

Secrétariat des Commissions

**Commission évaluation initiale du  
rapport entre les bénéfices et les  
risques des produits de santé N° 5**

---

**Compte-rendu de la séance du 17 novembre 2016**

---

**PARTICIPANTS**

**Membres de la Commission :**

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

**Directeur général de l'ANSM ou son représentant :**

Elodie CHAPEL, Directrice de l'évaluation  
Jean-Claude GHISLAIN, Direction scientifique et de la stratégie européenne

**Secrétariat de la Commission :**

Marie-Lise MIGUERES  
Magali RODDE  
Corinne CHARDAVOINE  
Patricia ESTRELLA

## **Participants de l'ANSM :**

Sophie BARBOU DES COURIERES, Direction des médicaments en oncologie, hématologie, transplantation, néphrologie, des produits de thérapie cellulaire, tissus et produits sanguins labiles

Lotfi BOUDALI, Directeur adjoint des médicaments en oncologie, hématologie, transplantation, néphrologie, des produits de thérapie cellulaire, tissus et produits sanguins labiles

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

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

Catherine DEGUINES, Direction des médicaments en neurologie, psychiatrie, anesthésie, antalgie, ophtalmologie, stupéfiants, psychotropes et médicaments des addictions

Pierre DEMOLIS, Directeur adjoint Direction scientifique et de la stratégie européenne

Claire-Li DING, Direction des médicaments en oncologie, hématologie, transplantation, néphrologie, des produits de thérapie cellulaire, tissus et produits sanguins labiles

Augusto FERNANDEZ, Direction des médicaments en neurologie, psychiatrie, anesthésie, antalgie, ophtalmologie, stupéfiants, psychotropes et médicaments des addictions

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

Annie LORENCE, Direction de l'évaluation

Françoise MANCEL, Direction de l'évaluation

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

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

## Ordre du jour réalisé

1.	Approbation du compte rendu de la commission du 29 septembre 2016	4
2.	Point sur les déclarations publiques d'intérêt	4
3.	Retour d'informations des dossiers examinés par le CHMP lors des réunions de septembre et octobre 2016	4
4.	Recommandations temporaires d'utilisation (RTU)	5
4.1	RTU Novoseven® (eptacog alpha activé)	5
4.2	RTU MabThera® (rituximab)	10
5.	Autorisation temporaire d'utilisation de cohorte (ATUc)	13
5.1	ATUc Ledaga® (chlorméthine)	13
5.2	ATUc Pétinimid® (éthosuximide)	16
5.3	ATUc Kepnetic® (acide acéneuramique)	18
5.4	ATUc Avélumab	20
5.5	ATUc Ribociclib	24

*Le quorum est atteint avec 10 membres présents*

*Le président ouvre la séance à 10 heures 05.*

Marc BARDOU présente Mme Elodie CHAPEL qui a été nommée directrice de l'évaluation de l'ANSM.

### **1. Approbation du compte rendu de la commission du 29 septembre 2016**

*La Commission, après en avoir délibéré, approuve par 9 voix pour et une abstention, le compte-rendu de la séance de la Commission du 29 septembre 2016.*

*Pour : Nicolas ALBIN, Marie-Alix ALIX, Serge ANE, Marc BARDOU, Driss BERDAI, Michel BLOUR  
Raphaël FAVORY, Nathalie TELLIER, Albert TRINH-DUC  
Abstention : Hélène POLLARD.*

### **2. Point sur les déclarations publiques d'intérêt**

Aucun conflit d'intérêts n'est identifié sur les dossiers présentés ce jour.

### **3. Retour d'informations des dossiers examinés par le CHMP lors des réunions de septembre et octobre 2016**

*Pierre DEMOLIS rejoint la réunion à 10 heures 20. Il présente le retour d'information des dossiers examinés par le CHMP lors des réunions de septembre et octobre 2016.*

**Ocaliva® (acide obéticholique)** a reçu une opinion favorable du CHMP pour une indication dans le traitement des patients atteints de cirrhose biliaire primitive ou cholangite biliaire primitive (CBP) en association avec l'acide ursodésoxycholique (AUDC) chez les adultes présentant une réponse inadéquate à l'AUDC ou en monothérapie chez des patients intolérants à l'AUDC.

Il s'agit d'une AMM conditionnelle, dans l'attente des résultats de deux études à long terme déjà commencées, qui devraient être disponibles en 2023.

Marc BARDOU indique que la commission a rendu un avis favorable avec les mêmes réserves, lors de la séance de septembre 2016

**Trisenox® (trioxyde d'arsenic)** a reçu une opinion favorable du CHMP pour une extension d'indication dans le traitement en première ligne de la leucémie aiguë promyélocytaire. Trisenox® disposait d'une AMM centralisée depuis 14 ans dans le traitement de deuxième ligne de la leucémie aiguë promyélocytaire.

**Translarna® (ataluren)** a reçu une opinion favorable du CHMP pour le renouvellement de l'AMM conditionnelle du produit dans la prise en charge de certaines variantes de la maladie de Duchenne. L'essai confirmatoire demandé par l'EMA en 2014 dans le cadre de l'AMM conditionnelle a montré des tendances encourageantes même si le résultat est statistiquement non significatif dans la population faisant l'objet de l'indication.

Dans le cadre du renouvellement de cette AMM conditionnelle, le laboratoire doit mener un essai contrôlé contre placebo pendant 18 mois, suivi d'une période sous ataluren pour tous les patients avec observation prolongée et avec, comme critère de jugement, la pente de dégradation des paramètres de suivi de la performance musculaire. Les résultats de cette étude doivent être disponibles au premier trimestre 2021.

Driss BERDAI s'enquiert de la position des autorités hors Union européenne.

Pierre DEMOLIS indique que l'essai demandé au laboratoire est conçu de manière à satisfaire également les critères des autorités sanitaires américaines.

Marc BARDOU constate que l'analyse statistique varie en fonction des attentes qui pèsent sur un médicament, ce qui se comprend pour une telle pathologie.

Driss BERDAI annonce que le projet de *guideline* européenne sur les essais cliniques de première administration à l'homme a été publié la semaine précédente pour consultation publique pendant trois mois.

Pierre DEMOLIS précise que cette *guideline* exige désormais la prise en compte du mécanisme d'action du médicament et de sa pharmacologie (et plus uniquement de sa pharmacocinétique), des informations sur la dose n-1 (pas seulement n-2) et le non-dépassement des doses thérapeutiques dans les essais précoces. A l'issue de la consultation publique, un symposium devrait être organisé à l'EMA. Il est rassurant de constater que ce projet ressemble aux propositions émises par l'ANSM après l'analyse de l'accident de Rennes.

#### **4. Recommandations temporaires d'utilisation (RTU)**

##### **4.1 RTU Novoseven® (eptacog alpha activé)**

Un évaluateur de l'ANSM indique que Novoseven® active le facteur VII qui fait partie de la voie extrinsèque de la coagulation. En se liant au facteur tissulaire lors d'une lésion, le facteur VII permet de générer une petite quantité de facteur XA, qui le laisserait indépendant de la voie intrinsèque. La génération de facteur X ne serait alors plus liée aux facteurs VIII et IX. Le facteur VII fait donc partie de la catégorie des agents by-passants, comme le Feiba® (complexe prothrombinique activé).

Novoseven® est indiqué dans le traitement et dans la prévention des hémorragies survenant lors d'interventions chirurgicales ou de procédures invasives, chez les patients ayant une hémophilie congénitale avec inhibiteurs dirigés contre les facteurs de la coagulation VIII ou IX > 5BU ou chez des patients ayant une hémophilie congénitale chez lesquels une forte réponse anamnétique à l'administration de facteur VIII ou de facteur IX est prévisible.

L'hémophilie est une maladie héréditaire rare transmise par le chromosome X, qui se traduit par la survenue de saignements suite à un déficit total ou partiel d'un facteur de la coagulation (facteur VIII pour l'hémophilie A ; facteur IX pour l'hémophilie B). Au niveau clinique, la maladie se traduit par des saignements spontanés, qui peuvent entraîner des hémorragies cérébrales et invalidantes (arthropathie hémophilique, etc.). Les enfants, touchés dès leur plus jeune âge, peuvent être handicapés à vie.

Il existe deux types de prise en charge de l'hémophilie. La première est le traitement à la demande, qui consiste à apporter des concentrés de facteurs substitutifs lors d'un saignement. Ce traitement a montré ses limites sur la préservation de l'état articulaire. Depuis les années 90, l'administration des facteurs intervient avant que le patient ne saigne (traitement prophylactique). C'est désormais le traitement de référence, reconnu par la communauté internationale des hémophilologues.

Une complication redoutable du traitement est l'inhibiteur contre le facteur substitutif. L'incidence de cette complication s'élève à 30 % des patients hémophiles A sévères contre 3 % à 6 % des patients hémophiles B sévères. La survenue d'un inhibiteur complique la prise en charge, car il rend les thérapies substitutives standards inefficaces et augmente le risque de saignements incontrôlés. Pour l'éradiquer, la stratégie thérapeutique est l'Induction de Tolérance Immune (ITI), c'est-à-dire l'injection de doses importantes de facteurs afin de surpasser l'inhibiteur. Pour mettre en œuvre de l'ITI, l'inhibiteur doit être inférieur à 10 BU/ml, ce qui retarde la prise en charge de 3 à 6 mois. L'ITI dure en moyenne 1 à 2 ans.

Un patient avec un fort titre d'inhibiteurs ne peut pas revoir des concentrés de facteurs VIII ou IX et risque des saignements incontrôlables. La période pré-ITI est un passage critique et la prise en charge des saignements chez un patient hémophile avec inhibiteur est complexe. Ces patients sont traités par des agents by-passants (Feiba®, ou Novoseven®), selon les recommandations de grade 1A des *guidelines for immune tolerance induction in patients with haemophilia A and inhibitors Haemophilia qui datent de 2015*.

Chez ces patients, la prophylaxie avec inhibiteur par agent by-passant constitue un autre traitement possible, considéré comme optimal par certains.

La spécialité Feiba® dispose déjà de l'indication du traitement « *en prophylaxie pour prévenir ou réduire la fréquence des hémorragies chez les patients présentant des épisodes hémorragiques très fréquents et hémophiles A « forts répondeurs » ayant développé un inhibiteur dirigé contre le facteur VIII ou hémophiles B « forts répondeurs » ayant développé un inhibiteur dirigé contre le facteur IX, après échec par le facteur VIIa.* »

Dans certaines situations, Feiba® n'est pas adapté : traitement des patients hémophiles B avec inhibiteur, situations pour lesquelles la réponse anamnesticque doit être évitée, prise en charge des patients hémophiles B avec abord veineux difficile, prise en charge des patients hémophiles présentant une inefficacité, une intolérance au traitement ou qui ne souhaitent pas être traités par des facteurs plasmatiques.

Dans ces situations, Novoseven® peut être une alternative, du fait de ses différences. Novoseven® est un facteur recombinant, alors que Feiba® est une association de facteurs plasmatiques. Le premier contient du facteur VIIA activé, alors que Feiba® associe tous les facteurs vitamines K dépendants. La demi-vie de Novoseven® (2,5 heures) est plus courte que celle de Feiba® (non évaluable, car association de facteurs). Le mécanisme d'action et le volume d'injection diffèrent.

Depuis les années 2000, des patients hémophiles A (n=73) et B (n=8) avec inhibiteurs ont reçu un traitement par NovoSeven® en prophylaxie avant ou pendant une induction de tolérance immune (ITI) ou encore après un échec d'une ITI. Dans ces *cases reports*, l'âge (de 9 mois à 51 ans), le traitement (fonction de l'indication et de place de la prophylaxie par rapport au stade de l'ITI) et sa durée (de quelques mois à plusieurs années) étaient très hétérogènes. Les *cases reports* reflètent l'état de la pratique, mais le bénéfice et la tolérance de NovoSeven® nécessitent d'être évalués dans un essai clinique plus robuste.

L'étude de Konkle, multicentrique, randomisée, en double aveugle et prospective, ne montre pas de différence significative entre les deux doses. Elle a été menée avec le facteur VII selon deux régimes thérapeutiques, à savoir 90 et 270 µg/kg/j chez des patients hémophiles A ou B avec inhibiteurs ayant une fréquence de saignements élevée. Le critère principal d'efficacité était le nombre de saignements par mois selon les deux régimes en prophylaxie administrés pendant 3 mois, comparé au traitement à la demande en pré-prophylaxie. 22 patients ont été inclus, à raison de 11 dans chaque groupe. Une réduction de 45 % des saignements à la dose de 90 µg/kg/j et de 61 % à la dose de 270 µg/kg/j a été observée par rapport au traitement à la demande. En conclusion, le traitement prophylactique est actif et efficace pour réduire les saignements, mais l'étude ne montre pas de différence significative entre les deux bras de traitement.

L'étude Propact, rétrospective, observationnelle et internationale, a été menée chez des patients hémophiles A ou B avec inhibiteurs traités par Novoseven® en prophylaxie en situation de vie réelle. 14 pays, dont la France, étaient impliqués. L'objectif était d'évaluer le changement de la fréquence des épisodes hémorragiques avant/après prophylaxie. 86 patients ont été inclus (71 HA; 15 HB), dont 74 patients analysés selon une période pré-prophylactique. Sur ces 74 patients, 61 sont des enfants de moins de 12 ans, 7 sont des adolescents âgés de 12 à 18 ans et 18 sont des adultes. 22 % de ces patients sont en pré-ITI, 9 % en cours, 29 % en post-ITI et 31 % ne sont pas candidats à une ITI. Les doses individuelles médianes sont de 133 à 165 µg/kg entre 3 et 7 fois par semaine. Une réduction significative des saignements a été observée dans 46 % de la population totale et de 52 % dans la population avec une fréquence de saignements élevée. La tolérance a été jugée bonne sur les 40 976 jours d'exposition au Novoseven®. L'étude est intéressante, car elle se fonde sur des données de la vie réelle, mais elles sont rétrospectives.

Dans le cadre de la RTU, les conditions de prescription et de délivrance de Novoseven® en prophylaxie proposées sont les suivantes :

- traitement prophylactique chez l'hémophile A ou B ;
- avec inhibiteurs ;
- hors situations d'interventions chirurgicales et /ou procédures invasives ;
- en situation d'absence d'alternative thérapeutique ;
- 90 µg/kg/jour (posologie initiale recommandée), puis si nécessaire, adaptation de la posologie à la réponse clinique.

Les situations sans alternative thérapeutique sont celles pour lesquelles le Feiba® n'est pas le traitement adapté, à savoir :

- hémophilie B avec inhibiteur ;
- situations pour lesquelles la réponse anamnesticque doit être évitée ;
- hémophiles avec abord veineux difficile ;
- hémophile présentant une inefficacité clinique avec Feiba® ;
- patients désireux de n'être traités qu'avec des médicaments recombinants.

En conclusion, la commission est sollicitée pour donner son avis sur la RTU de Novoseven® dans l'indication du traitement prophylactique chez l'hémophile A ou B avec inhibiteurs hors situations d'interventions chirurgicales et/ou procédures invasives et lorsqu'il n'y a aucune alternative thérapeutique.

Marc BARDOU souligne qu'il est nécessaire de préciser les situations dans lesquelles les deux posologies proposées dans le cadre de la RTU, 90 µg/kg et 270 µg/kg, doivent être utilisées.

L'évaluateur de l'ANSM explique que le protocole a été rédigé pour une dose initiale de 90 µg/kg (posologie de l'AMM de Novoseven®) avec une adaptation au regard de la réévaluation clinique.

Albert TRINH-DUC demande sur quels critères se fonde la réévaluation clinique.

L'évaluateur de l'ANSM précise qu'un nombre d'épisodes de saignements élevé par rapport à ceux du patient avec un traitement à la demande peut conduire à augmenter la posologie.

Le traitement prophylactique visant à éviter les épisodes hémorragiques, Marc BARDOU s'interroge sur l'intérêt d'attendre la survenue d'un saignement pour prescrire la posologie *a priori* la plus efficace, au regard des données de l'essai clinique.

L'évaluateur de l'ANSM explique qu'il ne s'agit pas d'attendre, mais qu'une période de titration est nécessaire pour augmenter les doses. La dose minimale est la meilleure et une phase d'équilibrage est indispensable.

Albert TRINH-DUC s'enquiert des risques induits par un passage direct à la dose de 270 µg/kg.

L'évaluateur de l'ANSM explique qu'à ce jour, il n'est pas possible d'évaluer l'effet d'une administration à long terme de Novoseven® à des fortes doses, ce que permettrait la RTU. Le CHMP a rendu un avis négatif à la demande d'AMM, faute de données de tolérance suffisantes pour une utilisation de longue durée à haute dose.

Albert TRINH-DUC souligne que le devenir de l'inhibiteur est variable. S'il reste stable, les patients n'auront plus de facteur VIII et prendront du Novoseven® à vie.

L'évaluateur de l'ANSM répond que l'ITI pouvant échouer, le patient peut effectivement se retrouver sous agents by-passants à vie. Les cliniciens espèrent que ce ne sera pas le cas. A ce stade, la démonstration n'est pas très robuste.

Albert TRINH-DUC demande pour quelles raisons la fréquence de la posologie varie selon les situations et s'interroge sur les conseils de prescription à donner, le médicament étant disponible largement.

L'évaluateur de l'ANSM constate que les posologies des *cases reports* sont hétérogènes : elles varient de 100 µg/kg tous les 5 jours à 200 µg/kg toutes les 6 heures. *A priori*, ces patients sont suivis par un centre de traitement expert en hémophilie.

Nicolas ALBIN suppose que cette prescription spécialisée est encadrée et s'enquiert de l'avis des centres experts en hémophilie.

L'évaluateur de l'ANSM répond que la demande a été appuyée par COMETE (association de cliniciens des centres de traitement des hémophiles en France).

Marc BARDOU interroge la pertinence de la mention de deux critères dans l'indication de la RTU, à savoir les patients acceptant uniquement les produits recombinants et l'abord veineux, étant donné qu'ils sont complexes à évaluer.

L'évaluateur de l'ANSM explique que ces critères reflètent la réalité de terrain et expliquent l'intérêt de Novoseven® par rapport à Feiba®. Ils ne sont pas pour autant mentionnés dans la RTU, la mention de l'absence d'alternative thérapeutique suffit. Le protocole de suivi sera revu, car il est particulièrement long. L'objectif est de suivre la tolérance des patients administrés avec de hautes doses à long terme.

Albert TRINH-DUC s'enquiert du devenir du dossier au niveau européen.

Un évaluateur de l'ANSM indique que le laboratoire n'a pas déposé de demande d'extension d'indication.

Marc MARTIN croit savoir que le dossier manquait de données de tolérance à long terme.

L'évaluateur de l'ANSM précise que des données de tolérance à long terme étaient demandées pour délivrer une extension d'indication dans le traitement prophylactique. En 2009, elles étaient insuffisantes. Depuis, une étude rétrospective et d'autres actions ont été réalisées.

Un évaluateur de l'ANSM rappelle que le laboratoire n'est pas moteur dans le cadre de cette RTU. Par ailleurs, étant étranger, il n'en comprend pas bien le cadre. Son but n'est donc pas d'étayer une future demande d'AMM.

Albert TRINH-DUC demande si le parallèle avec le Feiba® apporte des réponses rassurantes. Il souhaite comprendre l'argumentation qui fonde des variations de posologie de cette ampleur.

L'évaluateur de l'ANSM souligne que Feiba® relève d'une procédure d'AMM nationale. Les données sur l'utilisation de ce produit sont rassurantes. Concernant les différences de posologie, l'hémostase est complexe pour ces pathologies. Certains patients avec inhibiteurs sous ITI continuent de saigner. Il est très difficile d'anticiper les relations de cause à effet et de raisonner en termes de médicament à marge thérapeutique.

Albert TRINH-DUC s'étonne des variations de discours sur le but des RTU. A priori, celle-ci n'apportera pas de données supplémentaires.

Un évaluateur de l'ANSM explique que la RTU permet d'obtenir des données de tolérance. Elle n'est pas destinée comme un essai clinique à évaluer le rapport bénéfice/risque.

Marc BARDOU demande si la période nécessaire à l'obtention de données de tolérance a été estimée au regard du nombre réduit de patients attendus.

Marc MARTIN estime que la RTU offre la possibilité d'obtenir des données de tolérance pour une administration à long terme et à doses élevées, même avec un faible nombre de patients.

Jacques JOURDAN demande s'il existe des données sur la stabilité des résultats chez les patients inclus dans les essais.

Un évaluateur de l'ANSM répond par la négative.

Jacques JOURDAN en déduit que le traitement risque d'être prolongé. L'inhibiteur risque de réapparaître si les facteurs extractifs sont réintroduits.

Albert TRINH-DUC explique que l'objectif est d'attendre que l'inhibiteur diminue pour faire l'ITI. Dans le cadre du suivi, l'inhibiteur devra donc être dosé régulièrement.

Jacques JOURDAN recommande de le préciser.

Driss BERDAI note que la RTU ne prévoit pas de relever les événements thrombotiques sous traitement. Ce risque n'est pas non plus mentionné dans la note remise au patient. Il faudrait préciser ces deux éléments pour renforcer le suivi.

L'évaluateur de l'ANSM répond que le protocole prévoit le suivi du risque thrombogène et les comorbidités du patient. Dans les *cases reports*, les durées de traitement sont hétérogènes, avec certains patients qui ont été suivis plusieurs années avec un traitement prophylactique par Novoseven®.

Hélène POLLARD recommande d'adapter la note d'information aux adolescents de 12 à 18 ans. Elle note que dans le cadre des essais académiques, les notes d'information aux patients sont soumises pour relecture aux associations. Elle regrette que les industriels n'en fassent pas de même.

Marc MARTIN indique relayer cette préoccupation au niveau européen.

*Les évaluateurs de l'ANSM et Marc Martin quittent la réunion à 11 heures 30 pour laisser la commission délibérer.*

Hélène POLLARD et Jacques JOURDAN recommandent de préciser dans le protocole que l'ANSM doit être informée en cas d'augmentation de dose.

Albert TRINH-DUC souligne que l'escalade de dose résulte des accidents hémorragiques, lesquels ne sont pas fréquents. Il s'interroge donc sur le bon niveau de suivi, compte tenu de la fréquence de ces événements.

Marc BARDOU estime utile de connaître les escalades posologiques et la durée de leur administration, bien que la RTU n'ait pas pour objectif de conclure sur le rapport bénéfice/risque du médicament. A ce stade, la fiche doit être complétée tous les trois mois.

Michel BIOUR demande si la prescription est encadrée et réservée aux spécialistes de l'hémophilie.

Jacques JOURDAN souligne que la population visée est constitué d'enfants et d'adolescents qui se déplacent et peuvent ne pas être à proximité d'un centre expert en hémophilie et être pris en charge par un service d'urgences.

Marc BARDOU explique que le traitement d'accidents hémorragiques relève de l'AMM. En l'occurrence, ce dossier porte sur le traitement prophylactique, ce qui exclut les situations d'urgence.

Driss BERDAI recommande de demander de l'information sur le risque thromboembolique dans la fiche de suivi.

Michel BIOUR indique que les hémophilologues ne notifient pas les accidents. Plus la fiche de suivi sera complexe, moins elle sera remplie. Il sera plus efficace de mener l'enquête *a posteriori* que de demander beaucoup d'information sur 15 patients.

Au regard des incertitudes sur la posologie initiale et la tolérance à long terme, Marc BARDOU estime nécessaire de mettre en place une surveillance des pratiques dans le cadre de cette RTU.

*La Commission, après en avoir délibéré, s'est exprimée à l'unanimité pour l'utilisation de la spécialité Novoseven® (eptacog alpha activé) dans le cadre d'une RTU dans le traitement prophylactique chez l'hémophile A ou B avec inhibiteur hors situations d'interventions chirurgicales et/ou procédures invasives et en l'absence d'alternative thérapeutique.*

*Pour : Nicolas ALBIN, Marie-Alix ALIX, Serge ANE, Marc BARDOU, Driss BERDAI, Michel BIOUR, Raphaël FAVORY, Jacques JOURDAN, Hélène POLLARD, Nathalie TELLIER, Albert TRINH-DUC*

## 4.2 RTU MabThera® (rituximab)

Un évaluateur de l'ANSM indique que l'utilisation hors-AMM du MabThera® dans le traitement du Purpura Thrombopénique Immunologique (PTI) a fait l'objet d'un Protocole Thérapeutique Temporaire (PTT) en avril 2008. Dans le cadre de la révision des PTT en 2013, le laboratoire a fourni des données actualisées à travers une revue de la littérature, qui confirme l'utilisation du rituximab dans la prise en charge du PTI. Les données les plus pertinentes sont extraites d'un registre prospectif d'une durée de cinq ans. L'indication revendiquée pour cette RTU est le traitement du Purpura Thrombopénique Immunologique (PTI) sévère, réfractaire aux autres traitements (par exemple corticoïdes, immunoglobulines).

Le PTI est une maladie bénigne qui peut cependant prendre deux formes sévères engageant le pronostic vital : forme aiguë (0 à 6 mois après le diagnostic) qui concerne principalement les enfants et la forme chronique (au-delà d'un an après le diagnostic).

Pour les PTI nouvellement diagnostiqués chez les patients ayant un taux de plaquettes bas associé à une symptomatologie clinique sévère avec syndrome hémorragique, le traitement proposé est composé de corticoïdes et/ou de perfusions d'immunoglobuline. Le traitement de référence a longtemps été la splénectomie : elle est proposée uniquement au-delà d'un an après le diagnostic, car on observe dans 30 % des cas des formes de rémissions spontanées. Chez l'enfant, elle est proposée au-delà de cinq ans. Pour les PTI persistants, l'utilisation hors AMM de médicaments, tels que le dapsons, le danazol est recommandée. Les agonistes de la TPO disposent de l'indication chez les patients splénectomisés ou pas. L'utilisation du rituximab est recommandée en deuxième ligne.

Les données du registre français prospectif Khellaf ont été publiées en 2014 dans le cadre d'une analyse intermédiaire après un suivi moyen de 24 mois. Sur 248 patients suivis, 97 % ont reçu le traitement de première ligne (stéroïdes pour 97 % des cas, immunoglobulines pour 71 % des cas) et 10 % seulement une splénectomie. Au terme des deux ans, 93 % des patients étaient encore suivis.

Le taux de réponse initial au rituximab est de 61 % et le délai de réponse, de deux mois. A deux ans, il chute à 39 %, mais le traitement reste intéressant, dans la mesure où il permet d'épargner un traitement par corticoïde de deux ans. Deux schémas posologiques ont été comparés, 1g toutes les deux semaines *versus* 375mg/m<sup>2</sup>/sem) avec des taux de réponse similaires.

Dans le profil de tolérance de ces 248 patients, 87 effets indésirables ont été déclarés, dont 66 possiblement reliés au rituximab. On retrouve principalement des cas d'intolérance aux perfusions de rituximab, rapportés chez 38 patients (15 %) dont 3 arrêt de traitement (1 %). 13 infections ont été relevées chez 7 patients (3 %). Il y a eu 13 décès, liés à l'histoire naturelle de la maladie. 3 étaient liés aux infections chez des patients âgés de 70, 73 et 74 ans.

Marc BARDOU demande si les patients infectés avaient eu une splénectomie.

L'évaluateur de l'ANSM répond qu'a priori, de manière générale, la splénectomie n'est pas proposée aux patients âgés à ce stade de la maladie. Elle vérifiera ce point.

L'étude soulève le risque du déficit immunitaire commun variable. Trois cas d'hypogammaglobulinémie profonde liée à l'utilisation du rituximab ont été constatés chez les patients présentant un PTI. Des risques d'infections sévères existent. L'incidence est faible (3/189), mais augmentée chez les patients ayant reçu de forte dose de dexaméthasone. Le taux d'immunoglobulines (IgG, IgM, IGA) doit donc être suivi à long terme annuellement. Chez l'enfant, la méta-analyse s'appuie sur 14 études hétérogènes.

Marc BARDOU souligne qu'il s'agit d'une méta-analyse de *cases reports* et non d'essais cliniques. Dans ce cadre, il s'interroge sur la définition de l'hétérogénéité.

L'évaluateur de l'ANSM répond que la qualité de la méthodologie de la méta-analyse est garantie par l'inclusion d'au moins cinq patients par étude, par le caractère multicentrique des études et par des objectifs clairement établis. Elle comprend notamment des études ouvertes et porte sur la population cible avec 312 PTI primaires, un taux de réponse moyen de 64,4 %, variable de 33 % à 100 % selon les études. Le taux de

réponse complète moyen est de 40,7 % et varie de 14 % à 67 %. Le schéma standard de 375 mg/m<sup>2</sup>/semaine (4 doses) se retrouve chez 66 % des patients et devrait être retenu dans le protocole.

Dans les 23 études, 108 effets indésirables ont été reportés et 91 (84.3 %) étaient légers à modérés, essentiellement des réactions allergiques modérées (prurit, urticaire, frissons et fièvre). Sont à noter 7 maladies sériques fièvre, rash, arthralgie et fatigue, 2 arrêts de traitement dû à une hypersensitivité immédiate, 4 infections possiblement reliées au rituximab (deux cas de varicelle, 1 cas de pneumonie, et 1 cas menaçant le pronostic vital : méningo-encéphalite entérovirale), 1 CVID et 1 patient ayant présenté des maux de tête avec changements de matière blanche sur l'IRM cérébrale (données très limitées). Aucun décès n'a été relevé.

Compte tenu des données présentées, il est demandé à la commission si elle est favorable à l'utilisation du MabThera® dans le cadre d'une RTU dans l'indication du traitement du Purpura Thrombopénique idiopathique (PTI) sévère, réfractaire aux autres traitements (par exemple corticoïdes, immunoglobulines).

Marc BARDOU rappelle que l'un des objectifs du traitement est d'éviter la splénectomie. Il demande combien de personnes ont dû y recourir malgré le traitement et s'il existe des données sur le taux de réponse par rapport aux événements hémorragiques.

L'évaluateur de l'ANSM répond que le registre donne essentiellement des informations sur le taux de réponse des plaquettes, les événements hémorragiques n'étaient pas répertoriés. Elle n'est pas en mesure de répondre à cette question.

Nicolas ALBIN souligne qu'il n'est pas certain que l'objectif soit d'éviter la splénectomie : celle-ci reste indiquée dans le traitement de certains patients. Il ajoute que depuis peu les agonistes TPO sont indiqués avant splénectomie. Par ailleurs, un essai français prospectif montre que l'utilisation du MabThera® s'accompagne d'un moindre recours à la splénectomie.

L'évaluateur de l'ANSM précise que la méthodologie suit les *guidelines* de l'*International working group* de 2009. Les taux de réponse concernent principalement le taux de plaquettes.

Marc BARDOU souligne que la moitié des patients font des accidents hémorragiques et peuvent avoir des taux de plaquettes bas sans saigner. De plus, il s'interroge sur le taux de plaquettes à atteindre chez les patients traités.

L'évaluateur de l'ANSM répond que le traitement doit faire doubler le taux de plaquettes et qu'il soit supérieur à 30 000.

Hélène POLLARD demande des précisions sur les réponses des patients avec sérologie positive sur le VHB.

Nicolas ALBIN répond que toute prescription de rituximab prévoit une sérologie VHB. En cas d'exposition au VHB, un traitement spécifique peut être proposé.

Marc BARDOU rappelle que le traitement immunosuppresseur est susceptible de réactiver le virus de l'hépatite B, même chez les patients qui semblent guéris. La question posée est donc celle d'un traitement prophylactique contre l'hépatite B.

Albert TRINH-DUC demande sur la base de quelles données cliniques le protocole temporaire d'utilisation (PTT) a été accordé en 2008.

L'évaluateur de l'ANSM répond qu'il se fondait sur les données de la littérature.

Un évaluateur de l'ANSM indique que ce PTT était conditionné par la mise en place du registre présenté à la Commission.

L'évaluateur de l'ANSM précise que sur les 18 études pédiatriques multicentriques, 14 d'entre elles définissent clairement leurs objectifs et 9 sur 18 sont prospectives.

Marc MARTIN confirme que ces études ne sont pas seulement des *cases reports*.

Marc BARDOU constate que les auteurs reconnaissent au contraire le besoin d'études mieux construites pour fonder l'évaluation. Celle-ci se fonde sur des *cases reports* qui, en tant que tels, ne présentent pas le niveau de preuve d'une méta-analyse menée à partir d'essais cliniques. Par ailleurs, le protocole de suivi de la RTU recommande un suivi du taux d'immunoglobulines, il demande si le dossier contient des indications sur l'adaptation de la posologie en fonction des taux d'immunoglobuline.

L'évaluateur de l'ANSM répond par la négative. Elle indique de le dosage pondéral des immunoglobulines Igg/Igm/Iga est réalisé avant le diagnostic, avec un suivi annuel.

Nicolas ALBIN précise que les cas d'hypo-gammaglobulinémie sont fréquents avec les anti CD20. C'est pour cette raison qu'on réalise des dosages. Et en cas d'infections itératives associées, la tendance est à administrer des veinoglobulines polyvalentes en injection mensuelle.

Marc BARDOU souhaite que l'intérêt et l'utilisation des paramètres à suivre chez un patient, dans le cadre de la RTU, soient précisés.

L'évaluateur de l'ANSM rappelle que l'adaptation du traitement relève du choix de l'investigateur.

Marc MARTIN souligne que le protocole peut être modifié pour indiquer d'éventuelles conduites à tenir.

Nicolas ALBIN suggère de citer la possibilité de donner des veinoglobulines et la vigilance requise face aux infections, sans aller jusqu'à définir la conduite à tenir. Le libellé proposé permet de faire appel aux autres possibilités thérapeutiques, si le patient est réfractaire aux corticoïdes et immunoglobulines, sans entrer dans les détails, pour que le prescripteur s'adapte au profil de son patient.

Marc BARDOU précise que le rôle de la commission n'est pas de définir une stratégie, mais de préciser la manière dont les résultats peuvent être exploités.

Nicolas ALBIN note que les agonistes TPO sont entrés récemment dans l'arsenal thérapeutique.

L'évaluateur de l'ANSM explique qu'ils répondent à une conséquence de la maladie. Ils sont donnés quand le taux de plaquettes diminue pour stimuler la moelle et remonter ce taux. Dès leur arrêt, l'effet cesse. Ils disposent d'une AMM, sans que la sécurité à long terme soit connue. Les experts hésitent donc à prescrire des agonistes TPO chez un sujet jeune.

*Les évaluateurs de l'ANSM et Marc MARTIN quittent la réunion pour laisser la commission délibérer.*

Hélène POLLARD constate que l'avis du GTOH du 4 novembre est favorable au traitement du PTI chez l'adulte, alors que l'avis de la commission est requis pour toute la population, enfants inclus.

Marc BARDOU soulève la question du schéma posologique. Il recommande de trancher en faveur du plus léger (2 fois 1 g/m<sup>2</sup> à deux semaines d'intervalle plutôt que 375 mg/m<sup>2</sup>/semaine pendant 4 semaines).

Nicolas ALBIN n'est pas en mesure de se prononcer en faveur d'un schéma posologique à privilégier.

Jacques JOURDAN suggère qu'il est préférable de laisser le choix aux praticiens en fonction de la disponibilité du patient et des équipes.

Marc BARDOU propose de constater que les deux schémas sont possibles, tout en recommandant le plus léger.

Driss BERDAI n'est pas certain que l'administration du traitement en deux ou quatre fois fasse une réelle différence.

Nicolas ALBIN demande s'il faut préciser l'exclusion de l'administration du MabThera® par voie sous-cutanée.

Marc BARDOU note que la RTU mentionne des perfusions. Sous réserve des remarques émises précédemment, il soumet ce dossier à l'avis de la commission.

*La Commission, après en avoir délibéré, s'est exprimée à l'unanimité pour l'utilisation de la spécialité MabThera® (rituximab), 10mg/ml solution à diluer pour perfusion, dans le cadre d'une RTU dans le traitement des patients adultes et enfants atteints de Purpura Thrombopénique Immunologique (PTI) sévère, réfractaire aux autres traitements (par exemple corticoïdes, immunoglobulines). La Commission recommande de privilégier le schéma posologique le moins contraignant pour les patients et de mentionner que le produit ne doit pas être administré par voie sous-cutanée.*

*Pour : Nicolas ALBIN, Marie-Alix ALIX, Serge ANE, Marc BARDOU, Driss BERDAI, Michel BLOUR, Raphaël FAVORY, Jacques JOURDAN, Hélène POLLARD, Nathalie TELLIER, Albert TRINH-DUC*

## **5. Autorisation temporaire d'utilisation de cohorte (ATUc)**

### **5.1 ATUc Ledaga® (chlorméthine)**

Un évaluateur de l'ANSM présente la demande d'ATU de cohorte pour Ledaga® (chlorméthine) 160 µg/g Gel dans le traitement, en monothérapie par voie topique, des patients adultes atteints de lymphome T cutané de type mycosis fongoïde (LTC-MF).

Le mycosis fongoïde est le lymphome T cutané le plus fréquent, il représente 50 % des lymphomes cutanés. Il reste une maladie rare, avec une incidence faible (200 à 600 patients par an en France). Le pronostic dépend du stade de la maladie au moment du diagnostic : la survie varie de 15 à 35 ans pour les stades précoces et 1 à 5 ans pour les stades avancés. Malgré un bon pronostic, le mycosis fongoïde a un impact négatif profond et sévère sur la qualité de vie des patients.

La prise en charge du mycosis fongoïde en France repose sur les :

- Traitements topiques : dermocorticoïdes, chlorméthine, carmustine, photothérapie PUVA/PUVB et rétinoïde aux stades précoces ;
- Traitements systémiques : interféron alpha, méthotrexate, bexarotène, (photo)chimiothérapie aux stades plus avancés (à partir de 1B).

Ledaga ® est un gel de chlorméthine concentrée à 0,02 %.

Pour rappel, entre 2005 et 2014, des ruptures de stock successives de spécialités contenant de la carmustine se sont produites : Caryolysine® puis Bicnu® et Mustargen®. En 2014, il n'existait donc plus de produit de spécialité dans cette indication.

En 2014, l'ANSM a donc demandé au laboratoire de mettre à disposition Valchlor dans le cadre d'une ATU nominative chez les patients atteints de lymphome T cutané aux stades précoces ayant déjà reçu un traitement à visée cutanée. Valchlor est importé des Etats-Unis et bénéficie d'une AMM depuis 2013 pour le traitement des stades précoces (IA et IB). Le dossier d'AMM soumis à l'EMA en avril 2015 est en cours d'évaluation.

L'évaluation clinique est basée sur une étude pivot de phase II multicentrique, randomisée en simple aveugle, contrôlée en parallèle versus un comparateur actif (chlorméthine en pommade à 0,02 %). L'essai a été mené chez des patients atteints de mycosis fongoïde en stade précoce (IA, IB et IIA), après un moins une ligne de traitement à visée cutanée. Le traitement est administré en monothérapie par voie topique une fois/jour pendant 12 mois. Le critère principal est le taux de réponse selon le score CAILS (score composite qui prend en compte la surface et la sévérité des lésions cutanées) :

- réponse complète : score CAILS confirmé à 0 ;
- réponse partielle : diminution d'au moins 50 % du score CAILS par rapport à sa valeur de base.

Il s'agit d'une étude de non-infériorité de Ledaga® *versus* le comparateur actif. Les résultats montrent que le taux de réponse globale du bras Ledaga® n'est pas inférieur au bras comparateur. La limite inférieure de l'intervalle de confiance du ratio est supérieure à 75 %. Les taux de réponse sont cohérents avec les taux observés dans la population ITT. En conséquence, la non-infériorité est démontrée et les taux de réponse sont similaires dans les stades IA (79,6 %) et IB-IIA (73,2 %). Enfin, l'amélioration pour les scores CAILS et SWAT est observée dès 4 semaines et se maintient avec la poursuite du traitement.

Les données de tolérance ne montrent pas de différence significative entre les deux bras. La plupart des événements indésirables sont considérés comme modérés ou légers. Les événements indésirables les plus fréquemment observés sont les dermatites, le prurit et les infections cutanées.

Les données de pharmacovigilance observées aux Etats-Unis dans le cadre de l'AMM du produit et en France dans le cadre de l'ATU nominative sont cohérentes par rapport au profil de tolérance établi dans l'étude pivot.

En conclusion, l'avis de la commission est sollicité pour l'utilisation de Ledaga® dans le traitement, en monothérapie par voie topique, des lymphomes T cutanés de type mycosis fongoïde (LTC-MF) chez les patients adultes.

Marc BARDOU demande des précisions sur le nombre de patients ayant arrêté le traitement (en per protocole et en ITT). Il semble qu'il y a d'avantage d'arrêt de traitement chez les patients traités par gel. En ce qui concerne l'efficacité, il s'interroge par ailleurs sur la supériorité de la réponse du gel sur la pommade (risque relatif de réponse supérieur de 30 % en faveur du gel).

L'évaluateur de l'ANSM indique que 21 patients ont arrêtés le traitement avec Ledaga® et 18 avec le comparateur, en raison de la survenue d'effets indésirables. Elle ajoute que le gel présente une meilleure biodisponibilité par rapport aux pommades, ce qui peut expliquer sa meilleure efficacité.

Françoise MANCEL souligne l'avancée que constitue ce produit face aux risques que présentent l'utilisation des préparations magistrales et hospitalières au domicile des patients.

Albert TRINH-DUC demande un point sur les alternatives existantes sur le marché.

Marc MARTIN indique que Caryolysyne est indisponible depuis 1997. Bicnu® a un profil de toxicité différent et n'est utilisé en cas d'impossibilité de recourir à la chlorméthine et hors AMM. L'approvisionnement de Mustargen® reste aléatoire.

Albert TRINH-DUC note une différence entre les libellés de l'indication pour l'AMM et l'ATU : la première, plus large, permet une utilisation à des stades plus évolués en association avec un traitement systémique, alors que le produit dans le cadre de l'ATUc est limité aux formes locales.

Un évaluateur de l'ANSM précise que l'AMM est valable pour le traitement des lymphomes T à tous les stades et en association avec des produits sous forme topiques ou systémiques. Dans le cadre de l'ATU nominative, le produit est réservé au traitement du lymphome T en phase précoce en monothérapie. L'indication demandée pour l'ATU de cohorte est en monothérapie topique à tous les stades de lymphome T.

Marc MARTIN explique qu'à la mise en place de l'ATU nominative protocolisée, les données disponibles portaient uniquement sur l'utilisation en monothérapie aux stades précoces. La réalité de l'utilisation du produit et les demandes ont conduit à délivrer des autorisations exceptionnelles pour les patients avec atteintes périphériques. L'AMM prévoit également de traiter les patients aux stades avancés.

Albert TRINH-DUC demande pourquoi l'intitulé de l'ATUc insiste sur la monothérapie topique.

Un évaluateur de l'ANSM l'attribue à l'absence de données sur l'association de chlorméthine avec d'autres produits topiques.

Albert TRINH-DUC demande si le score clinique d'évaluation du critère principal est similaire à celui qui a servi à évaluer le comparateur.

L'évaluateur de l'ANSM répond que le produit comparateur n'ayant pas encore l'AMM, elle ne dispose pas de données solides.

Albert TRINH-DUC s'étonne que l'essai utilise deux formes de produits différents (pommade et gel), cela peut en effet influencer l'efficacité du produit.

L'évaluateur de l'ANSM explique que l'essai a été mis en place en 2004-2005, alors que caryolysyne® n'était pas disponible. Pour l'essai présent, il existait deux possibilités : mener l'étude à partir d'un seul bras, s'appuyer sur des comparaisons historiques issues des études sur caryolysyne® et sur d'autres produits. Cette deuxième option a été retenue par l'EMA, dans le cadre d'un avis scientifique.

Marc BARDOU note que l'essai confirme la non-infériorité du produit, voire suggère une supériorité. Cette inquiétude est donc à relativiser.

Albert TRINH-DUC s'enquiert de la différence entre une ATU nominative et une ATU de cohorte protocolisées.

Un évaluateur de l'ANSM répond que les ATU nominatives avec protocole sont peu nombreuses en pratique pour des raisons de faisabilité. Généralement, lorsqu'un protocole peut être mis en place, le laboratoire demande une ATU de cohorte. Les protocoles d'utilisation thérapeutiques (PUT) d'ATU nominatives demandées par l'ANSM permettent de recueillir des données sur des produits dont la tolérance nécessite un suivi renforcé. Pour le recueil d'informations, tout dépend des données de suivi demandées par l'ANSM. Elle ajoute que l'inconvénient majeur de garder un produit en ATU nominative, même avec un protocole, dès lors qu'on sait qu'il va obtenir une AMM, est la période de transition post-ATU, alors que le produit n'est pas encore disponible. L'ATU de cohorte garantit la poursuite et la continuité du traitement pour tous les patients.

Albert TRINH-DUC demande si les résultats du protocole de l'ATU sont comparables avec ceux de l'essai, notamment pour les réponses partielles. Il souhaite savoir si ces données étaient utilisables pour l'évaluation.

L'évaluateur de l'ANSM indique que quatre rapports de synthèse ont été rendus depuis le début de l'ATU nominative, qui reprennent principalement les données de pharmacovigilance. Une réponse complète équivaut à l'absence de lésion et une réponse partielle, à moins de 50 % de lésions. En ce qui concerne l'efficacité, le score et le calcul ne sont pas suffisamment robustes pour étayer solidement l'évaluation, mais ils restent relativement cohérents. L'étude n'est pas un essai clinique.

*Les évaluateurs de l'ANSM et Marc MARTIN quittent la réunion pour laisser la commission délibérer.*

Jacques JOURDAN suggère de supprimer « chez l'adulte » dans l'intitulé, dans la mesure où cette maladie n'atteint que les adultes.

Albert TRINH-DUC estime que les termes « monothérapie par voie topique » manquent de clarté. Une monothérapie implique l'absence d'autres traitements et ne concernerait que les stades précoces.

Marc BARDOU reconnaît que cette précision dans le libellé laisse penser que le gel pourrait être utilisé autrement que par voie topique. Ce point mérite d'être clarifié.

*La Commission, après en avoir délibéré, s'est exprimée à l'unanimité pour la mise à disposition de Ledaga® (chlorméthine) 160 microgrammes/g, gel, dans le traitement des lymphomes T cutanés de type mycosis fongoïde (LTC-MF), sans association d'un autre médicament topique.*

*Pour : Nicolas ALBIN, Marie-Alix ALIX, Serge ANE, Marc BARDOU, Driss BERDAI, Michel BIOUR, Raphaël FAVORY, Jacques JOURDAN, Hélène POLLARD, Nathalie TELLIER, Albert TRINH-DUC.*

*La séance est suspendue de 12 heures 45 à 13 heures 50.*

## 5.2 ATUc Pétinimid® (éthosuximide)

Un évaluateur de l'ANSM présente la demande d'ATUc de Pétinimid® (éthosuximide).

L'éthosuximide est disponible en France sous forme de sirop (Zarontin® 250 mg/5 ml), il est indiqué chez l'adulte et l'enfant en monothérapie ou en association dans le traitement des épilepsies généralisées : absences, crises myocloniques et atoniques. La commercialisation de la forme capsule de Zarontin® a été interrompue en 2006 et l'AMM abrogée en 2015. Cet arrêt résulte d'une décision du laboratoire titulaire de l'AMM.

Pétinimid®, capsule molle, est disponible en France dans le cadre d'ATU nominatives pour la prise en charge des patients qui ne tolèrent pas le sirop en raison des effets indésirables gastro-intestinaux et du mauvais goût du produit. Il dispose d'une AMM dans plusieurs pays d'Europe.

L'indication de la demande d'ATUc de Pétinimid® concerne le traitement du syndrome épilepsie-absences (petit mal) à une dose similaire à celle du Zarontin® (dose initiale de 500 mg avec une augmentation progressive de 250 mg tous les 5 à 7 jours – dose habituelle de 1000 – 1500 mg/jour en 2 ou 3 prises). Le laboratoire s'engage à déposer une demande d'AMM au cours du 1<sup>er</sup> trimestre 2017.

L'éthosuximide est actuellement le traitement de première intention des absences (typiques et atypiques) de l'enfant et de l'adolescent. Ce traitement est préférable au valproate, surtout chez les filles, compte tenu du caractère tératogène du médicament. .

Les données d'efficacité sont principalement bibliographiques. La dernière étude date de 2010 (*Ethosuximide, Valproic acid, and Lamotrigine in Childhood Absence Epilepsy – Glauser T et al, NEJM*). Il s'agit d'une étude randomisée en double aveugle de 20 semaines menée chez 453 enfants âgés de 2,5 à 13 ans nouvellement diagnostiqués pour des absences épileptiques de l'enfance. On observe une réduction de la fréquence des crises de 53 % chez les patients traités par éthosuximide, de 58 % chez ceux traités par valproate et de 29 % chez ceux traités par Lamotrigine.

Parmi les autres données bibliographiques disponibles, il y a une mise à jour des traitements antiépileptiques comme traitement de première intention réalisée par la Ligue internationale de l'épilepsie en 2012, une revue Cochrane datant de 2005, un article de 2014 comparant les anciens et les nouveaux antiépileptiques dans la prise en charge de l'épilepsie-absence et une étude réalisée en 2015 à la suite de la réévaluation du rapport bénéfice/risque du valproate chez les femmes en âge de procréer. Ces études considèrent que l'éthosuximide et le valproate sont considérés comme les traitements de première intention de l'épilepsie-absence.

En ce qui concerne les données de sécurité, la fréquence actuelle des effets indésirables est actuellement difficile à déterminer compte tenu de l'ancienneté des études. Ils sont peu fréquents et principalement gastro-intestinaux ou présentent une fréquence indéterminée. Une surveillance de la fonction rénale et hépatique et de la formule sanguine des patients doit être mise en place, en cas de modification le traitement est arrêté.

En conclusion, l'avis de la commission est sollicité sur la mise en place d'une ATUc pour Pétinimid® (éthosuximide), capsule molle, dans le traitement des absences en association chez l'adulte et l'enfant de plus de 6 ans en cas d'intolérance à la solution buvable.

Marc BARDOU note que l'avis de la commission est sollicité sur une ATUc pour une forme galénique particulière sur la base des données d'efficacité de la molécule. Il souhaite savoir si la demande d'AMM qui va être déposée au début de l'année 2017 par le laboratoire s'appuiera uniquement sur des données de palatabilité ou également sur des données d'efficacité. Il souhaite des précisions sur le critère d'évaluation.

L'évaluateur de l'ANSM répond que la demande d'AMM s'appuiera probablement sur les mêmes données que pour l'ATUc. Il précise qu'un essai clinique, actuellement mené par un autre laboratoire, vise à comparer le sirop actuel avec une nouvelle formulation. Il confirme que le critère d'évaluation est la palatabilité du produit.

Hélène POLLARD demande si les doses des deux formes galéniques ont été comparées et comment les posologies seront ajustées. L'absorption du principe actif par le métabolisme diffère selon la forme du médicament.

L'évaluateur de l'ANSM répond que les posologies sont identiques sous forme de solution buvable ou en capsule. Il ne s'agit pas d'un médicament générique. Les patients qui seront traités par la capsule molle sont ceux à qui la solution buvable ne peut être prescrite pour des raisons d'intolérance.

L'évaluateur de l'ANSM indique qu'un enfant peut commencer son traitement par la solution buvable et passer à la solution solide lorsqu'il sera en mesure d'avaler les capsules molles.

L'évaluateur de l'ANSM le confirme et indique que le dossier ne contient pas d'étude de bio-équivalence entre la solution buvable et la capsule.

Jacques JOURDAN souligne que la posologie varie en fonction des résultats entre 500 mg et 2 grammes et est ajustable sous forme de sirop ou de capsule molle. Le conditionnement est ancien et contient 50 gélules : elle est peu adaptée aux enfants, étant donné que le traitement est prévu pour 30 jours.

L'évaluateur de l'ANSM rappelle que le médicament est déjà à la disposition des patients sous forme de capsule molle depuis une dizaine d'années dans le cadre des ATU nominatives.

Marc BARDOU s'interroge sur la pharmacocinétique des deux produits compte tenu de leurs galéniques différentes. Il semble néanmoins que les études portent principalement sur la palatabilité, pour les enfants.

Albert TRINH-DUC s'étonne du faible nombre d'ATU nominatives (250/an). Il a par ailleurs observé sur les forums que les mères de famille indiquent que l'observance du traitement est bien respectée en dépit du goût du produit. Or la demande d'ATU de cohorte correspond à un changement de forme du médicament motivé par ce problème de goût, sans données pharmacocinétiques supplémentaires et sans correspondre à la réalité du terrain. Il souhaite savoir si les demandes d'ATU nominatives concernent des enfants.

L'évaluateur de l'ANSM indique que parmi les 400 patients traités dans le cadre des ATU nominatives, on compte 50 patients adultes, le reste est constitué d'enfants et d'adolescents.

L'évaluateur de l'ANSM ajoute que la majorité des demandes d'ATU nominatives concernaient des adolescents traités depuis longtemps et qui traversaient une période de conflits avec leurs parents au détriment de l'observance de leur traitement. Le passage à la capsule molle améliorerait la compliance.

Michel BOUR suppose qu'il existe des données cinétiques sur cette molécule qui a une AMM ancienne. Il serait utile de pouvoir comparer la demi-vie, la Tmax et l'AUC des deux formes galéniques.

Catherine DEGUINES précise que ce produit n'étant pas un générique ni un médicament à marge thérapeutique étroite, la posologie est adaptée à chaque patient.

*Catherine Deguines, Françoise Mancel, Annie Lorence et l'évaluateur de l'ANSM quittent la réunion pour laisser la commission délibérer.*

Marc BARDOU considère que la nature non générique du produit ne justifie pas l'absence de données pharmacocinétiques. Cependant, l'utilisation des capsules molles n'est pas nouvelle.

Jean-Claude GHISLAIN souligne que la commission peut délivrer une autorisation conditionnée par la mise à disposition des données pharmacocinétiques et demande si l'intolérance à la solution buvable est évoquée dans l'intitulé de l'ATUc.

Albert TRINH-DUC souligne que cette intolérance explique la demande d'ATUc, il ne faut ainsi pas la retirer.

Marc BARDOU souligne la complexité de la notion d'intolérance.

Michel BIOUR recommande d'indiquer que le problème concerne l'observance du traitement chez l'enfant et l'adolescent et de préciser la forme galénique.

Hélène POLLARD suggère de ne pas limiter ce traitement à une mauvaise observance du traitement : un patient peut vouloir changer de formule en raison du goût de la solution buvable. Dans ce cas, la formule doit rester ouverte.

Raphaël FAVORY recommande de conserver la notion d'intolérance dans l'ATUc pour justifier la demande de données pharmacocinétiques supplémentaires au laboratoire par un cadre précis.

Marie-Alix ALIX suggère de prévoir un suivi particulier au moment du passage de la solution buvable à la capsule molle.

Marc BARDOU interroge la capacité de l'ANSM à proposer un tel schéma de suivi. Il est possible, en revanche, de préciser que le changement de formulation nécessite une réévaluation thérapeutique.

Michel BIOUR insiste sur la nécessité de vérifier les données pharmacocinétiques.

*La Commission, après en avoir délibéré, s'est exprimée pour la mise à disposition de Pétinimid® (éthosuximide), 250 mg capsule molle, dans le cadre d'une ATU de cohorte dans le traitement des absences, en monothérapie ou en association, chez l'adulte et l'enfant de plus de 6 ans, en cas de problème d'observance du traitement avec la solution buvable et sous réserve de la vérification des données pharmacocinétiques de cette forme galénique, par 10 voix pour et une abstention.*

*Pour : Nicolas ALBIN, Marie-Alix ALIX, Serge ANE, Marc BARDOU, Michel BIOUR, Raphaël FAVORY, Jacques JOURDAN, Hélène POLLARD, Nathalie TELLIER, Albert TRINH-DUC  
Abstention : Driss BERDAI*

### **5.3 ATUc Kepnetic® (acide acéneuramique)**

Un évaluateur de l'ANSM indique que le Kepnetic® est un médicament orphelin depuis le 11 janvier 2012, dont la demande d'AMM conditionnelle) centralisée est en cours d'évaluation au niveau européen.

L'indication revendiquée par Kepnetic® est le traitement des patients adultes atteints de myopathie GNE.

La myopathie GNE est une maladie autosomique récessive due à une mutation du gène GNE et débute chez l'adulte (20-30 ans). Elle est aussi appelée myopathie distale (MD) de Nonaka, myopathie héréditaire à inclusions de type 2 (IBM2). Elle a aussi été décrite et myopathie distale à vacuoles bordées (DMRV).

La prévalence de l'IBM2 dans la population juive d'origine perse est de 1 pour 500 habitants. Au Japon, la prévalence est estimée à 1 cas par million d'habitants. En France, environ 60 personnes seraient affectées par la maladie.

Le diagnostic clinique se caractérise par

- la faiblesse des muscles de la loge antérieure des jambes, des muscles pelvi-fémoraux secondairement atteints et des quadriceps longtemps épargnés ;
- une atteinte des membres supérieurs (épaules, extenseurs des poignets, mains) plus tardive ;
- des fléchisseurs du cou éventuellement déficitaires ;
- une musculature faciale, oculaire, pharyngée, respiratoire et cardiaque classiquement préservée.

La progression de la maladie est lente (10 à 20 ans). Le traitement se fait par prise en charge orthopédique (kinésithérapie – appareillage).

L'acide acéneuramique (acide N-acétylneuramique (Neu5AC ou NANA)) est une forme prédominante de l'acide sialique. Le monosaccharide endogène est présent dans les cellules des mammifères. Il joue un rôle probable dans la stabilisation de la membrane cellulaire musculaire.

Compte tenu de l'insuffisance de données d'efficacité et de tolérance à long-terme, l'ANSM et le CHMP considère actuellement que le rapport/bénéfice risque est négatif, avec des objections majeures du CHMP.

Raphaël FAVORY souligne l'existence d'une présomption de causalité sur l'effet dose : même s'il s'agit de petits effectifs, à 24 semaines, une différence significative apparaît avec la dose de 6 grammes par jour, qui n'existe pas à 3 grammes, et devient très significative à 48 semaines. Le risque est de conclure à tort à l'efficacité du traitement, mais la faible incidence de la maladie n'autorise pas nécessairement une étude mieux construite et il n'existe pas d'alternative thérapeutique.

L'évaluateur de l'ANSM indique que d'après les rapporteurs, l'effet observé dans le bras de 6 grammes par jour à 48 semaines pourrait être lié à l'intégration des patients placebo dans ce bras. Les résultats sont non significatifs malgré une étude bien menée. Les données d'un essai clinique de phase III en cours sont attendues pour évaluer le rapport bénéfice/risque de la molécule.

Catherine DEGUINES précise que le recrutement est terminé pour l'étude de phase III. L'étude de phase II est exploratoire, ce qui explique que de nombreux critères aient été retenus. Dans celle de phase III, ils en ont retenu un. Elle rappelle néanmoins qu'il s'agit d'une maladie orpheline.

Driss BERDAI demande les délais dans lesquels les résultats de l'étude de phase III seront disponibles.

L'évaluateur de l'ANSM répond qu'ils seront disponibles dans deux ans.

Driss BERDAI estime qu'au regard de la gravité de la maladie, il est préférable de ne pas exposer les patients à des molécules dont l'efficacité n'est pas prouvée. Cette étude reste exploratoire.

Marc BARDOU note une différence de résultats entre les patients qui ont reçu le placebo puis 3 grammes par jour et ceux qui ont reçu 6 grammes par jour pendant 48 semaines. Cette maladie est orpheline, il existe une présomption d'efficacité et le produit semble bien toléré.

L'évaluateur de l'ANSM rappelle que les données de tolérance sont disponibles sur 48 semaines pour 50 patients.

Marc BARDOU demande combien de patients sont inclus dans l'étude de phase III et quels traitements peuvent être proposés à des patients atteints d'une maladie orpheline. Ils ne peuvent être inclus dans un essai clinique et n'ont pas d'alternative thérapeutique. Dans ces conditions, l'ATUc se justifie, même s'il est délicat de suggérer ainsi un rapport bénéfice/risque positif face à l'avis négatif du CHMP.

Michel BIOUS souligne la lenteur de l'évolution de la maladie et demande si l'attente de deux ans crée un risque de perte de chances pour les patients.

Nicolas ALBIN insiste également sur l'absence d'alternative thérapeutique et demande la position de l'ANSM sur les demandes d'ATU nominatives.

Catherine DEGUINES explique que la demande d'ATUc vient du laboratoire. A ce jour, aucune demande d'ATU nominative n'a été faite à l'Agence. Le Dr Laure Gallay (Inserm – Lyon), expert externe, devait intervenir lors de cette séance. Elle est aux Etats-Unis et n'est pas joignable mais a transmis un rapport écrit dont lecture est faite à la Commission (*ce rapport comportant des informations confidentielles, il est occulté du compte-rendu publié*).

Albert TRINH-DUC interroge la pertinence des critères de jugement et demande si l'étude de phase III a retenu celui du dynamomètre ou de la distance de marche.

L'évaluateur de l'ANSM répond que le critère principal de l'essai de phase III est le test de la marche à 6 minutes.

Marc BARDOU demande quels arguments appuient la conclusion d'un rapport bénéfice/risque négatif.

Catherine DEGUINES explique que cette conclusion résulte de l'absence de démonstration de l'efficacité et de bénéfices.

Marc BARDOU s'interroge sur les conséquences d'un report de deux ans de la mise à disposition du produit et sur les espoirs de rattrapage des pertes de chances qu'un report pourrait entraîner.

Un évaluateur de l'ANSM indique qu'aucun prescripteur n'a demandé la mise à disposition précoce du produit. Les spécialistes ne jugent pas nécessaire d'en disposer dès à présent pour traiter leurs patients.

Nicolas ALBIN considère qu'il est complexe d'accepter une ATUc avec peu de données sans visibilité ultérieure sur la prise en charge.

Driss BERDAI partage cette position, d'autant plus qu'il s'agit d'une ATUc préalable à une AMM. L'absence de sollicitation des prescripteurs laisse supposer un rapport bénéfice/risque négatif.

L'évaluateur de l'ANSM indique que si une analyse intermédiaire apporte d'ici un an davantage de données sur l'efficacité de la molécule, le laboratoire pourra redéposer une demande d'ATUc.

Marc BARDOU suppose qu'aucune analyse intermédiaire n'est prévue en raison du faible nombre de patients.

Jacques JOURDAN indique qu'il n'y a pas d'éléments sur la perte de chance pour les patients.

*Catherine Deguines et les évaluateurs de l'ANSM quittent la réunion pour laisser la Commission délibérer.*

Marc BARDOU souligne que les pathologies orphelines, qui atteignent un faible nombre de patients, l'analyse des résultats peut varier en fonction des demandes.

Michel BIOUS ajoute que sur une petite série, il est plus intéressant d'analyser les résultats par patient que par moyenne.

*Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance disponibles, la Commission, après en avoir délibéré, s'est exprimée contre la mise à disposition de **Kepronic® (acide acéneuramique)**, 500 mg comprimé à libération prolongée, dans le cadre d'une ATU de cohorte dans le traitement des patients adultes atteints de myopathie GNE, par 6 voix contre, 4 abstentions et 1 voix pour.*

*Pour : Raphaël FAVORY*

*Contre : Nicolas ALBIN, Serge ANE, Driss BERDAI, Michel BIOUS, Jacques JOURDAN, Nathalie TELLIER*

*Abstention : Marie-Alix ALIX, Marc BARDOU, Hélène POLLARD, Albert TRINH-DUC*

#### 5.4 ATUc Avélumab

Vincent GAZIN présente la demande d'ATU de cohorte pour avélumab (MSB001 0718C) 20 mg/mL, solution à diluer pour perfusion. Il s'agit du troisième anticorps monoclonal humain de type IgG1 et d'un antagoniste du récepteur PD-L1 (Programmed Death Ligand-1).

Dans le cadre de l'ATU de cohorte, le laboratoire demande une indication dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome à cellules de Merkel (CCM) métastatique, dont la maladie a progressé après avoir reçu au moins une ligne de chimiothérapie antérieure. Il s'agit d'une maladie rare, l'effectif prévu est de 10 à 26 patients en France.

Une demande d'AMM est en cours d'instruction au niveau européen dans le traitement du carcinome de Merkel métastatique. Il n'y a pas, actuellement, d'AMM aux Etats-Unis ni d'essai clinique ouvert actuellement sur le traitement de 2<sup>ème</sup> ligne. A ce jour, 20 patients ont été traités par avélumab dans le cadre d'une ATUc.

Le carcinome à cellules de Merkel CCM est un cancer primitif de la peau dérivé de la lignée cellulaire neuroendocrine (cellules de Merkel). C'est un cancer très rare avec une fréquence estimée entre 0,1 et 0,4

pour 100 000 personnes. Le CCM survient généralement chez les sujets âgés (âge moyen au diagnostic 68-75 ans), 5 % des cas apparaissant avant 50 ans.

Le CCM se présente sous forme de papules dures, brillantes et indolores, de couleur rouge, rose ou violacée et de taille variable. Elles apparaissent de préférence sur des zones exposées au soleil (tête, cou et membres supérieurs). Le CCM s'étend rapidement localement et vers les ganglions lymphatiques locorégionaux, le foie, les poumons, les os et le cerveau.

La cause exacte est inconnue, mais une relation avec l'exposition au soleil et l'immunosuppression est suspectée. Le traitement comprend exérèse chirurgicale et curage ganglionnaire, radiothérapie et chimiothérapie en présence de métastases. Le décès survient en moyenne 3 ans après le diagnostic. Les malades qui n'ont pas de métastases ganglionnaires au moment du diagnostic ont cependant un meilleur pronostic.

Il n'y a actuellement pas de traitement standard. Des recommandations ont été proposées par la société française de dermatologie en 2011. Les deux protocoles habituellement utilisés reposent sur les associations carboplatine-étoposide ou cyclophosphamide-doxorubicine-vincristine.

Le laboratoire appuie sa demande sur une étude pivotale EMR 100070-003 de phase II, multicentrique, internationale, non comparative et ouverte évaluant la sécurité et l'efficacité de l'avélumab. Cette étude a été menée dans une population de 88 patients représentative de la pathologie. 64,8 % ont reçu 1 ligne de chimiothérapie et 30,7 % 2 lignes de chimiothérapie. La posologie était de 10mg/kg, voie IV toutes les 2 semaines. L'objectif principal était le taux de réponse objective (ORR) et les objectifs secondaires, la durée de réponse (DOR), la survie sans progression (PFS) et la survie globale (OS).

Le laboratoire a également effectué une étude observationnelle chez des patients métastatiques ayant reçu une première ligne de traitement et qui étaient immunocompétents (14 patients aux Etats-Unis et 29 en Europe). L'objectif était de fournir des données de référence comparatives. Une publication parue en 2016 apporte des données comparatives supplémentaires (Lyer J *et al.* « *response rates and durability of chemotherapy among 62 patients with metastatic Merkel cell carcinoma* » *Cancer Medicine*).

Dans l'étude Avélumab, dont l'objectif primaire était le taux de réponse. Il s'élève à 31,8 % en ITT et de 40,6 % en *per protocol* (exclusion des sujets ayant des lésions non mesurables ou n'ayant pas été évalués). Les éléments de comparaison indiquent un ORR de 23,3 % chez les patients recevant une chimiothérapie en 2<sup>e</sup> ligne, de 28,6 % aux Etats-Unis et de 10,3 % en Europe.

Sur la durée de la réponse, la borne inférieure actuelle de l'intervalle 95 % est de 8,3 mois et les éléments de comparaison indiquent une durée médiane obtenue avec les chimiothérapies de 3,3 mois.

Sur la sécurité, la cohorte totale inclut 1 452 patients traités par avélumab. Les effets indésirables sont principalement de la fatigue, des diarrhées et des nausées. Il existe des effets indésirables auto-immuns. Les effets indésirables graves (grades 3 et 4) les plus fréquemment rapportés étaient l'anémie, la lymphopénie, l'hypertension, l'entéocolite, des réactions à la perfusion, l'élévation des transaminases, la chondrocalcinose, la synovite et la néphrite tubulointerstitielle.

Dans l'étude 003, 6,2 % des patients ont eu un effet indésirable lié au traitement conduisant à la suspension du traitement. 2 sujets (2,3 %) ont eu un arrêt de traitement lié à l'augmentation des transaminases et à une effusion péricardique. Dans les autres études, une cause fréquente de suspension/arrêt est les réactions à la perfusion. Par ailleurs, 3 patients sont décédés par cause respiratoire, 2 ont présenté une hépatite auto-immune de grade 3 et 1 patient est décédé à la suite d'un adénocarcinome malin au niveau thoracique.

Ces résultats ont été présentés au Groupe de travail en oncologie et hématologie (GTOH) du 14 novembre 2016, qui a rendu un avis favorable à l'unanimité. L'avis de la Commission est demandé sur la mise à disposition dans le cadre d'une ATU de cohorte de l'avélumab dans l'indication du « traitement de patients adultes atteints d'un carcinome à cellules de Merkel (CCM) métastatique, dont la maladie a progressé après avoir reçu au moins une chimiothérapie antérieure. »

Driss BERDAI demande si dans l'essai de phase II, sur les 125 patients évalués pour participer à l'étude, 88 ont été randomisés, 37 patients ont ainsi été exclus. Il s'interroge sur l'impact de l'exclusion de patients sur la possibilité d'extrapoler les résultats de l'étude.

Alexandre MOREAU répond que les cohortes comportent un nombre faible de patients. Il est difficile, même si c'est le but, de démontrer une significativité statistique. Au regard des résultats préliminaires, le laboratoire a demandé une AMM conditionnelle. Si celle-ci est délivrée par l'EMA, elle sera suivie d'une étude qui reste à définir. Lors du développement d'avélumab, un autre laboratoire a publié des résultats dans la même indication, mais avec un autre produit, ce qui a suscité de nombreuses demandes de patients. L'hypothèse d'une efficacité des immunothérapies était posée dans ce domaine. Le laboratoire a souhaité accélérer sa demande d'AMM pour avélumab. L'étude de la demande d'ATUc par l'ANSM est intéressante, dans la mesure où de nombreux articles portent sur l'activité des inhibiteurs de cette classe dans ce type de pathologies et où une ATUc précédant une AMM faciliterait le traitement des patients.

Marc BARDOU demande s'il faut conclure si, au regard des taux de réponse, le produit est plus efficace qu'une chimiothérapie.

Alexandre MOREAU souligne que la réponse est complexe, car l'analyse est liée aux propriétés pharmacodynamiques du produit. Les patients répondent différemment à la chimiothérapie et aux immunothérapies. La première peut s'avérer plus efficace à court terme, mais présente une durée de réponse faible et une rechute rapide, alors que l'immunothérapie met plus de temps à démontrer un bénéfice.

Marc BARDOU indique que la médiane de survie globale n'est pas nécessairement le bon critère de jugement, car elle ne tient pas compte des patients qui tirent du traitement des bénéfices prolongés. Il demande s'il faut redéfinir ce critère avec les immunothérapies.

Alexandre MOREAU répond que le choix des critères de jugement tient compte des recommandations nationales et internationales. S'ils sont considérés comme inadaptés à de nouveaux types de traitement, il sera du devoir des autorités compétentes de les modifier. Dans cette pathologie, les patients ont déjà reçu une chimiothérapie et sont traités en 2<sup>ème</sup> ligne d'un cancer agressif avec une durée de survie courte. De ce point de vue, les conditions ne sont pas optimales pour une démonstration solide.

Nicolas ALBIN ajoute que la demande survient en 2<sup>e</sup> ligne et non après la chimiothérapie ce qui répond à la faiblesse de l'arsenal thérapeutique disponible pour cette maladie. Dans ce cadre, il est intéressant de pouvoir s'appuyer sur une ATUc pour avoir accès à une immunothérapie anti-PDL1. Enfin, il défend les critères de survie et considère que les études confirmatoires restent nécessaires. Cette étude préliminaire adresse un signal encourageant dans une pathologie rare.

Albert TRINH-DUC demande s'il existe un lien entre le taux de réponse avec le score RECIST 1 et la survie globale.

Nicolas ALBIN considère qu'on ne peut faire de lien.

Par rapport aux comparaisons historiques, Marc BARDOU souligne que la durée de réponse est supérieure, même si l'objectivité de la réponse ne l'est pas nécessairement.

Albert TRINH-DUC souligne que généralement, les comparaisons historiques sont favorables au nouveau produit. Observer le résultat inverse serait gênant. Il demande par ailleurs comment s'explique l'absence de différences entre un marqueur PDL1 positif ou négatif.

Vincent GAZIN explique que le laboratoire a testé différents seuils. L'efficacité tend à être supérieure chez les forts « expressers » par rapport aux faibles « expressers ». Cette légère différence pourrait avoir un sens ou dissimuler un autre mécanisme d'action. Malgré le mécanisme d'action affiché, les anti-PDL1 ou PD1 ont actuellement des indications larges pour cette raison, indépendantes du statut.

Marc BARDOU indique que dans les essais cliniques de passage en 1<sup>ère</sup> ligne d'un médicament utilisé dans la prise en charge du cancer du poumon métastatique, l'un avait un *cut off* du marquage PD1 positif et l'autre sans *cut off* négatif.

Alexandre MOREAU remarque que cet essai démontre les limites du *cut off* (dans ce cas 49 % vs 51 %). L'ANSM a été confrontée à des plans de développement très différents et il suffit d'une légère expression pour penser que le mécanisme est efficace. Il est difficile, dans ces conditions, de déterminer si les patients peuvent être considérés comme répondeur.

Nicolas ALBIN souligne qu'il y a récemment eu une avancée sur l'expression PD1 avec l'AMM du pembrolizumab dans le traitement du cancer du poumon avec un *cut off* à 1%. Par ailleurs, dans le mélanome, avec un niveau d'expression bas de PD1, il est recommandé de faire une bi-thérapie avec une immunothérapie PD1 et un anti-CTL4. On peut considérer que sur une petite population, la recherche de l'expression du PD1 n'est pas discriminante.

Marc BARDOU constate que tous les patients inclus dans l'ATUc ont bénéficié d'une ATUn, il existe donc une demande.

*Les évaluateurs de l'ANSM, Vincent Gazin et Alexandre Moreau quittent la réunion pour laisser la commission délibérer.*

Serge ANE suggère de préciser dans l'intitulé une des chimiothérapies de référence.

Marc BARDOU rappelle que le dossier évoque l'absence de traitement de référence.

Albert TRINH-DUC demande si ce traitement peut être conseillé en troisième ligne.

Marc BARDOU souligne que dans l'étude présentée, un tiers des patients ont déjà été traités en deux lignes.

Albert TRINH-DUC explique s'interroger sur l'intérêt de prescrire ce produit en 3<sup>ème</sup> ligne au regard du pronostic et des deux lignes de chimiothérapies déjà suivies.

Marc BARDOU constate que dans l'essai clinique, 4 % des patients seulement sont au-delà de la 2<sup>ème</sup> ligne. Mettre l'avélumab à disposition conduirait probablement à son utilisation en 2<sup>ème</sup> ligne.

Nicolas ALBIN confirme qu'avélumab est surtout utilisé en 2<sup>e</sup> ligne, il n'est pas favorable à restreindre l'utilisation du médicament en 3<sup>e</sup> ligne en l'absence d'alternative.

Jacques JOURDAN souligne la gravité, la rareté, la résistance aux chimiothérapies et la rapidité d'évolution de la maladie.

Albert TRINH-DUC répond que la chimiothérapie n'est pas d'efficacité immédiate en raison de son mécanisme. Au regard du pronostic, il n'est pas nécessairement légitime de laisser espérer un bénéfice au patient sans en être certain, avec une efficacité retardée, alors qu'il a déjà supporté deux lignes de chimiothérapies.

Nicolas ALBIN souligne que c'est raisonnable pour des patients en bon état général, 100 % des patients avaient un ECOG à 0 et 1, comme pour les autres médicaments anti-PD1. Il suggère de le préciser dans l'intitulé de l'ATUc.

Albert TRINH-DUC objecte que les patients métastatiques sont généralement très fatigués.

Driss BERDAI constate que la comparaison des analyses en sous-groupes et des résultats des patients ayant reçu au moins deux lignes de traitement fait apparaître un effet significatif.

A l'issue de ces échanges, Marc BARDOU soumet l'ATUc à l'avis de la commission sous réserve de modifier la formulation en précisant « chez des patients en bon état général avec un score 0 ou 1 ».

*La Commission, après en avoir délibéré, s'est exprimée à l'unanimité pour la mise à disposition d'avélumab 200 mg/ml solution pour perfusion, dans le cadre d'une ATU de cohorte dans le traitement des patients adultes ayant un bon état général (score ECOG 0 ou 1) atteints d'un carcinome à cellules de Merkel (CCM) métastatique, dont la maladie a progressé après avoir reçu au moins une chimiothérapie antérieure.*

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

## 5.5 ATUc Ribociclib

Vincent GAZIN présente la demande d'ATUc pour ribociclib, 200mg comprimé pelliculé.

Le ribociclib (LEE011) est un inhibiteur chimique des cyclines kinases dépendantes 4 et 6. L'inhibition des complexe CDK4/cycline-D1 et CDK6/cycline-D3 permet la phosphorylation de la protéine Rb et l'inhibition de la liaison Rb au facteur de transcription E2F responsable de la prolifération cellulaire et l'arrêt du cycle cellulaire en G1.

L'indication revendiquée pour cette ATUc est l'utilisation du ribociclib, en association avec le létrozole, dans le traitement initial à base d'hormonothérapie chez les femmes ménopausées ayant un cancer du sein au stade avancé ou métastatique, avec récepteurs hormonaux (RH) positifs et récepteurs du facteur de croissance épidermique humain-2 (HER2) négatifs et ne pouvant être incluses dans un essai clinique. L'effectif prévu est estimée à 1 000 patientes par an en France.

Une demande d'AMM centralisée est en cours d'évaluation au niveau européen dans la même indication. A ce jour, ribociclib ne dispose pas d'AMM à l'étranger et l'ANSM n'a pas reçu de demande d'ATUn.

Le cancer du sein RH+/HER2- avancé chez la femme ménopausée est actuellement traité en 1<sup>ère</sup> ligne avec des inhibiteurs d'aromatase IA (anastrozole, létrozole) et en 2<sup>ème</sup> ligne avec le fulvestrant, l'exemestane (après anti-oestrogènes), le mégestrol, l'évérolimus plus l'exemestane (après IA) et la chimiothérapie en cas de progression agressive ou d'hormono-résistance. Le ribociclib est proposé en première ligne en association avec les inhibiteurs d'aromatase IA.

Pour rappel, la Commission avait accordé une ATU de cohorte au palbociclib en 2<sup>e</sup> ligne de traitement et en association avec le fulvestrant. L'AMM a été octroyée à palbociclib en novembre 2016 dans le traitement en 1<sup>ère</sup> ligne avec le létrozole et en 2<sup>e</sup> ligne avec le fulvestrant.

Pour ribociclib, le laboratoire appuie sa demande sur l'essai MONALEESA 2, qui est une étude de phase III, multicentrique, internationale, en double aveugle, randomisée 1:1 et contrôlée *versus* placebo, évaluant l'efficacité et la sécurité de l'association létrozole +/- ribociclib. 668 patientes ménopausées atteintes d'un cancer du sein localement avancé ou métastatique RH+/HER2- n'ayant reçu aucun traitement pour leur maladie métastatique ont été incluses dans l'étude. Le critère d'évaluation principal est la survie sans progression et les critères d'évaluations secondaires sont la survie globale, le taux de réponse objective et le taux de bénéfice clinique.

La PFS médiane pour le placebo est de 14,7 mois. Pour le ribociclib, seule la borne inférieure de la PFS a pu être déterminée à ce stade (19,3 mois), soit une différence d'au minimum 2 mois. A 18 mois, les deux courbes présentent une différence de 40 %. L'étude prévoyait une analyse intermédiaire et le critère primaire a été atteint. Un comité indépendant a décidé d'arrêter l'étude, il n'y a néanmoins pas eu de cross-over, les femmes traitées par placebo n'ont ainsi pas reçu le ribociclib/placebo, considérant que les patientes pouvaient tirer un bénéfice du létrozole en monothérapie.

En termes de survie globale, les données sont immatures (43 décès sur 400 attendus, soit un taux de maturité de 10 %). Le taux de réponse objective est de 47,5 % dans l'association des produits, contre 27,5 % dans le bras monothérapie, soit un résultat significatif statistiquement. Le taux de bénéfice clinique atteint 79,6 % pour l'association contre 72,8 % dans le bras létrozole seul.

Concernant les données de sécurité, le ribociclib présente le profil d'une substance de type cytotoxique : les effets indésirables les plus fréquents sont la neutropénie (60,8 %), les nausées, l'asthénie, les diarrhées, l'alopecie, les vomissements, les arthralgies et la constipation. Les fréquences étaient très inférieures dans le bras placebo et les événements sont pour la majorité d'entre eux reliés au traitement. Plus de 80 % des événements indésirables apparus sous ribociclib + létrozole sont au moins de stade 3. Les interruptions de traitement, définitives ou temporaires, et les réductions de dose sont supérieures dans le bras ribociclib +

létrazole. 6,9 % de décès se sont produits dans le bras ribociclib, contre 5,8 % dans celui avec placebo, liés à la maladie. Dans le bras expérimental, on note 1 arrêt cardiaque, 2 morts subites, 1 insuffisance hépatique et 1 insuffisance respiratoire aiguë. Au niveau de la cardiotoxicité, 11 patients dans le bras ribociclib + létrozole contre 1 patient dans le bras placebo affichent un QTcF supérieur à 480 msec.

En résumé, le produit n'est pas disponible dans le cadre d'essais cliniques. A ce jour, aucune demande d'ATU nominative n'a été reçue par l'ANSM et une demande d'AMM a été déposée à l'EMA en septembre 2016. L'alternative est la monothérapie, létrozole seul, et la mise à disposition prochaine de palbociclib (février 2017).

Sur le rapport bénéfice/risque, le critère d'analyse intermédiaire est atteint. La PFS médiane est de 14,7 mois pour le létrozole et non estimable pour l'association de produits. Il n'y a pas de cross-over du groupe contrôle (létrozole monothérapie) vers l'association létrozole + ribociclib. Les données de survie sont immatures et le profil de sécurité est de type cytotoxique.

Le 4 novembre 2016, le GTOH a rendu un avis défavorable à l'unanimité dans l'indication revendiquée en raison principalement de l'existence d'un traitement ayant déjà fait la preuve de son efficacité, létrozole seul, et que l'association augmente la toxicité.

Marc BARDOU s'étonne de l'avis défavorable du GTOH, alors que le critère de jugement principal est atteint dans l'essai clinique.

Nicolas ALBIN l'explique par une raison réglementaire car il existe une alternative thérapeutique. De plus, l'accès à ce nouveau type de molécule est imminent avec l'arrivée du palbociclib.

Marc BARDOU constate que les réponses complètes sont moins positives que le bénéfice en terme de réponses complètes est moins clair que pour les réponses partielles. L'essai ayant été interrompu, les données de *cross over* ne seront jamais disponibles. En termes de survie globale, il n'existe pas de signe positif.

Un évaluateur de l'ANSM précise qu'il y aura des données de survie globale, il s'agit là des résultats de l'analyse intermédiaire. Les résultats sont incomplets : un effet est constaté, sans pouvoir préciser la durée de l'allongement de la PFS. La valeur de la PFS avec le ribociclib n'est pas considérablement augmentée à ce stade (2 à 3 mois).

Marc BARDOU souligne que si les patients rentrent dans une prise en charge standard, la survie globale du traitement n'est ainsi plus disponible.

Vincent GAZIN souligne que ces données incomplètes justifient l'analyse intermédiaire. Il reste à déterminer le rapport bénéfice/risque dans le cadre d'une AMM. Dans le cadre d'une ATUc, il faut en outre répondre à un besoin médical non couvert.

Au regard des données présentées ce jour, Marc BARDOU n'est pas convaincu que le rapport bénéfice/risque soit positif. Il rappelle que les données de survie sont défavorables, le produit allonge le QT et que 4 décès sont potentiellement liés au produit.

Vincent GAZIN indique que le QT fait partie d'une alerte propre à cette classe thérapeutique. Palbociclib a également fait l'objet de plusieurs investigations à cet égard.

Nicolas ALBIN partage la position de Marc BARDOU et attend les résultats de l'étude intermédiaire. Il confirme que la toxicité n'est en effet pas anodine. Il signale par ailleurs la délivrance d'une AMM pour le palbociclib chez les femmes non ménopausées sur la base d'un faible nombre de données, ce qui lui paraît inquiétant.

Albert TRINH-DUC s'étonne de la précision de la date de mise à disposition du palbociclib (22 février 2017).

Un évaluateur de l'ANSM explique que l'AMM a été donnée il y a quelques semaines, l'ATU sera donc terminée d'ici là. Elle devrait donc être mise à disposition courant février 2017.

Albert TRINH-DUC en déduit qu'il existe une ATUc palbociclib dans cette indication.

L'évaluateur de l'ANSM le confirme, mais en 2<sup>ème</sup> ligne.

Vincent GAZIN ajoute que la date prévisionnelle de mise à disposition est demandée au laboratoire pour déterminer les ATUc.

Marc BARDOU souligne qu'en attendant de connaître ce dernier, le produit est utilisable uniquement dans l'indication de l'ATUc. Il note par ailleurs l'absence de demandes d'ATU nominative pour le ribociclib.

*Les évaluateurs de l'ANSM et Vincent Gazin quittent la réunion pour laisser la commission délibérer.*

Albert TRINH-DUC souligne que l'arrêt de l'essai relève de la responsabilité du promoteur, mais bloque toute possibilité de données supplémentaires. Il s'interroge sur le message adressé à l'extérieur sur une étude *a priori* bien menée et dont l'efficacité semblait suffisante pour interrompre le recrutement. Le GTOH considère que le médicament n'est pas utile dans l'immédiat, mais la commission accorde parfois des ATUc pour des efficacités inférieures avec des tolérances égales.

Jean-Claude GHISLAIN suggère de reprendre les motifs de l'avis, à savoir la couverture du besoin médical.

Marc BARDOU ajoute que l'alternative thérapeutique n'est pas encore disponible.

Nicolas ALBIN souligne que l'obstacle principal à l'ATUc réside dans l'existence d'alternatives. La commission a dérogé une seule fois à cette règle au regard de l'efficacité d'un produit. Si l'arrêt de l'étude n'a pas d'impact sur l'AMM, il pénalise en revanche la valorisation du produit.

*La Commission, après en avoir délibéré, s'est exprimée à l'unanimité contre la mise à disposition du ribociclib, 200 mg comprimés pelliculés, dans le cadre d'une ATU de cohorte en association avec le létrozole dans le traitement initial à base d'hormonothérapie chez les femmes ménopausées ayant un cancer du sein au stade avancé ou métastatique, avec récepteurs hormonaux (RH) positifs et récepteurs du facteur de croissance épidermique humain-2 (HER2) négatifs et ne pouvant être incluses dans un essai clinique.*

Contre :

*Nicolas ALBIN, Marie-Alix ALIX, Serge ANE, Marc BARDOU, Driss BERDAI, Michel BIOUS, Raphaël FAVORY, Jacques JOURDAN, Hélène POLLARD, Nathalie TELLIER, Albert TRINH-DUC.*

*En l'absence de questions diverses, le Président clôt la séance à 15 heures 55.*

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

Marc BARDOU