l'HAS de l'utilisation du sofosbuvir avec des alternatives thérapeutiques et l'ATU de cohorte de la molécule associée. Sur le terrain, les médecins favorisent certes l'indication adéquate pour le patient.

L'évaluateur de l'ANSM rappelle que l'indication a été élargie pour siméprévir.

Cécile DELVAL indique que la HAS doit se prononcer prochainement sur cette problématique. Elle a déjà été saisie au sujet de ce produit.

Willy ROZENBAUM souligne que l'interféron est contre-indiqué dans les indications de greffes ou prégreffes.

Le procès-verbal de la réunion de la Commission Initiale du 13 mars 2014 est approuvé par 9 voix pour et une abstention.

Hélène POLLARD précise qu'elle s'abstient car elle était absente à la séance du 13 mars 2014).

Pour (9 voix) : Nicolas ALBIN, Gwenaëlle ALLAIN-VEYRAC, Michel BLOUR, Jean-Benoît CHENIQUE, Claire GUY, Willy ROZENBAUM, Martine TEBACHER-ALT, Stéphane TELLEZ, Albert TRINH-DUC

Abstentions (1 voix) : Hélène POLLARD

II Retour d'informations des dossiers examinés par le CHMP lors de la réunion de mars 2014 (pour info)

Un évaluateur de l'ANSM indique que le CHMP a rendu 9 avis favorables pour des nouveaux produits dont 4 dans le domaine de l'oncologie et 3 avis favorables pour des extensions d'indications.

Le CHMP a rendu un avis favorable pour trois médicaments (2 produits radiopharmaceutiques et un traitement) proposés dans la thérapie ciblée des femmes atteintes d'un cancer de l'ovaire résistant au platine. Il s'agit du 5^e cancer en termes de fréquence et les options thérapeutiques sont limitées.

Les indications de Vynfinit (vintafolide) concernent les patientes dont la tumeur surexprime les récepteurs au folate. Vynfinit est donné en association avec la doxorubicine pégylée liposomale et il cible spécifiquement ce type de cancer en se liant au récepteur folate sur la cellule cancéreuse.

Folcepri et Neocepri sont des produits de diagnostic qui permettent d'identifier les patientes qui expriment les récepteurs au folate sur les cellules cancéreuses. Folcepri est marqué par de petites quantités radioactives qui permettent de détecter les cellules cancéreuses par la tomographie à émission mono-photonique (SPECT) en association avec le scan ou l'IRM. L'acide folique augmente la qualité des images du scan.

Les études phase III étant en cours pour ces produits, les avis favorables pour les AMM sont conditionnels. Les effets indésirables sont identiques à ceux observés avec les produits cytotoxiques : fatigue, stomatite, neutropénie, anémie, nausées, érythème.

Pierre Demolis a été coordinateur pour l'avis scientifique de ces trois produits.

Siltuximab est indiqué dans la maladie multicentrique de Castleman chez les patients HIV-négatifs et herpès virus-négatifs (HHV-8 négatif). Il s'agit d'un anticorps monoclonal. Les événements indésirables observés sont des infections, prurit, etc.

Pour rappel, en France, une RTU pour Roactemra (tocilizumab) a été mise en place dans le traitement de la maladie de Castleman, avec un usage réservé au milieu hospitalier.

Ont également reçu un avis favorable du CHMP :

Jardiance (empagliflozine) est un médicament qui réduit la réabsorption du glucose dans le rein, et augmente donc l'excrétion de glucose dans les urines. Il est indiqué en monothérapie dans le diabète de type 2, après échec à la metformine. Les effets indésirables observés sont des hypoglycémies, des infections urinaires et génitales, prurit, etc.

Olysio (simeprevir) est un inhibiteur spécifique de la sérine protéase. Il est indiqué en association dans le traitement de l'hépatite C chronique chez les adultes. Il a été suggéré au laboratoire d'inclure plusieurs génotypes, notamment le génotype 4. Le laboratoire a planifié deux études de phase 3 chez des patients non cirrhotiques et cirrhotiques. Parmi les effets indésirables, nausées, érythèmes, dyspnées, augmentation de bilirubine et photosensibilité ont été notés.

Entyvio (vedolizumab) est un anticorps monoclonal indiqué dans la maladie de Crohn et les rectocolites hémorragiques. Dans la maladie de Crohn, la France était en faveur d'une utilisation en troisième ligne et s'est prononcée contre l'utilisation chez les patients naïfs aux anti-TNF. Les événements indésirables observés sont notamment les nausées, infections respiratoires, fièvre, fatigue ou céphalées.

Revinty Ellipta (fluticasone furoate/vilanterol trifénate) est une association de corticostéroïdes et β 2-récepteur agoniste indiquée dans l'asthme et la bronchopneumopathie chronique obstructive. Le laboratoire va mener une étude pour suivre les données de sécurité.

Ebilfumin (oseltamivir) est un générique de Tamiflu, indiqué dans le traitement et la prévention de la grippe.

S'agissant des extensions d'indications, Pegasys (peginterferon alpha-2a) est indiqué dans l'hépatite C chronique en association avec d'autres produits chez les patients ayant une maladie hépatique compensée.

Victoza (liraglutide) est indiqué en association avec l'insuline pour le diabète type 2.

Tresiba (insuline degludec) est une insuline à utiliser en association avec le liraglutide. Pour ces deux produits, le RCP précise que la dose doit être ajustée si utilisés en association.

Willy ROZENBAUM indique que les ATU de cohorte de sofosbuvir et siméprévir s'interrompent du fait de l'avis favorable du CHMP pour leur AMM.

Un évaluateur de l'ANSM précise que le CHMP ne donne qu'un avis. Il faut attendre deux mois pour que la Commission européenne prenne une décision, puis un à trois mois pour que le laboratoire fabrique le produit conformément à l'AMM qui lui a été notifiée. En attendant, le processus d'ATU perdure pendant environ 5 mois.

III Dossiers thématiques

Demandes d'autorisation temporaire d'utilisation de cohorte (ATU)

Idelalisib (pour avis)

David MORELLE précise qu'Hélène Pollard devra quitter la salle lors de la délibération concernant idelalisib, car l'association Sol En Si qu'elle représente a reçu une subvention du laboratoire Gilead.

Hélène POLLARD souligne que les associations de patients ne peuvent plus survivre sans l'accompagnement financier des laboratoires. Elle indique que si l'ANSM souhaite intégrer les associations à ses travaux, il faut revoir les grilles de cotation des conflits d'intérêts qui excluent des personnes bénévoles dans des associations.

Nicolas ALBIN observe que Madame Pollard ne doit pas se sentir stigmatisée parce qu'elle a un lien sur ce dossier. Il est simplement nécessaire que chacun soit transparent sur ces liens.

Hélène POLLARD précise qu'il y a un lien parce qu'elle est administratrice de Sol En Si. En outre, l'aide financière de Gilead, plus important financeur de l'association, ne représente que 12 000 euros par an.

Willy ROZENBAUM ajoute que les médecins qui font partie d'un Conseil d'administration d'une société savante se trouvent régulièrement dans la même situation, les sociétés savantes étant souvent financées par des sociétés pharmaceutiques. Aucun jugement de valeur ne peut être porté sur cette règle. On ne peut remettre en question ce qui a été discuté au Parlement.

David MORELLE précise qu'Hélène Pollard est admise à participer aux débats en raison de son statut de représentante d'une association, alors que la règle impose normalement de sortir dès le début de la présentation du dossier.

Cécile DELVAL précise que l'ANSM ne souhaite pas assouplir les règles de déontologie. La vigilance et l'identification des liens d'intérêt doivent au contraire être renforcées. L'ANSM est consciente que certaines situations sont délicates ; un examen des situations au cas par cas est appliqué, mais aucun assouplissement du dispositif de gestion des conflits d'intérêt n'interviendra.

Albert TRINH-DUC demande si Hélène Pollard considère qu'il est injuste qu'elle doive se retirer au moment du vote.

Hélène POLLARD répond par la négative. Cependant, pour le sofosbuvir, le conflit d'intérêts aurait pu porter sur le collectif TRT-5 et non sur Sol En Si seulement. En tant que bénévole associative d'une association qui s'occupe de familles migrantes touchées par le VIH et la précarité, elle considère que percevoir 12 000 euros par an d'un grand laboratoire ne constitue pas un réel conflit d'intérêt. Selon elle, ces exclusions de séance concernent en outre souvent le monde associatif.

Cécile DELVAL précise qu'une analyse similaire est appliquée aux experts.

Marc MARTIN indique qu'idelalisib est un produit de synthèse. Les indications revendiquées dans le cadre de l'ATU de cohorte concernent la leucémie lymphoïde chronique (LLC) et le lymphome non hodgkinien indolent (LNHi). Il s'agit d'un inhibiteur de la tyrosine kinase PI3K δ . Des demandes d'AMM sont en cours d'instruction depuis fin 2013 en Europe et aux États-Unis.

Trois études de phase III sont en cours pour la LLC, en association ou en monothérapie. Trois études de phase III sont également en cours pour le LNHi, également en association.

Sur le plan non clinique, le produit est métabolisé par l'aldéhyde oxydase, et modérément par CYP3A et UGT1A4.

Les toxicités observées concernent les organes lymphoïdes, le foie, les intestins et les testicules sans effet sur la fertilité chez le rat, le cœur et le pancréas. La toxicité hématologique peut conduire à des hémorragies. La substance active du produit est tératogène et non génotoxique. Sa phototoxicité potentielle est liée à un métabolite. En effet, un des métabolites retrouvé chez l'homme présente une faible activité sur les PI3K, en revanche, il a une activité sur d'autres kinases sur lesquelles la substance active n'agit pas. Il n'existe pas de données sur la génotoxicité de ce métabolite ni de données de pharmacologie sur la sécurité cardiaque *in vitro*. Le profil de toxicité n'est donc pas caractérisé par les études de toxicologie par administration répétée, élément à prendre en compte dans l'évaluation du rapport bénéfice/risque.

La demande d'ATU de cohorte d'idelalisib concerne la LLC en rechute et le LNHi réfractaire avec le produit utilisé en monothérapie ou en association. Un essai clinique de phase III pour la LLC avec idelalisib utilisé en association avec rituximab, et un essai de phase II pour le lymphome non hodgkinien indolent chez les patients réfractaires à rituximab et à un alkylant viennent en appui de cette demande.

L'essai concernant la LLC comporte un bras idelalisib utilisé en association avec rituximab et un bras de rituximab seul. 220 patients ont été inclus dans cet essai. Idelalisib a été administré à raison de 150 mg deux fois par jour, en continu jusqu'à progression ou intolérance.

Les patients inclus dans cette étude sont à un stade avancé de la maladie, et présentent des comorbidités importantes, notamment des problèmes rénaux. Ils ont en outre reçu de nombreux traitements antérieurs à l'essai, en particulier du rituximab le plus souvent associé à un alkylant.

Le taux d'arrêt de participation à l'étude est plus élevé dans le bras rituximab seul. La raison principale est la survie sans progression, dont la courbe présente un net décrochement pour les patients qui n'ont reçu que le rituximab. En revanche, il n'est pas possible d'affirmer que la différence de survie globale est significative.

L'étude de phase II du LNHi sans comparateur pour des patients réfractaires au rituximab et aux agents alkylants concerne des patients qui présentent un lymphome folliculaire pour la plupart (58 % des patients), ou un lymphome lymphocytaire, un lymphome de la zone marginale. Cette hétérogénéité soulève un problème d'interprétation des résultats.

Les patients ont reçu en moyenne quatre traitements antérieurs, jusqu'à un maximum de 12 traitements. Ils ont reçu du rituximab, souvent en association avec le cyclophosphamide, l'anthracycline ou l'analogue de purine et un autre alkylant.

Le taux de réponse global s'élève à environ 57 %. Une réduction des aires lymphoïdes est constatée chez 90 % des patients. Aucune différence significative n'est relevée en fonction des sous-populations.

En ce qui concerne la sécurité, pour la LLC, les effets indésirables observés sont des diarrhées parfois importantes et graves, des éruptions cutanées, des neutropénies et des augmentations des enzymes hépatiques.

Pour le lymphome LNHi, les effets indésirables observés sont des diarrhées et une augmentation des enzymes hépatiques avec le traitement.

Le groupe de travail oncologie et hématologie s'est prononcé favorablement à une ATU de cohorte pour ces deux indications, en troisième ligne de traitement. Le groupe de travail a précisé que pour la LLC, idelalisib ne pourrait être utilisé qu'en association avec le rituximab, tel que réalisé dans l'étude.

S'agissant de l'évaluation pharmaceutique, il sera nécessaire de redéfinir les matières premières afin d'inclure un nombre suffisant d'étapes conformes aux bonnes pratiques de fabrication (BPF). En effet, le procédé de fabrication de la substance active idelalisib ne comprend actuellement que deux étapes conformes aux BPF. En outre, il convient de mieux caractériser les impuretés issues de ces étapes qui pourraient être transposées dans la substance active finale. Il s'agit d'une des objections majeures soulevées dans le cadre de la procédure centralisée au niveau européen.

En conclusion, sur le plan clinique, au vu des deux études fournies chez des patients prétraités, idelalisib montre une activité clinique qui permet de présumer d'un rapport bénéfice/risque favorable de ce médicament dans ces deux indications. Pour la LLC, les données ne permettent pas de se prononcer quant à une utilisation du produit en monothérapie. Sur le plan de l'évaluation pharmaceutique, les questions relatives aux BPF devraient être levées avant de donner un avis sur ce médicament dans le cadre de l'ATU de cohorte.

En outre, les études non cliniques ne permettent pas encore d'évaluer la toxicité du métabolite actif. A ce sujet, une demande d'avis a été formulée au niveau européen, afin de statuer sur l'importance de ce manque d'information par rapport à l'état de santé de ces patients et au bénéfice attendu du produit.

Compte tenu des éléments présentés, la commission est-elle favorable à l'utilisation d'idelalisib dans le cadre d'une ATU de cohorte dans les deux indications revendiquées au vu des éléments cliniques et des questions soulevées sur le plan pharmaceutique et non clinique ?

Willy ROZENBAUM rappelle que la commission a récemment rendu un avis sur une ATUc pour un produit similaire (ibrutinib) avec des indications très proches, sans nécessité d'association avec d'autres produits. Il demande également si des ATU nominatives ont déjà été demandées. Il souhaite enfin avoir des précisions sur les informations manquantes sur la toxicologie.

Marc MARTIN précise que le choix entre ces deux produits relèvera des praticiens, notamment sur le profil de toxicité. Il est préconisé de donner idelalisib en troisième ligne, alors qu'ibrutinib est recommandé pour des patients réfractaires en cours de rechute sans précision du nombre de lignes. Il précise qu'ibrutinib est recommandé en deuxième ligne aux États-Unis.

Par ailleurs, des demandes d'ATU nominatives ont été formulées.

Enfin, s'agissant de la toxicologie, il manque des données sur le métabolite du produit et ses cibles dans l'organisme. Il n'est pas possible d'exclure une génotoxicité dans le cas d'une utilisation plus large ou d'une durée supérieure. On ne peut préjuger de ce qui pourrait être apporté par ces données de toxicité chez l'animal.

Marc MARTIN souligne le manque de données sur l'exposition à long terme à ce produit. Il s'interroge cependant sur le caractère délétère de ce manque d'information concernant des patients réfractaires après un certain nombre de lignes.

Christian FLAISSIER demande comment se traduira le choix de l'indication, notamment le « prix à payer » par les patients sur leur parcours de soin. Ils doivent en effet souvent faire des heures d'ambulance pour subir une perfusion. Les médecins traitants ne sont pas informés des effets secondaires et sont appelés par des patients en souffrance, sans disposer des arguments nécessaires pour les convaincre de poursuivre le traitement. L'ATU se justifie, mais il met en doute l'adéquation de la méthodologie pour évaluer l'indication par rapport à la toxicité qu'on ignore.

Michel BOUR exprime son désaccord avec le projet de RCP, qui semble estimer que le traitement doit être interrompu si les transaminases s'élèvent et reprendre lorsque leur niveau s'abaisse. Ce procédé lui semble dangereux, sauf s'il est possible de démontrer que l'hépatotoxicité est temps-dépendante ou dose-dépendante. Avant de donner l'ATUc, il est indispensable de demander à l'industriel si un comité indépendant s'est prononcé sur le caractère dose-dépendant et/ou temps-dépendant de l'hépatotoxicité. Il y a en effet un risque d'hépatite grave en cas de réintroduction du produit.

A titre d'exemple de produits dont l'hépatotoxicité est dose ou temps dépendante, Michel BOUR cite certains antituberculeux (isoniazide, pyrazinamide), la tacrine et le bosentan, qui peuvent donc être réintroduits

facilement. En revanche, avec le diclofenac, la réintroduction est impossible. L'expérience animale et l'expérience clinique de l'industriel lors des réintroductions constituent des éléments supplémentaires à connaître.

Willy ROZENBAUM demande à Marc Martin si le dossier contient des éléments portant sur ce sujet.

Marc MARTIN répond qu'aucune donnée ne met en évidence une toxicité hépatique. Une adaptation de dose peut se produire. Dans les essais cliniques, les doses d'idelalisib devaient être réduites de 150 à 100 mg puis à 75 mg, le traitement interrompu si les enzymes hépatiques ne revenaient pas à la normale et réintroduit lorsque les enzymes revenaient à un taux normal. Le dossier ne mentionne plus la dose de 75 milligrammes, probablement inefficace. Le problème d'augmentation des enzymes hépatiques ne s'est pas traduit par une toxicité hépatique conduisant à une remise en question de l'utilisation du produit. Toutefois, le recul est encore insuffisant sur le temps d'exposition et il rappelle que le nombre de patients inclus reste limité.

Michel BIOUR objecte qu'il existe une toxicité hépatique. Pour les lymphomes, des élévations de grade 3 ou plus des aminotransférases ont été observées dans une des études chez 16 patients (13 %). Ce résultat n'est pas anodin, un grade 3 correspond à une augmentation des transaminases d'au moins 5 fois la normale et 10 fois pour un grade 4.

Willy ROZENBAUM note que pour les grades 1 et 2, le retour à la normale s'est effectué malgré la poursuite du traitement, ce qui semble rassurant.

Michel BIOUR estime que pour les grades 1 et 2, il s'agit d'une augmentation transitoire classique due au phénomène d'adaptation. Il rappelle que pour arrêter et introduire un traitement, il convient de savoir si l'hépatotoxicité est dose ou temps-dépendant.

Willy ROZENBAUM relève que 10 patients sur 14 patients « rechallengés » ont pu poursuivre le traitement.

Michel BIOUR souhaite que l'industriel ou un comité d'experts hépatologues prouvent qu'il s'agit d'une hépatotoxicité dose et/ou temps-dépendant.

Nicolas ALBIN signale qu'il semblerait que l'élévation des transaminases soit moindre dans le groupe idelalisib que dans le groupe rituximab.

Il rappelle qu'il s'agit d'une chimiothérapie par voie orale, ce sont des traitements qui se développent. Il existe des fiches sur internet pour aider les médecins généralistes à les prescrire. Le profil de tolérance des patients apparaît donc d'autant plus favorable qu'il existe une coopération avec le médecin de famille.

La population concernée est réfractaire. La frontière n'est pas différente pour idelalisib utilisé en troisième ligne dans la LLC que pour ibrutinib en LLC réfractaire et lymphome du manteau. Une LLC devient réfractaire après deux lignes de traitement. Il rappelle qu'idelalisib montre un profil intéressant avec 81 % de réponse *versus* 13 % avec le rituximab seul. Même si la valeur du comparateur peut donc être mise en cause, le rituximab seul étant une thérapie réservée aux patients en mauvais état général dans la LLC, le taux de réponse est impressionnant. Le profil de tolérance apparaît en outre plus favorable que d'autres thérapeutiques de la LLC et du lymphome qui sont immuno-toxiques et immunosuppresseurs. De nouveaux médicaments sont donc disponibles pour des patients en impasse thérapeutique.

Willy ROZENBAUM signale qu'il n'est pas question de ne pas considérer les bénéfices. Par ailleurs, les traitements classiques habituellement administrés aux patients atteints de LLC semblaient manquer d'efficacité. Les résultats sont effectivement spectaculaires. On peut donc s'interroger sur l'utilisation de ces produits en troisième ligne alors que les produits classiques ne sont pas très efficaces.

Il s'enquiert d'une association entre ces deux produits et de l'indication revendiquée pour l'AMM d'idelalisib.

Marc MARTIN précise qu'aucune étude d'association de ces produits n'est prévue. Ibrutinib et idelalisib n'ont pas la même cible.

En ce qui concerne l'indication, il répond que l'indication revendiquée dans l'AMM est proche de celle exposée dans la demande d'ATU de cohorte, à la différence de la demande d'utilisation en monothérapie dans le traitement de la LLC. A ce stade, les données ne sont pas suffisantes, les essais sont en cours.

Albert TRINH-DUC demande une présentation systématique dans les dossiers de la pathologie et des stratégies thérapeutiques en termes d'épidémiologie et de mortalité pour comprendre l'urgence à utiliser ces nouveaux médicaments. S'agissant de l'indication sur le LNHi, il demande pourquoi il a été choisi de se limiter à l'étude de phase II non comparée et si une étude comparative est prévue, étant donné que cela a été fait dans la LLC.

Marc MARTIN évoque le nombre limité de patients inclus dans l'essai sur le LNHi. La question de la limitation à l'essai de phase II non contrôlé sera posée au niveau européen. Le laboratoire devra apporter des arguments concernant l'impossibilité de conduire une étude de phase III pour ce type de pathologie.

Willy ROZENBAUM rappelle que la demande implique de se prononcer sur le bénéfice clinique. La conformité aux bonnes pratiques de fabrication fait partie des responsabilités de l'ANSM. Par ailleurs, l'avis sur la certification de fabrication ne semble pas relever de la Commission.

Marc MARTIN rappelle que des essais cliniques ont été menés avec ce produit avec les données pharmacologiques disponibles. En revanche, l'AMM ne pourrait être octroyée qu'avec des BPF qui assurent la qualité du produit et la reproductibilité de cette qualité. Il demande qu'un degré d'exigence similaire soit appliqué pour l'ATU de cohorte. Il propose que si le rapport bénéfice/risque apparaît positif, la délivrance du produit dans l'ATUc ne pourra se réaliser qu'une fois ces questions résolues.

Cécile DELVAL précise que les normes de bonnes pratiques de fabrication doivent montrer une consistance du mode de fabrication d'un lot à l'autre. Une objection majeure a été soulevée au niveau européen sur le mode de fabrication de la molécule, qui ne répond pas au standard d'une AMM. Il convient cependant de mesurer le niveau de qualité attendu pour un produit qui sera administré dans le cadre d'une ATU. Or le niveau de qualité du produit est du même ordre que celui dont on dispose dans le cadre d'un essai clinique. Il faut ainsi s'interroger sur le niveau d'exigence de qualité requis.

Par ailleurs, les problématiques du métabolite et de la génotoxicité dépendent de la durée d'exposition envisagée avec ce produit. Le pronostic n'est pas totalement pessimiste pour ces pathologies, toutefois le développement de l'étude est conduit chez des patients réfractaires dont la médiane de survie est faible et le pronostic vital engagé. L'évaluation d'un rapport bénéfice/risque se mesure au regard de la maladie, du pronostic vital, de la sévérité et des traitements préalables. L'objection est donc toujours en cours d'instruction au CHMP.

Nicolas ALBIN observe qu'il est possible d'être favorable à un médicament dont les études sont en phase II, même s'il serait préférable de disposer d'une phase III comparative. Le taux de réponse apparaît cependant favorable, ce qui plaide en faveur de l'accès précoce à la molécule.

Albert TRINH-DUC signale que la présentation de dossiers avec des études de phase II par l'industriel le dérange. Il demande si les patients atteints de LNHi sont en danger et s'il est urgent d'octroyer une ATU pour ce médicament.

Nicolas ALBIN estime qu'il est urgent que ce médicament soit mis à disposition des prescripteurs, car il n'existe actuellement aucune alternative pour les patients réfractaires. Cependant, il confirme qu'une étude de phase III sera nécessaire pour évaluer précisément ce médicament.

Marc MARTIN rappelle que l'étude de phase III est en cours pour le LNHi, mais le rythme d'inclusion est assez long.

Willy ROZENBAUM s'enquiert des risques liés au non-respect des bonnes pratiques de fabrication de ces médicaments.

Un évaluateur de l'ANSM précise que des produits en cours d'enregistrement ont déjà connu des problèmes de qualité pharmaceutique avant d'atteindre le standard d'une AMM. Toutefois, pour des patients dans des situations d'impasse thérapeutique, pour lesquels l'absence de médicament entraîne un risque majeur en termes de pronostic vital, il a toujours été considéré qu'une qualité au moins équivalente à celle qui a été acceptée au cours des essais cliniques était suffisante. Or l'Agence a déjà autorisé une administration d'idelalisib dans le cadre des essais. Si l'ATU de cohorte n'était pas mise en place maintenant en raison des problèmes pharmaceutiques de fabrication, le bénéfice clinique attendu n'étant pas négligeable, il y aurait des demandes d'ATU nominatives. Une ATU de cohorte serait donc probablement préférable.

Willy ROZENBAUM demande s'il existe des éléments supplémentaires nécessaires à l'évaluation du rapport bénéfice/risque, le risque de mauvaise fabrication pharmaceutique n'étant pas évalué.

Marc MARTIN souligne qu'il existe plus d'une incertitude sur les impuretés, que de doutes sérieux sur le fabricant.

Michel BLOUR demande le libellé des indications.

Cécile DELVAL rappelle que pour les deux indications, l'Agence s'oriente vers une association avec le rituximab chez les patients réfractaires.

Nicolas ALBIN signale que trois études de phase 3 sont en cours en France sur idelalisib dans le traitement du LNHi, versus rituximab ou versus rituximab et bendamustine.

Albert TRINH-DUC rappelle qu'en général, les demandes d'ATU nominatives se multiplient lors de la publication de résultats montrant l'efficacité d'un médicament. Il s'interroge sur l'absence de demande d'ATU nominative formulée pour idelalisib. Il demande en outre s'il est possible que la commission se prononce séparément pour les deux indications.

Claire GUY souhaite également que le vote s'effectue séparément, le niveau d'évaluation étant différent pour ces deux indications.

Willy ROZENBAUM est favorable à l'utilisation compassionnelle pour le LNHi compte tenu de l'absence d'alternative thérapeutique. En revanche, il existe des alternatives thérapeutiques pour les patients atteints de LLC en rechute, ce qui justifierait de demander un complément d'information avant de statuer.

L'évaluateur de l'ANSM indique qu'il conviendrait de s'interroger sur la perte de chance pour un patient LNHi s'il ne prenait pas idelalisib.

Nicolas ALBIN souligne que le niveau de preuve est supérieur pour la LLC (étude en phase III).

L'évaluateur de l'ANSM rappelle que les profils de tolérance d'idelalisib et d'ibrutinib sont différents. Certains patients pourraient ainsi bénéficier d'un des deux traitements.

Nicolas ALBIN estime qu'il n'est pas possible de comparer idelalisib et ibrutinib. Il souhaite connaître les données d'efficacité d'idelalisib dans le groupe de patients atteints de LLC avec délétion 17p, pour lesquels le pronostic est mauvais.

Willy ROZENBAUM indique que ces données sont connues pour ibrutinib

Marc MARTIN signale que des patients présentant une délétion 17p sont intégrés dans le groupe. A sa connaissance, il n'y a pas de différence d'efficacité remarquée avec les patients des autres groupes. S'agissant de la demande, de nombreux paramètres entrent en jeu, notamment des publications de l'ASH à partir desquelles les médecins peuvent émettre des demandes. La volonté du laboratoire de s'adresser aux médecins au sujet de la disponibilité du produit est à prendre en compte. Il n'est pas possible d'affirmer que la demande des médecins pour un produit traduise un véritable différentiel d'efficacité entre ces différents types du produit.

Albert TRINH-DUC estime que les cliniciens sont suffisamment responsables et informés pour reconnaître l'urgence à utiliser un nouveau médicament lorsqu'il est disponible sans être sollicités par le laboratoire. Il s'étonne de l'absence de demande d'ATU nominative pour l'utilisation du produit dans le traitement du LNHi, alors qu'il y a eu des publications. En outre, il ne semble pas urgent de proposer ce produit sans attendre les études de phase III.

L'évaluateur de l'ANSM signale qu'il y a des études en cours, dans lesquelles sont inclus les patients. Elle ignore néanmoins le nombre de patients LNHi réfractaires qui peuvent être inclus dans l'étude.

Cécile DELVAL souligne qu'il s'agit d'un programme international. Il conviendrait de connaître le nombre de centres ouverts en France.

L'évaluateur de l'ANSM indique que pour les deux indications, le laboratoire attend 150 patients pour l'année, ce qui est extrêmement faible.

Nicolas ALBIN rappelle que les publications sont relativement récentes (fin 2013 – début 2014) et estime que les essais couvrent la majeure partie de la population, et d'autres médicaments sont disponibles, ce qui peut expliquer le faible nombre de demandes d'ATU nominatives. Il indique qu'il y a 3 essais cliniques ouverts en France.

Albert TRINH-DUC rappelle que les praticiens n'ont pas de réponse à apporter à ces patients ; or aucune ATU n'a été demandée.

L'évaluateur de l'ANSM précise qu'aucune ATU n'a été accordée, ce qui ne signifie pas qu'aucune demande n'ait été formulée.

Albert TRINH-DUC s'enquiert du nombre de demandes d'ATU nominatives.

Marc MARTIN indique qu'il ne peut quantifier le nombre de demandes d'ATU nominatives. En outre, il indique que leur nombre n'est pas représentatif de la demande des prescripteurs pour ce produit.

Nicolas ALBIN rappelle que la demande d'ATU nominative n'est pas officielle. Alors que dans le cadre des ATU de cohorte, il y a une information des praticiens. Un médecin n'effectue pas la démarche de demander une ATU pour un médicament s'il ne dispose pas d'une information préalable sur le produit.

Hélène Pollard quitte la salle.

Willy ROZENBAUM demande à la commission si elle souhaite procéder à un vote séparé pour les deux indications.

La commission est favorable, par 9 voix pour et 3 contre, sur des votes séparés pour chacune des deux indications.

*Pour (9 voix) : Gwenaëlle ALLAIN-VEYRAC, Michel BIOUS, Jean-Benoît CHENIQUE, Isabelle DEBRIX, Christian FLAISSIER, Claire GUY, Willy ROZENBAUM, Martine TEBACHER-ALT, Albert TRINH-DUC
Contre (3 voix) : Nicolas ALBIN, Christophe DUGUET, Stéphane TELLEZ.*

La commission est favorable, par 9 voix pour, 1 voix contre et 2 abstentions, à l'utilisation d'idélalisib dans le cadre d'une ATU de cohorte dans le traitement du lymphome non hodgkinien indolent réfractaire à rituximab et un alkylant, sous réserve d'apporter des précisions sur les mécanismes de toxicité hépatique (dose et/ou temps dépendant)

*Pour (9 voix) : Nicolas ALBIN, Gwenaëlle ALLAIN-VEYRAC, Michel BIOUS, Isabelle DEBRIX, Christophe DUGUET, Christian FLAISSIER, Willy ROZENBAUM, Martine TEBACHER-ALT, Stéphane TELLEZ
Contre (1 voix) : Jean-Benoît CHENIQUE
Abstentions (2 voix) : Claire GUY, Albert TRINH-DUC*

La commission est favorable, par 11 voix pour et 1 abstention, à l'utilisation d'idélalisib dans le cadre d'une ATU de cohorte dans le traitement de la leucémie lymphoïde chronique en rechute en 3^e intention, en association avec rituximab, sous réserve d'apporter des précisions sur les mécanismes de toxicité hépatique (dose et/ou temps dépendant).

*Pour (11 voix) : Nicolas ALBIN, Gwenaëlle ALLAIN-VEYRAC, Michel BIOUS, Jean-Benoît CHENIQUE, Isabelle DEBRIX, Christophe DUGUET, Christian FLAISSIER, Claire GUY, Willy ROZENBAUM, Stéphane TELLEZ, Albert TRINH-DUC
Abstention (1 voix) : Martine TEBACHER-ALT*

Hélène Pollard réintègre la salle.

Olaparib (pour avis)

La commission est favorable, par 11 voix pour et 2 abstentions, à l'utilisation de Olaparib 50 mg, gélule dans le cadre d'une ATU de cohorte, en monothérapie dans le traitement d'entretien d'une chimiothérapie à base de platine des patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire récidivant (et des trompes de Fallope ou péritonéal primitif) et qui, par ailleurs :

- sont sensibles à la chimiothérapie à base de platine (la sensibilité au platine est déterminée par l'absence de progression de la maladie après une période de 6 mois (183 jours minimum) suivant la cure de platine)*
- ne peuvent pas être incluses dans l'essai clinique en cours SOLO 2 (patientes hors métropole ; patientes non éligibles à SOLO 2 dans les conditions décrites ci-après et à condition de respecter les critères de sécurité qui font partie des critères d'exclusion de l'essai) ;*
- pour lesquelles il n'existe pas d'alternative thérapeutique appropriée.*

*Pour (11 voix) : Nicolas ALBIN, Gwenaëlle ALLAIN-VEYRAC, Michel BIOUS, Jean-Benoît CHENIQUE, Isabelle DEBRIX, Christophe DUGUET, Christian FLAISSIER, Claire GUY, Hélène POLLARD, Willy ROZENBAUM, Martine TEBACHER-ALT
Abstentions (2 voix) : Stéphane TELLEZ, Albert TRINH-DUC*

Masiviera (masitinib) (pour avis)

David MORELLE indique que ce dossier a été présenté lors de la dernière séance. Toutefois, une erreur figurait dans une des diapositives, le dossier est ainsi à nouveau présenté.

Vincent GAZIN rappelle que le masitinib est un inhibiteur de tyrosine kinase (ITK) agissant notamment sur les récepteurs c-Kit et inhibant l'activité des mastocytes. Il a été désigné médicament orphelin dans le traitement du cancer du pancréas au niveau européen. Il est actuellement autorisé en médecine vétérinaire dans les tumeurs à mastocytes mais n'est pas autorisé en médecine humaine.

Une demande d'AMM a été soumise au CHMP le 29 août 2012 dans l'indication suivante :

- en association avec la gemcitabine ;
- dans le traitement des cancers du pancréas de novo, non résécables localement avancés ou métastatiques ;
- chez des patients adultes présentant un profil génétique identifié et/ou une douleur strictement supérieure à 20 mm/100 mm sur une échelle visuelle analogique (VAE).

Le CHMP a émis un avis défavorable pour l'AMM le 24 janvier 2014 au regard des données de qualité, d'efficacité et de sécurité.

Aucune ATU nominative n'a été délivrée en France. L'ATU de cohorte concerne une indication presque semblable à celle de la demande d'AMM, il est en effet précisé « après échec à au moins une chimiothérapie ». La posologie revendiquée est de 9 mg/kg/jour en 2 prises, avec la gemcitabine à 1000 mg/m²

L'étude pivot AB07012 est une étude multicentrique de phase III randomisée en double aveugle contrôlée par placebo, avec 2 groupes parallèles pour comparer masitinib utilisé en association avec la gemcitabine versus placebo en association avec la gemcitabine. Il s'agit d'une étude internationale avec une cohorte de 353 patients.

L'objectif principal était la survie globale. Aucun bénéfice significatif n'a été constaté, avec une survie de 7,7 mois pour l'association masitinib-gemcitabine et 7,9 mois pour gemcitabine-placebo.

Une analyse rétrospective en sous-groupe a été effectuée en fonction d'une empreinte génétique d'agressivité. Le laboratoire conclut à une différence de 5 mois de survie entre les deux bras de l'étude pour cette sous-population.

Une deuxième sous-population a été déterminée rétrospectivement sur le groupe douleur, avec une différence de 3 mois en faveur du bras masitinib.

Parmi les objectifs secondaires, la survie sans progression ne présente pas de différence significative en termes de réponse objective dans les deux bras. Par ailleurs, aucune amélioration de la qualité de vie n'a été observée dans la population globale traitée avec l'association contenant du masitinib. En revanche, le score VAE diminue dans le bras des patients traités masitinib des deux sous-populations (douleur et empreinte génétique d'agressivité).

S'agissant des données de sécurité, 173 patients ont été exposés au masitinib, les effets indésirables les plus fréquents étaient anémie, neutropénie, nausées, vomissements, œdème, thrombocytopénie, asthénie et rash. Les effets indésirables de grades 3 et 4 sont plus fréquents pour le bras des patients traités par masitinib, dont 42 % ont mené à une interruption définitive de traitement (26 % dans le bras placebo). En revanche, le nombre de décès est plus important dans le bras placebo.

En conclusion, le critère principal d'efficacité n'a pas été atteint car aucune amélioration de la survie globale n'a été démontrée dans la population. Les objectifs secondaires n'ont pas été atteints, il n'y a en effet aucune amélioration de la survie sans progression du taux de réponse et de la qualité de vie. En outre, la tolérance de la posologie est médiocre, avec nombreuses interruptions de traitement et une réduction de la posologie initiale.

En conséquence, au regard des données disponibles, le rapport bénéfice/risque du masitinib ne peut être évalué.

Willy ROZENBAUM constate qu'aucun bénéfice n'est mis en évidence sur aucun critère, principal ou secondaire, avec un produit non bénin en termes d'effets indésirables.

Nicolas ALBIN ajoute que ce dossier a été présenté au groupe de travail en oncologie et hématologie (GTOH). Aucun élément ne permet de donner un avis positif à ce médicament qui n'a pas atteint les critères d'évaluation et semble être en faveur d'un quelconque bénéfice associé à ce médicament. Par ailleurs, dans aucun modèle, on ne traite un patient en fonction de l'intensité de la douleur. Aucun élément ne plaide en faveur de ce produit.

La commission rend un avis défavorable à l'unanimité pour l'utilisation de masitinib (mesylate de masitinib), comprimé dans le cadre d'une ATU de cohorte en association avec la gemcitabine, dans le traitement du cancer du pancréas, non résecable, localement avancé ou métastatique après échec à au moins une chimiothérapie, chez les patients adultes présentant un profil génétique identifié et/ou une douleur strictement supérieure à 20 mm /100 mm sur une échelle visuelle analogique (VAE).

Contre (13 voix) : Nicolas ALBIN, Gwenaëlle ALLAIN-VEYRAC, Michel BIOUR, Jean-Benoît CHENIQUE, Isabelle DEBRIX, Christophe DUGUET, Christian FLAISSIER, Claire GUY, Hélène POLLARD, Willy ROZENBAUM, Martine TEBACHER-ALT, Stéphane TELLEZ, Albert TRINH-DUC.

Entyvio (vedolizumab) (pour avis)

Nathalie DUMARCET indique que le vedolizumab est un anticorps monoclonal. Les deux indications demandées dans le cadre de l'ATU de cohorte sont les formes modérées à sévères de la maladie de Crohn et de la rectocolite hémorragique (RCH) en deuxième ligne. L'EMA a déjà donné un avis favorable pour l'AMM.

Cet anticorps monoclonal se fixe sur les lymphocytes T et empêche l'adhésion des lymphocytes T sur la muqueuse intestinale.

Nathalie DUMARCET rappelle les stratégies thérapeutiques utilisées en France pour la prise en charge des patients atteints de pathologies inflammatoires de l'intestin.

Pour la maladie de Crohn, le traitement commence par le budésonide ou la corticothérapie systémique et en cas d'échec ou de maladie avec des facteurs de mauvais pronostic, passage aux corticoïdes +/- azathioprine. Pour la rectocolite hémorragique (RCH), il faut commencer par la 5-ASA, en cas d'échec, passage aux corticoïdes +/- azathioprine. En cas de cortico-résistance ou dépendance, il faut passer aux anti-TNF +/- azathioprine.

Le CHMP a rendu un avis favorable en mars 2014 sur la demande d'AMM centralisée d'Entyvio (vedolizumab) déposée en mars 2013.

Pour ces deux pathologies, les indications concernent des formes modérées à sévères, en cas de réponse inadaptée, insuffisante ou d'intolérance soit aux traitements conventionnels de 1^{ère} intention, soit aux anti-TNF, ce qui positionne le produit en deuxième ligne.

Des demandes d'ATU nominatives ont été déposées en France.

Trois études de phase III ont été menées, une dans la RCH et deux dans la maladie de Crohn, *versus* placebo. Dans la phase d'entretien, l'objectif était de comparer si une administration toutes les quatre semaines est plus efficace que toutes les huit semaines.

À six semaines de traitement, le groupe placebo présente 26 % de réponse clinique, contre 47 % pour vedolizumab, ce qui est significatif. Dans la phase de maintenance dans la rectocolite, la rémission clinique à 52 semaines intervient pour 16 % du bras placebo, 46 % pour le traitement à intervalle de quatre semaines et 42 % pour le traitement à intervalle de huit semaines. Il n'y a ainsi pas vraiment de différence entre les schémas à 4 et 8 semaines.

Pour la maladie de Crohn, dans la phase d'induction il y avait 2 études. Dans la 1^{ère} étude, la rémission clinique à 6 semaines s'élève à 7 % dans le groupe placebo *versus* 15 % dans le groupe traité par vedolizumab. Dans la 2^e étude, à 6 semaines la rémission clinique s'élève à 12 % pour le groupe placebo, *versus* 19% dans le groupe vedolizumab. A 10 semaines, la rémission clinique s'élève à 13 % pour le groupe placebo, *versus* 29 % dans le groupe traité.

L'efficacité s'élève environ à 30 %

Le maintien de la rémission s'élève à 22 % pour le groupe placebo, 39 % pour le groupe traité toutes les huit semaines et 36 % pour le groupe traité toutes les quatre semaines.

Le schéma thérapeutique retenu consiste à effectuer une injection à J0 puis à deux semaines, six semaines, huit semaines et toutes les huit semaines.

S'agissant des données de sécurité, le produit étant proche de Tysabri, les infections, tumeurs malignes et réactions à la perfusion de type anaphylactique ont été particulièrement surveillées. Les données ne semblent pas alarmantes. Trois cancers du côlon se sont déclarés dans le groupe RCH et un dans le groupe de la maladie de Crohn.

Le schéma posologique proposé pour l'ATU de cohorte est 300 mg par perfusion intraveineuse de 30 minutes à J1, puis à 2 semaines, 6 semaines et toutes les 8 semaines. Une surveillance du risque infectieux et un dépistage de la tuberculose sont requis avant d'initier le traitement. Il est également nécessaire de surveiller la survenue de LEMP. En raison des possibles réactions à la perfusion, le patient doit être surveillé pendant deux heures après les deux premières injections puis pendant une heure pour les injections suivantes. Le produit est donc réservé à un usage hospitalier avec une prescription réservée aux hépato-gastro-entérologues. Le laboratoire devra fournir un rapport de synthèse trimestriel dans le cadre de l'ATUc.

La commission est invitée à se prononcer sur la demande d'utilisation d'Entivyo (vedolizumab) dans le cadre d'une ATU de cohorte dans le traitement de la rectocolite hémorragique et de la maladie de Crohn, en troisième ligne après échec des traitements conventionnels disponibles sur le marché.

Willy ROZENBAUM demande s'il doit être utilisé en association avec des corticoïdes.

Nathalie DUMARCET répond par la négative.

Martine TEBACHER ALT estime que l'articulation avec les traitements antérieurs ou concomitants n'est pas suffisamment précisée.

Willy ROZENBAUM remarque que certains praticiens pourraient être tentés d'utiliser ce médicament avec des corticoïdes.

Michel BIOUR estime qu'il est intéressant d'utiliser ces produits dans les cas de corticodépendance pour réduire l'impact des corticoïdes.

Nathalie DUMARCET propose de préciser que les corticoïdes ne sont pas systématiquement associés à ce traitement.

Martine TEBACHER ALT suggère de préciser que les patients traités par anti-TNF alpha ne doivent pas être traités.

Par ailleurs, elle s'enquiert des données disponibles pour le sujet âgé, pour lequel certaines données sont peut-être insuffisantes, et de la durée limite de traitement. S'il n'y a pas de données au sujet de la durée, elle suggère de le spécifier.

Nathalie DUMARCET indique que cette durée figure dans l'AMM. Une étude est actuellement en cours sur le long terme. La décision d'arrêter le traitement est complexe, comme pour les anti-TNF

Michel BIOUR s'étonne que l'indication concerne les deux maladies.

Albert TRINH-DUC propose de séparer les indications. Par ailleurs, il a été choisi de comparer vedolizumab à un placebo, alors qu'il aurait été possible de le comparer à un autre anti-TNF alpha déjà sur le marché. Seuls 50 % des patients de l'étude ont été traités par un anti-TNF alpha.

En outre, dans l'étude de maintien dans la maladie de Crohn, étant donné qu'il s'agit d'une étude ouverte, les patients non réactifs sortent de l'étude. Seuls des patients réactifs au produit sont conservés et répartis dans les trois bras. Or la réponse n'est pas négligeable avec le placebo, et aucune différence n'existe à la 52^{ème} semaine. Il semble que 60 % des patients ne soient plus réactifs à 52 semaines.

Michel BIOUR estime qu'il s'agirait d'une solution de rechange pour les patients présentant une réaction allergique aux 2 anti-TNF alpha existants ou qui leur sont devenus résistants. Il ne s'agit donc pas d'un traitement de 1^{ère} intention.

Willy ROZENBAUM souligne que l'AMM a été obtenue dans l'indication en 2^e intention. Par ailleurs, l'ATU de cohorte ne sera opérationnelle que pour quelques semaines, étant donné que l'EMA a donné un avis favorable pour l'AMM.

Cécile DELVAL précise que l'AMM concerne la deuxième intention, et l'ATU la troisième.

Willy ROZENBAUM note que vedolizumab est en concurrence directe avec le Rémicade. Selon lui, le Rémicade n'est pas prescrit en 1^{ère} intention dans les rectocolites et la maladie de Crohn. Les patients reçoivent tous des corticoïdes en première phase. Il ne lui semble donc pas opportun d'interdire les corticoïdes.

Claire GUY s'enquiert des mesures possibles pour minimiser le risque de LEMP.

Willy ROZENBAUM indique que l'évaluation thérapeutique est difficile à accomplir, en raison du déficit immunitaire. Il s'agit d'une contre-indication au traitement, ce qui ne devrait pas poser de problème. La situation est plus compliquée chez les patients greffés.

Sans corticoïdes, les taux de rémission sont inférieurs. Il est donc préférable d'utiliser le produit en association avec des corticoïdes.

Nathalie DUMARCET indique qu'il n'est pas précisé dans l'AMM qu'il faut utiliser le vedolizumab avec des corticoïdes, mais il n'y a pas non plus de contre-indication. Le prescripteur doit équilibrer le patient au mieux avec les traitements, au regard des critères biologiques et endoscopiques.

Willy ROZENBAUM souhaite savoir si le méthotrexate est utilisé hors indication de l'AMM dans ce cadre.

Cécile DELVAL le confirme.

Hélène POLLARD souhaite faire une remarque sur la notice d'information à donner au patient. Elle note que ce produit sera administré à l'hôpital. Le patient n'a donc pas à se préoccuper du mode de conservation du médicament qui figure sur la notice.

Françoise MANCEL rappelle qu'une notice d'information doit toujours accompagner le médicament, notamment pour informer les professionnels de santé.

Au sujet de l'information sur l'administration de vaccins vivants chez les patients immunodéprimés, Martine TEBACHER ALT pense qu'il faut préciser qu'il s'agit de vaccins vivants atténués pour être en phase avec les recommandations.

Willy ROZENBAUM demande si les membres de la commission souhaitent voter séparément sur les deux indications.

Albert TRINH-DUC souhaite séparer les deux indications.

La commission est favorable

- à l'unanimité, à l'utilisation de vedolizumab dans le cadre d'une ATU de cohorte dans le traitement des patients adultes présentant une rectocolite hémorragique active, modérée à sévère, ayant eu une réponse insuffisante ou une perte de réponse à un traitement conventionnel et par anti-TNF α (antagoniste du facteur de nécrose tumorale alpha) ou ayant été intolérants à ces traitements ;

Pour (12 voix) : Nicolas ALBIN, Gwenaëlle ALLAIN-VEYRAC, Michel BIOUR, Jean-Benoît CHENIQUE, Isabelle DEBRIX, Christophe DUGUET, Claire GUY, Hélène POLLARD, Willy ROZENBAUM, Martine TEBACHER-ALT, Stéphane TELLEZ, Albert TRINH-DUC

La commission est favorable

- par 10 voix pour et deux abstentions, à l'utilisation de vedolizumab dans le cadre d'une ATU de cohorte dans le traitement des patients adultes présentant une maladie de Crohn active modérée à sévère ayant eu une réponse insuffisante ou une perte de réponse à un traitement conventionnel et par anti-TNF α (antagoniste du facteur de nécrose tumorale alpha), ou ayant été intolérants à ces traitements.

Pour (10 voix) : Nicolas ALBIN, Gwenaëlle ALLAIN-VEYRAC, Michel BIOUR, Isabelle DEBRIX, Christophe DUGUET, Claire GUY, Hélène POLLARD, Willy ROZENBAUM, Martine TEBACHER-ALT, Stéphane TELLEZ. Abstentions (2 voix) : Albert TRINH-DUC, Jean-Benoît CHENIQUE.

IV Retour d'informations (pour info)

ATUc Alcover (gammahydroxybutyrate de sodium-GHB)

Un évaluateur de l'ANSM indique que le 20 mars la commission des stupéfiants et psychotropes a rendu un avis défavorable sur l'attribution de l'ATU de cohorte pour Alcover solide (GHB inscrit sur la liste des stupéfiants) compte tenu de l'insuffisance de données à l'appui de la demande s'agissant de l'efficacité et de la sécurité d'emploi de ce produit.

Deux indications étaient revendiquées par le laboratoire : syndrome de sevrage alcoolique aigu chez le sujet atteint d'un alcoolisme chronique et traitement à long terme de la dépendance alcoolique sous stricte surveillance médicale, en association avec une prise en charge non pharmacologique (psychothérapie et mesures de réinsertion sociale). La posologie proposée s'élève à 3,75 g/jour, elle peut être augmentée si nécessaire jusqu'à 6,75 g/jour en 3 prises.

Cette formulation du médicament est bioéquivalente à Alcover liquide, qui est déjà commercialisé en Italie depuis 1991 et en Autriche depuis 1999 dans les indications de sevrage et traitement de la dépendance à une posologie qui va de 50 mg à 100 mg/kg/jour.

Le laboratoire a présenté des données cliniques dans le syndrome de sevrage, mais pas d'étude de phases I ou II pour évaluer la posologie optimale. Une étude clinique et 3 publications d'études contrôlées, randomisées et en aveugle ont été présentées.

L'étude Gate 1, randomisée, double aveugle, qui visait à comparer Alcover à l'oxazépam, n'a pas montré de différence entre les 2 groupes. Cette étude ne comportait pas de bras placebo.

L'étude menée par Gallimberti, GHB *versus* placebo, a montré une différence significative en faveur du GHB mais chez un nombre faible de patients (23).

L'étude menée par Addolorato, en simple aveugle, sans bras placebo visait à comparer le GHB au diazépam, a montré une diminution du score évaluant le sevrage dans les deux groupes mais sans différence significative.

La quatrième étude comparait le GHB au clométhiazole, qui n'a plus d'AMM, a montré une diminution du score dans les deux groupes. L'étude ne comportait pas de bras placebo.

Seule la deuxième étude (Gallimberti) présente une méthodologie satisfaisante, cependant elle porte seulement sur 23 patients dont 11 patients sous GHB.

Le laboratoire a développé le produit dans le maintien de l'abstinence sans proposer d'études de phase I et II pour évaluer la posologie optimale.

Deux études de phase III avec des posologies différentes ont été présentées :

- l'étude de Gallimberti a montré une différence statistiquement significative, mais sur un nombre faible de patients (36 sous GHB) et une durée de trois mois.
- une seconde étude non publiée a été négative.

La firme a également fourni une méta-analyse (Leone – 2012) de 13 études, dont 6 dans le sevrage et 7 dans le maintien. Elle portait sur 648 patients dont 337 sous GHB. Les auteurs ont conclu à l'insuffisance des données pour différencier les effets du GHB à ceux du placebo dans les 2 indications.

Un évaluateur de l'ANSM indique que les données de sécurité de l'emploi étaient insuffisantes, car les doses utilisées dans les études étaient plus faibles que les doses revendiquées dans l'ATUc ou menées chez très peu de patients. Les événements indésirables les plus fréquents sont les vertiges, la somnolence et les nausées. Le potentiel d'abus et de dépendance du GHB est bien connu et renseigné dans la littérature. La littérature décrit également des symptômes de surdosage dès les doses de 8 à 10 grammes, ce qui suppose une marge thérapeutique étroite.

Florent PERIN-DUREAU ajoute que la commission des stupéfiants et psychotropes a estimé qu'en l'état actuel du développement, les données restent insuffisantes, et a encouragé la conduite d'essais cliniques.

RTU baclofène

Florent PERIN-DUREAU explique que depuis juillet 2013 le suivi et la remontée de l'information se poursuivent : données de pharmacovigilance en vie réelle, données de sécurité des essais cliniques en cours et le suivi de la bibliographie.

Depuis l'année dernière, la RTU a été accordée et les deux indications discutées ont été conservées. La contre-indication neurologique et psychiatrique a été maintenue. Il est en effet nécessaire que des essais cliniques soient menés chez les patients présentant des comorbidités neurologiques et psychiatriques.

La posologie maximale recommandée par la commission s'élevait à 100 mg. Au regard des données issues des cohortes et des essais cliniques, des questions de sécurité se posent sur les doses supérieures à 180 / 200 mg.

Il semble qu'il y ait une présomption de rapport bénéfice/risque favorable chez certains patients pour des doses atteignant 300 mg.

Les doses supérieures à 200 mg soulèvent cependant l'inquiétude, car les informations fournies par les essais cliniques sont insuffisantes (un essai clinique n'évalue que des doses inférieures à 180 mg et l'étude CAMTEA ne comporte que quelques patients traités par des doses allant au-delà de 200 mg). En conséquence, la RTU recommande de recourir à un avis collégial avant de prescrire une posologie supérieure à 180 mg.

Une analyse de dose-dépendance des effets indésirables a été effectuée. Elle montre que les effets indésirables apparaissent plutôt soit en début de traitement (introduction trop rapide), soit de manière décalée, comme l'efficacité.

Le portail de suivi a été mis en place pour s'adapter à ce que prévoit le décret, c'est-à-dire la mise en place d'un protocole de suivi, d'efficacité et de sécurité. Les modalités et la méthodologie de ce protocole restent à déterminer. Le dispositif évoluera avec les prochaines RTU. Le cahier des charges des firmes demande un enregistrement rapide : une à deux minutes pour l'enregistrement initial du médecin et du patient, et une minute maximum pour le suivi mensuel. Ces objectifs ont été *a priori* atteints.

Lors des prochaines commissions, il est prévu de réaliser :

- un retour sur le bilan formel des données de pharmacovigilance de 2013 (CRPV et CAP), les rapports sont en cours de finalisation ;
- un retour de l'avis de la CNIL sur le recueil et le traitement des données
- une présentation plus analytique des données d'enregistrement sur le portail des médecins et des patients, en faisant notamment la distinction entre les patients traités avant et après la mise en place de la RTU.

Albert TRINH-DUC s'enquiert de la position de l'Agence concernant les personnes âgées. La commission avait en effet émis des réserves sur ce sujet.

Florent PERIN-DUREAU indique qu'une réserve a été émise pour les personnes âgées (plus de 65 ans). A ce jour, la présomption du rapport bénéfice/risque du traitement chez les personnes âgées sans trop de comorbidités n'est pas favorable, au vu des données disponibles. Des essais cliniques sont nécessaires.

Albert TRINH-DUC demande s'il s'agira d'essais cliniques industriels ou institutionnels.

L'Agence est en charge de la régulation et de l'évaluation de dossiers qui lui sont soumis, mais n'est pas promoteur de recherche. L'Agence peut donner des avis scientifiques dans le cadre d'un accompagnement au développement. En revanche, l'Agence envoie des signaux forts en faveur de la mise en place d'essais. En l'absence de ces essais, il n'est en effet pas possible de prendre une décision.

Albert TRINH-DUC demande des détails sur l'utilisation du portail.

Florent PERIN-DUREAU précise que le médecin s'enregistre sur le portail et enregistre ensuite ses patients. C'est le schéma utilisé dans les études multicentriques qui a été adapté pour accueillir davantage de prescripteurs et de patients.

Claire GUY s'enquiert du rythme de présentation des données de sécurité par le laboratoire.

Florent PERIN-DUREAU répond que le protocole, disponible sur le site internet de l'Agence, prévoit un bilan semestriel, sachant que les données brutes de sécurité seront transmises mensuellement pour détecter rapidement un éventuel événement. Un rapport synthétique détaillé sera remis semestriellement.

Jean-Benoît CHENIQUE demande si la commission avait voté sur l'obligation de consultation psychiatrique dans le cadre de la RTU.

Florent PERIN-DUREAU rappelle qu'il s'agit d'une RTU et non d'une expérimentation, et d'un enregistrement des patients et non d'une inclusion.

En cas de doute sur une pathologie psychiatrique sous-jacente sans diagnostic clair, une consultation psychiatrique est recommandée pour s'assurer que le patient ne présente pas des troubles psychiatriques en sus de son alcoolisme.

Jean-Benoît CHENIQUE évoque l'avis collégial. Il rappelle que pour certains traitements liés à la maladie d'Alzheimer, pour une prescription supérieure à six mois, la HAS recommande que le neurologue ou le gériatre convoque une commission pluridisciplinaire.

Florent PERIN-DUREAU rappelle que le cadre est différent de celui d'une commission de remboursement. En prenant la décision de proposer une posologie allant jusqu'à 300 mg, il semblait important de signifier au prescripteur que s'il n'existe pas de bénéfice net au bout de plusieurs semaines à une dose de 180 mg, il convient d'en discuter avec des confrères. Il ne s'agit pas d'une définition légale, mais d'une mesure de bon sens.

Jean-Benoît CHENIQUE évoque l'article L133-4 du Code de la Sécurité sociale sur les indus qui stipule que, dans le cadre de la prescription hors RTU ou hors AMM, le médecin peut se voir redresser.

Florent PERIN-DUREAU le confirme et rappelle que la sécurité sociale ne peut être saisie sur la question du remboursement qu'en présence d'une RTU. Toutefois, AMM ou RTU n'impliquent pas automatiquement un remboursement. En l'absence de RTU, l'examen du remboursement hors AMM ne peut s'effectuer. La commission sera informée de la réponse officielle sur ce sujet.

Willy ROZENBAUM demande si les patients sont contraints de payer les médicaments délivrés sur ordonnance marquée « RTU ».

Florent PERIN-DUREAU explique que cela se produit depuis des années. Les médecins ne doivent pas noter « RTU » sur la prescription, ce n'est prévu ni dans la loi, ni dans le décret, mais « hors AMM » ainsi que prévu par les textes. À compter du 14 mars, le collège a trois mois pour examiner et prendre sa décision au sujet du remboursement.

Jean-Benoît CHENIQUE donne lecture d'un extrait d'un mail d'un correspondant qui indique que les médecins sont confrontés à des situations délicates pour le remboursement entre le hors AMM et le hors-RTU.

Florent PERIN-DUREAU affirme que l'Agence a conscience des contradictions potentielles. Il rappelle que le coût journalier d'un traitement avec baclofène est compris entre 30 centimes et 3 euros selon les posologies. Cette décision se situe dans une zone intermédiaire, il sera probablement nécessaire de modifier les textes.

Nicolas ALBIN rappelle que la RTU baclofène a été présentée pour information à la commission de la transparence le 2 avril. L'avis du collège devrait intervenir rapidement.

Par ailleurs, il souhaite savoir si les deux PHRC en cours sur le baclofène seraient de nature à entraîner une réévaluation.

Florent PERIN-DUREAU précise que le PHRC est une modalité de financement par le ministère, d'essais cliniques promus par des académiques. Deux essais cliniques sont effectivement en cours, dont l'un est à promotion industrielle et l'autre à promotion académique (AP-HP). Ces essais apporteront des résultats complémentaires intéressants. D'autres essais consacrés au baclofène sont en cours. Enfin, un essai clinique académique aux Pays-Bas est toujours en attente.

La séance est levée à 17 heures 21.