

Secrétariat des Commissions

**Commission évaluation initiale du
rapport entre les bénéfiques et les
risques des produits de santé N°18**

Compte-rendu de la séance du 9 juillet 2015

Membres de la Commission :

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

Excusés :

Isabelle DEBRIX
Pierre-Yves HATRON
Hélène POLLARD

Directeur général de l'ANSM ou son représentant :

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

Secrétariat de la Commission :

Marie-Lise MIGUERES
Magali RODDE
Corinne CHARDAVOINE
Patricia ESTRELLA

Participants de l'ANSM :

Francisco ABT-JIJON, Direction des médicaments en cardiologie, endocrinologie, gynécologie, urologie
Lotfi BOUDALI, Direction des médicaments en cardiologie, endocrinologie, gynécologie et urologie
Catherine DEGUINES, Direction des médicaments en neurologie, psychiatrie, antalgie, antalgie, rhumatologie, pneumologie, ORL, ophtalmologie, stupéfiants
Céline DRUET, Directrice adjointe Direction des médicaments en cardiologie, endocrinologie, gynécologie, urologie
Gwenaëlle EVEN, Direction des médicaments en cardiologie, endocrinologie, gynécologie, urologie
Vincent GAZIN, Direction des médicaments en oncologie, hématologie, immunologie et néphrologie
Aude LE MONNIER, Direction des médicaments en cardiologie, endocrinologie, gynécologie, urologie
Annie LORENCE, Direction de l'évaluation
Françoise MANCEL, Direction de l'évaluation
Delphine PALLOT, Direction des médicaments en cardiologie, endocrinologie, gynécologie, urologie

Nathalie RICHARD, directrice adjointe des médicaments en neurologie, psychiatrie, antalgie, antalgie, rhumatologie, pneumologie, ORL, ophtalmologie, stupéfiants
Cécile ROSELMAC, Direction des médicaments en oncologie, hématologie, immunologie et néphrologie
Dahlia SACCAL-DIAB, Direction des médicaments en cardiologie, endocrinologie, gynécologie, urologie
Camille THOMASSIN, Direction des médicaments en cardiologie, endocrinologie, gynécologie, urologie
Isabelle YOLDJIAN, Direction des médicaments en cardiologie, endocrinologie, gynécologie, urologie

Prestataires :

Lisa BLIN, Films de l'Arche
Manon DESCAMPS, Films de l'Arche
Marion MADRIAS, rédacteur société Ubiquis

Autres participants invités :

Christophe DECOENE
Henri MARRET
Docteur LAGARCE (en audioconférence)

Ordre du jour réalisé

1. APPROBATION DU COMPTE-RENDU DE LA COMMISSION DU 28 MAI 2015.....	4
2. RETOUR D'INFORMATION DES DOSSIERS EXAMINES PAR LE CHMP LORS DE LA REUNION DE JUIN 2015 .	4
3. DOSSIERS THEMATIQUES.....	6
3.1 Demandes d'Autorisations temporaires d'utilisation de cohorte (ATUc)	6
3.1.1 AZD9291	6
3.1.2 Praxbind (idarucizumab)	11
4. RECOMMANDATIONS TEMPORAIRES D'UTILISATION DE MEDICAMENTS (RTU).....	16
4.1. Point sur la RTU baclofène	16
4.2. Méthotrexate (grossesse extra-utérine)	17

Le quorum est atteint avec 9 membres présents

Le Président ouvre la séance à 13 heures 10.

1. Approbation du compte-rendu de la commission du 28 mai 2015

Le compte-rendu de la commission du 28 mai 2015 est adopté à l'unanimité des 9 votants présents.

Pour : Nicolas ALBIN, Gwenaëlle ALLAIN-VEYRAC, Michel BIOUR, Jean-Benoît CHENIQUE, Christophe DUGUET, Christian FLAISSIER, Willy ROZENBAUM, Stéphane TELLEZ, Albert TRINH-DUC.

2. Retour d'information des dossiers examinés par le CHMP lors de la réunion de juin 2015

Cécile DELVAL indique que 6 avis favorables ont été rendus lors du CHMP de juin, dont deux concernent des thérapies enzymatiques pour le traitement de maladies rares, et 1 avis défavorable.

Kanuma® (sébélipase alpha) est indiqué dans le traitement enzymatique substitutif du déficit en lipase acide lysosomal, à la fois chez l'enfant et chez l'adulte, dans les maladies de surcharge lipidique. Ce produit a un statut de médicament orphelin. Il a fait l'objet d'une procédure accélérée justifiée par la notion de besoin médical non couvert et par un haut taux de décès chez les enfants. Ce produit fait l'objet d'une ATU de cohorte depuis le 18 mai 2015 pour laquelle aucun patient n'a été inclus. Le CHMP a noté les bons résultats dans le sous-groupe des patients atteints de la maladie de Wolman. A ce jour, la majorité des enfants traités sont survivants après un an, ce qui n'était pas le cas avant ce traitement. Sur le plan des marqueurs biologiques, une efficacité est constatée à la fois dans les groupes très sévères Wolman et dans les groupes moins sévères non Wolman. Il n'existe pas de suivi à long terme compte tenu de la nature de la pathologie traitée. Par ailleurs, deux patients ont développé des anticorps antidrogues (ADA), un registre de suivi extrêmement précis sera ainsi mis en place.

Strensiq® (asfotase alpha) a reçu un avis favorable du CHMP dans le traitement enzymatique substitutif de l'hypophosphatasie développée durant l'enfance. Ce médicament a été désigné orphelin le 3 décembre 2008. Il a obtenu une AMM sous circonstances exceptionnelles. L'avis favorable a été donné pour les deux dosages de solution pour injection 40 et 100 mg/L. Les preuves d'efficacité reposent essentiellement sur une amélioration des paramètres morphologiques en termes de minéralisation ou de structure osseuse. Au niveau de la toxicité, quelques réactions ont été observées au site d'injection. On déplore un manque de données chez les sujets de plus de 13 ans, une étude post-AMM a ainsi été demandée.

Cécile DELVAL rappelle que les AMM sous circonstances exceptionnelles sont octroyées pour des dossiers pour lesquels le titulaire est en mesure de présenter des données préliminaires d'efficacité et de sûreté, développées dans des maladies pour lesquelles il existe une rareté de la condition, et pour lesquels les connaissances scientifiques sont très limitées dans le domaine concerné par le médicament. Des questions éthiques peuvent également conduire à octroyer une AMM sous circonstances exceptionnelles. Ces AMM sont revues annuellement.

Cécile DELVAL rappelle la distinction entre l'AMM sous circonstances exceptionnelles et l'AMM conditionnelle. Celle-ci est octroyée provisoirement, dans l'attente de données supplémentaires, sur la base d'un besoin médical non couvert et de données présumées de rapport bénéfice/risque favorable. Dans ce cas, le titulaire doit impérativement réunir des données complémentaires, à la différence de l'AMM sous circonstances exceptionnelles. Le CHMP réévalue les données complémentaires demandées et un suivi est souvent prévu lors de l'utilisation en vie réelle.

Martine TEBACHER ALT rejoint la séance à 13 heures 15.

Farydak® (panobinostat) a reçu un avis favorable dans le traitement du myélome multiple en troisième ligne après échec de deux traitements préalables, incluant les traitements habituels immuno-modulateurs, mais surtout le bortézomib (Velcade®). Ce médicament a été désigné orphelin en 2012, son statut sera revu lors du prochain COMP. Il s'agit d'une nouvelle substance active, premier traitement de la classe des inhibiteurs de l'histone déacétylase (HDAC), proposé sous forme de gélules de 10, 15 ou 20 mg. La phase III a été menée en double aveugle avec une configuration classique (combinaison des trois produits *versus* combinaison de deux produits habituellement en deuxième ligne associés au placebo dans l'essai Panorama). Cécile DELVAL rappelle que l'AMM du bortézomib indique qu'il doit y avoir eu au moins une thérapie préalable, ce qui justifie que Farydak® intervienne en troisième ligne. En termes de données d'efficacité, des données de survie sans progression sont disponibles, avec une amélioration de 4,8 mois (OR 0,48). Les données de survie globale sont encore immatures et feront l'objet d'une étude post-autorisation. Les études montrent une toxicité hématologique et gastro-intestinale du produit.

Odomzo® (sonidégib) a reçu un avis favorable dans le traitement du carcinome basocellulaire localement avancé chez les adultes ne pouvant être traités par la chirurgie ou la radiothérapie. La substance active bloque une voie de signalisation très particulière (hedgehog Hh), tout comme Erivedge® (vismodegib) qui a reçu une AMM conditionnelle en juillet 2013 sur une indication incluant les carcinomes métastatiques. Les données d'un essai de phase II, non contrôlé, comparant deux doses (200 et 800 mg) sont disponibles. L'AMM a été octroyée pour le dosage de 200 mg. Cécile DELVAL précise que l'essai a inclus peu de patients ayant un carcinome métastatique ce qui explique la limitation de l'indication à des carcinomes localement avancés. Les données en termes d'efficacité sont tout à fait équivalentes à celles du vismodegib, avec PFS de 22 mois et 54 % de réponses. Les données de toxicité rapportent des douleurs musculaires, alopecies, dysgueusie et fatigue, comme pour le vismodegib. Il est à noter que ce produit est un tératogène puissant, un plan de prévention des grossesses a ainsi été élaboré.

Respreeza® (alpha-1 antitrypsine humaine) est indiqué dans le traitement du déficit en inhibiteur de l'alpha1 protéinase. Ce médicament ralentit la progression d'un emphysème. Le libellé proposé fait état de génotypes particuliers et de patients déjà sous traitement, qui progressent malgré les traitements pharmacologiques ou pas. Cette thérapeutique enzymatique vise à restaurer le niveau d'alpha1 antitrypsine chez les patients déficients pour limiter le risque de progression de l'emphysème. Le produit est administré par perfusion au dosage de 1 000 mg. Une phase III a été conduite de manière classique en double aveugle *versus* placebo. Au niveau de l'efficacité, on observe une diminution de la densité pulmonaire et une réduction de 34 % de la vitesse de progression de l'emphysème sur deux ans. En termes de toxicité, des réactions allergiques ont été remontées.

Claire GUY rejoint la séance à 13 heures 25.

Raxone® (idébénone) est indiqué dans le traitement de la neuropathie optique héréditaire de Leber, pathologie rare mitochondriale. Il s'agit d'un traitement oral (150 mg). Le mécanisme d'action de cette molécule n'est pas totalement connu. L'AMM a été donnée sous circonstances exceptionnelles, le statut orphelin du médicament (2007) sera révisé lors du prochain COMP. Pour rappel, la firme avait retiré son dossier en mars 2013, après l'avis négatif du CHMP de janvier 2013. L'ATU de cohorte a été octroyée en février 2014 et 106 patients ont pu en bénéficier. Une amélioration stable sur la perte d'acuité visuelle a été constatée, le CHMP a ainsi jugé que le rapport bénéfice/risque était favorable dans une indication large.

Heparesc® est un médicament qui a fait l'objet d'une procédure au niveau du CAT (Comité des thérapies innovantes). Heparesc® est une thérapie cellulaire indiquée dans les pathologies avec anomalie du cycle de l'urée essentiellement chez les enfants de moins de trois ans. Le traitement est basé sur l'injection de cellules hépatiques saines, pouvant provenir de plusieurs donneurs, par voie ombilicale par le biais d'un cathéter portal, avec une seule administration. Ce médicament a obtenu le statut orphelin en septembre 2007. Les données d'efficacité sur les épisodes d'hyperammoniémie ne sont pas favorables et le test pharmacodynamique est peu probant. A cela s'ajoutent des risques essentiellement liés à l'injection et à la nécessité d'un traitement immuno-suppresseur. Le CAT a donné en avril 2015 un avis négatif unanime, confirmé par le CHMP.

Quatre avis positifs ont été rendus pour des extensions d'indication :

- Humira® : traitement de la maladie de Verneuil (hydrosadénite suppurée) ;
- Levemir® : indication pédiatrique à partir d'un an ;
- Perjeta® : néo-adjuvant dans le traitement du cancer du sein HER2+ ;
- Voncento® : prévention des hémorragies d'origine chirurgicale chez les patients atteints de la maladie de Willebrand.

Nicolas ALBIN s'étonne qu'il n'y ait pas de dossier d'ATU nominative ou de cohorte pour Farydak® ;

Un évaluateur de l'ANSM indique que le dossier de demande d'ATU de cohorte vient d'être déposé à l'Agence. Des demandes d'ATU nominatives pourraient être adressées à l'ANSM.

Nicolas ALBIN n'en serait pas étonné. Par ailleurs, il estime que le fait que Perjeta® ait une indication en néo-adjuvant dans le cancer du sein est une nouvelle importante, car la population cible augmentera. Cependant, faute de passage en commission de transparence, ce médicament ne sera pas encore remboursé dans cette indication.

Cécile DELVAL le confirme. Perjeta® devra faire l'objet d'un avis de la Commission de la Transparence dans cette extension de l'indication.

Nicolas ALBIN en déduit qu'il n'est pas possible de prescrire un néo-adjuvant avec un anti HER2 de nouvelle génération comme Perjeta®.

Cécile DELVAL indique qu'il faut attendre que le produit obtienne l'AMM après l'avis favorable du CHMP.

Nicolas ALBIN suppose que les prescripteurs souhaiteront utiliser ce médicament rapidement. Ils devront savoir qu'il n'est pas pris en charge pour l'heure dans cette indication.

Cécile DELVAL rappelle que la Commission n'intervient pas dans les questions relatives à la prise en charge.

Christophe DUGUET observe que le médicament pourra être prescrit lorsqu'il aura l'AMM. Or la seule obligation du professionnel est de signaler que le produit est hors AMM. Le professionnel prescrira donc un produit pour lequel les Caisses d'assurance maladie ne connaîtront pas l'indication remboursable.

Willy ROZENBAUM remarque que cela n'est pas spécifique à ce produit. C'est la règle générale pendant la période où les produits n'ont pas d'AMM et où la firme n'a pas présenté d'ATU de cohorte. L'Agence ne peut pas forcer le laboratoire à demander une ATU.

Cécile DELVAL signale que des réunions avec la HAS ont lieu régulièrement.

Annnonce des conflits d'intérêts

Marie-Lise MIGUERES indique qu'aucun conflit d'intérêts n'a été identifié par rapport aux dossiers traités.

3. Dossiers thématiques

3.1 Demandes d'Autorisations temporaires d'utilisation de cohorte (ATUc)

3.1.1 AZD9291

Vincent GAZIN présente la demande d'ATU de cohorte déposée par les laboratoires Astra Zeneca pour la molécule AZD9291, comprimés, dans le traitement du cancer broncho-pulmonaire non à petites cellules localement chez les patients présentant une mutation EGFR mutée pré-traités et présentant la mutation T790M.

Le cancer bronchique représente 11 % des cancers, avec 39 500 nouveaux cas en 2011, dont 3 000 concernent des patients âgés de 20 à 49 ans. Son incidence est en augmentation chez les femmes. Il représente 20 % des décès par cancer (29 000 en 2011) et la première cause de décès chez les hommes de 45 à 65 ans. 80 % de ces cancers bronchiques sont non à petites cellules et 10 à 15 % sont des adénocarcinomes EGFR mutés. La prise en charge de cette pathologie s'effectue prioritairement par chirurgie, chimiothérapie conventionnelle à base de sels de platine, pemetrexed, taxanes, bevacizumab, ou immunothérapie par nivolumab (ATUc). Pour les patients mutés EGFR, il existe des thérapies ciblées (ITK-EGFR (géfitinib, erlotinib, afatinib). En cas de mutation ALK, le crizotinib est disponible.

Le récepteur du facteur de croissance épidermique, cible de la molécule, est un récepteur membranaire à tyrosine kinase impliqué dans les mécanismes de signalisation intracellulaire contrôlant la croissance, la survie, l'adhésion, la migration et la différenciation cellulaire. Dans les cellules cancéreuses, l'activité biologique de l'EGFR peut être dérégulée par divers mécanismes (mutation du gène, surexpression de la protéine). La dérégulation conduit à la survie accrue des cellules tumorales et à leur prolifération.

Vincent GAZIN insiste sur la distinction entre les mutations activatrices, à l'origine du processus tumoral, et les mutations de résistance qui peuvent apparaître à la suite des traitements par la molécule. Les mutations activatrices initient le processus et provoquent une addiction oncogénique, c'est-à-dire une dépendance de la cellule cancéreuse à l'anomalie pour sa croissance et sa survie. Elles sont plus fréquentes dans les adénocarcinomes (10 à 15 % des adénocarcinomes étant mutés), chez les femmes, les non-fumeurs et les patients d'origine asiatique. Ces mutations activatrices sont localisées sur les quatre premiers exons du domaine tyrosine kinase (exons 18 à 21).

Les mutations de résistance sont des mutations secondaires après une réponse clinique à un traitement préalable par ITK-EGFR. Elles apparaissent en général dans un délai médian de 9 mois, par sélection d'un clone tumoral qui aura développé un mécanisme de résistance. Dans les trois quarts des cas, il s'agit de mutations T790M. La cible proposée est cette mutation de résistance T790M. Les plateformes de l'InCA ont testé le biomarqueur pour cette mutation en routine.

L'AZD9291 est un inhibiteur du récepteur de l'Epidermal Growth Factor (EGFR). Il inhibe à la fois les récepteurs présentant une mutation conférant une sensibilité aux inhibiteurs de la tyrosine kinase et les récepteurs présentant la mutation T790M.

Une demande d'AMM a été déposée le 8 juin 2015 par Astra Zeneca dans la même indication que l'indication proposée dans le cadre de l'ATUc. Il s'agit d'une procédure accélérée au vu des résultats jugés importants par l'EMA.

Cette demande s'appuie sur une étude de phase I et II (AURA-1) qui a fait l'objet d'une publication dans le *New England Journal of Medicine*, ainsi qu'une étude de phase II (AURA-2). L'étude AURA-1 proposait une escalade de doses suivie d'une phase d'expansion pour la population mutée T790M. La deuxième étude AURA-2 a été menée après sélection de la dose de 80 mg par jour. Des études complémentaires sont en cours. AURA-3 est une étude de phase III randomisée qui compare AZD9291 au traitement de référence à base de sels de platine. Les résultats ne seront disponibles qu'en juillet 2016. FLAURA est une étude de phase III qui compare l'AZD9291 aux traitements anti-EGFR.

En France, les essais sont clos aux recrutements. Des ATU nominatives ont été accordées pour 111 patients dans le traitement des cancers bronchiques non à petites cellules chez des patients EGFR mutés présentant une mutation 790M, ayant été traités par des ITK et ayant reçu une chimiothérapie à base de sels de platine.

En Europe, la mise à disposition est faite par l'intermédiaire d'un essai clinique qui concerne la même population. La France est exclue de ce programme. Aux Etats-Unis, un *Expanded Treatment Protocol* est en cours d'élaboration.

L'étude AURA-1 (phase I) incluait 222 patients dans la phase d'extension, dont beaucoup de patients d'origine asiatique, la mutation EGFR 790M étant plus fréquente chez ces patients. 138 patients la portaient dans la phase d'extension, contre 62 patients qui ne la portaient pas. La posologie à 80 mg/jour est plus particulièrement intéressante, car c'est celle qui est demandée dans le cadre de l'ATUc.

Dans l'étude AURA-2 (phase II), 210 patients étaient traités à la posologie de 80 mg/jour, dont 68 en seconde ligne et 142 en troisième ligne. La durée moyenne de traitement était de 4 mois. 198 patients ont pu être évalués avec un résultat de 64 % en termes de réponse objective et de 88 % en termes de contrôle de maladie.

La majorité des patients ayant reçu la dose de 80 mg/jour dans l'étude AURA-1, était traitée en troisième ligne, après sels de platine et anti-EGFR. La réponse était de 54 % en termes d'ORR et de 91 % pour le contrôle de la maladie.

Au niveau des données de sécurité, aucun décès n'était attribuable au produit, quelle que soit la posologie. Sur 97 patients, 22 événements indésirables ont abouti à l'interruption du traitement à la dose de 80 mg/jour, qu'ils soient ou non attribuables au traitement. Une suspension de traitement était attribuable au traitement.

A la dose de 80 mg par jour, plus de 10 % des événements indésirables étaient des diarrhées, rash, sécheresse de la peau, prurit, paronychie, nausées, fatigue, perte d'appétit, thrombopénie. Les autres effets indésirables observés sont des effets oculaires (10 %), pneumonies (1,7 %), pneumopathie interstitielle (2,2 %), prolongation du QTc (2,4 %). Ils sont pris en compte dans le protocole d'utilisation thérapeutique.

La demande d'ATUc du laboratoire concerne l'utilisation chez les patients présentant un cancer bronchique non à petites cellules avec la mutation de résistante 790M et après traitement anti-EGFR. Le dossier n'a pas pu être programmé au Groupe de travail des médicaments utilisés en oncologie et hématologie (GTOH), l'avis des différents experts a néanmoins été recueilli.

Un débat a porté sur la place des sels de platine. La position générale est de considérer que les sels de platine sont le traitement de référence dans les cancers du poumon et qu'il est nécessaire d'avoir reçu ce traitement avant d'envisager un autre traitement. Il n'existe pas de données qui permettent d'affirmer qu'AZD9291 fait mieux que les sels de platine. Les résultats de l'étude AURA-3, qui compare cette molécule au traitement à base de sels de platine, ne sont pas encore disponibles. Enfin, l'étude Impress qui étudie l'efficacité d'un sel de platine après un anti-EGFR montre que le sel de platine continue de donner de bons résultats même après un traitement anti-EGFR.

L'avis de la commission est demandé sur cette demande d'ATU de cohorte dans l'indication proposée par le laboratoire, avec une restriction sur la nécessité de donner un traitement à base de sels de platine au préalable.

Mahmoud ZUREIK rejoint la séance à 14 heures.

Willy ROZENBAUM demande si l'identification de la mutation nécessite une nouvelle biopsie.

Vincent GAZIN indique que la mutation peut être recherchée sur le tissu, mais aussi sur les cellules circulantes, ce qui permet de s'affranchir de l'hétérogénéité du tissu. Cette méthode a été validée pour Iressa®.

Willy ROZENBAUM remarque que, quand un traitement est ciblé sur un marqueur biologique, sa spécificité et la faisabilité de l'examen devraient être prises en compte et renseignées dans les dossiers.

Nicolas ALBIN observe qu'il s'agit d'une question déterminante. Toutefois, dans le cas d'Iressa®, il faut s'assurer qu'il y a bien des cellules tumorales circulantes. Il faudra vérifier dans les études que la technique a été validée dans le sang périphérique et non seulement sur des biopsies tumorales. La présence de la mutation T790M dans le sang circulant ne reflète la tumeur que s'il est certain que cette mutation n'apparaît qu'après exposition à un anti-EGFR.

Vincent GAZIN précise que, dans l'étude, le test a été effectué sur prélèvement tumoral. Toutefois, l'InCA envisage de recommander le test sur le sang circulant.

Nicolas ALBIN s'interroge sur la pertinence d'une mutation identifiée dans le sang.

Cécile DELVAL demande s'il existe des données de validité sur les tests effectués au niveau circulant.

Vincent GAZIN n'a pas connaissance d'études de validité ayant fait le comparatif entre les tests effectués au niveau du sang circulant et les tests effectués au niveau tumoral.

Nicolas ALBIN observe qu'un autre produit dans la même famille s'appuie sur des tests effectués dans le sang. Il estime indispensable de disposer de l'avis d'un panel d'experts généticiens sur ce point.

Cécile DELVAL demande si réduire le périmètre de l'ATUc aux mutations testées par biopsie pulmonaire diminuera le nombre d'inclusions et remettra en cause l'ATUc.

Nicolas ALBIN observe que cela posera une difficulté supplémentaire. Il rappelle que la biopsie pulmonaire n'est pas un geste anodin, qui comprend des risques.

Albert TRINH-DUC s'interroge sur la place de l'AZD9291 dans les recommandations par rapport aux sels de platine.

Vincent GAZIN indique que le développement d'une résistance intervient en général après le traitement à base d'ITK-EGFR (géfítinib, erlotinib, afatinib). L'AZD9291 intervient donc ensuite.

Albert TRINH-DUC demande si la recherche de la mutation est systématique chez les patients qui ne subissent pas de chirurgie.

Nicolas ALBIN considère que, chez un patient ayant un cancer du poumon en situation métastatique qui n'est pas redevable d'un traitement locorégional curatif (chirurgie), il faut en premier lieu chercher une mutation EGFR, recherche systématique en cas d'adénocarcinome. En cas de mutation, l'InCA recommande le traitement anti-EGFR (erlotinib, géfítinib, afatinib) et lorsque les patients ne répondent plus à ce traitement, il est recommandé de traiter par chimiothérapie. Si la mutation T790M est identifiée, sachant que 60 % des patients répondent au traitement par AZD9291, il faut s'interroger sur la pertinence de passer par un traitement à base de sels de platine, auquel les patients répondent moins bien.

Cécile DELVAL indique que la réponse sera donnée par l'étude AURA-3 dont les résultats seront disponibles en 2016.

Albert TRINH-DUC observe que les études ont été menées avec une majorité de patients d'origine asiatique, car ceux-ci mutent de façon plus importante que les autres. Il en conclut que ces études n'ont pas été stratifiées sur la population et demande si la molécule est efficace également dans la population dite caucasienne.

Nicolas ALBIN n'est pas certain qu'il soit nécessaire de stratifier cette information, c'est la présence de la mutation qui importe. Il rappelle que nivolumab et pembrolizumab sont des traitements qui interviennent en deuxième ligne sans qu'il y ait eu de segmentation par rapport à la mutation.

Albert TRINH-DUC souhaite savoir comment le laboratoire justifie le choix de la posologie de 80 mg/jour.

Vincent GAZIN indique qu'une étude d'escalade de doses a été effectuée dans AURA-2. Il apparaît qu'à cette dose de 80 mg/jour, les effets indésirables sont similaires à ceux observés sous traitement par anti-EGFR (effets oculaires, pneumopathies interstitielles, diarrhées, etc.). Ces effets sont gérables et n'engagent pas à baisser les doses.

Willy ROZENBAUM constate qu'un certain nombre de questions restent en suspens. Il s'étonne que le sujet de la mutation n'apparaisse pas dans le libellé.

Cécile DELVAL insiste sur le fait qu'il faut préserver la faisabilité de l'ATUc. Elle souhaite avoir des informations sur les recherches de mutation faites dans le cadre des demandes d'ATU nominatives.

Vincent GAZIN indique qu'il n'a pas de visibilité sur le type de test utilisé pour détecter la mutation T790M. L'InCA mentionne deux types de test, sur cellule tumorale ou sur cellule circulante.

Nicolas ALBIN estime intéressant de connaître l'avis de l'InCA, qui semble acter le fait que la mutation n'apparaît que chez les patients qui ont été exposés à un anti-EGFR.

Vincent GAZIN confirme que l'expert interrogé considère qu'il s'agit certainement d'une mutation de résistance. Il pourrait cependant exister, dans de très rares cas, des mutations *de novo*. Il peut être demandé dans le PUT de renseigner la façon dont la mutation a été recherchée.

Willy ROZENBAUM observe que si la mutation est positive dans le sang, la probabilité que la tumeur soit positive est très forte. Il estime important de disposer de renseignements sur la sensibilité, la spécificité et la valeur prédictive des tests pour passer des indications sur un marqueur biologique.

Cécile DELVAL indique qu'il ne faut pas s'attendre à disposer de ce type de données à ce stade de développement. La validité des tests compagnons intervient plus tardivement dans le développement.

Jean-Benoît CHENIQUE observe qu'il s'agit d'une étude de phase II. Il s'interroge sur l'opportunité d'élargir les indications sur la base d'une technique qui n'est pas connue.

Vincent GAZIN indique qu'il faut en premier lieu s'assurer de la faisabilité de cette recherche. Tous les tests compagnons nécessitent une validation. De manière générale, lorsque l'ANSM donne une ATUc à un produit, l'InCA met en place des groupes de travail pour améliorer ou valider les méthodes de détection d'une mutation. A titre d'exemple, il cite les dossiers olaparib et PDL1. Un essai clinique a été mené en Europe pour pouvoir traiter les patients par l'AZD9291. Il n'a pas été mené en France, car la France dispose du dispositif des ATU et des plateformes InCA qui permettent de réaliser le dosage T790M, mutation testée en routine en France.

Nicolas ALBIN demande si la technique est décrite dans le dossier d'AMM.

Cécile DELVAL observe qu'il est encore trop tôt, le J80 étant le 8 août.

Vincent GAZIN rappelle que le développement du test compagnon et celui du médicament sont indépendants. L'Agence ne dispose pas de données sur le développement du test compagnon.

Cécile DELVAL estime qu'à J80, il existera peut-être une objection majeure sur le fait que cela soit germline ou non. Il faut attendre que le dossier soit évalué par l'Etat rapporteur.

Vincent GAZIN signale une petite différence avec olaparib pour lequel la recherche se fait sur toutes les cellules somatiques de l'organisme qui peuvent avoir ou non la mutation BRCA, qu'il y ait ou non tumeur. La mutation T790M n'est recherchée que dans les cellules tumorales qui diffusent dans le sang.

Nicolas ALBIN signale qu'olaparib est un médicament ciblé sur un risque génétique. La majorité des patientes de l'étude olaparib était *germline* mutées, et chez seulement 10 % la mutation n'était présente que sur la tumeur et pas dans le sang (*germline* mutées). Dans ce cas, le raisonnement est différent : on part d'une mutation qui apparaît *de novo* après exposition à un anti EGFR dans une population initialement EGFR mutée. Dans certains cas, on retrouve la mutation 790M dans la tumeur et/ou dans le sang mais il ne s'agit pas d'une mutation *germline*.

Albert TRINH-DUC constate que la Commission doit donner un avis sur des résultats de la phase I, avec un certain nombre d'interrogations pour identifier les bonnes populations et une AMM qui vient seulement d'être déposée. Il s'interroge sur la précocité de l'avis rendu.

Vincent GAZIN précise que l'étude AURA 2 est une phase II.

Cécile DELVAL ajoute que 111 ATU nominatives ont déjà été accordées.

Nicolas ALBIN insiste sur le fait que le rapport bénéfice/risque est favorable de manière évidente avec 60 % de patients qui répondent au traitement parmi ceux qui portent la mutation T790M en situation métastatique d'un cancer du poumon.

Albert TRINH-DUC observe qu'il n'y a pas de comparateur. Il ajoute que chez certains patients, même métastatiques, on observe des résultats sans traitement, avec des soins de support.

Nicolas ALBIN signale toutefois qu'aucun médicament enregistré en deuxième ligne sur le cancer du poumon n'a obtenu un tel taux de réponse. Il ajoute que ce traitement s'adresse à une population de patients identifiée. Il est rassuré de pouvoir proposer ce traitement aux patients.

Willy ROZENBAUM observe que la molécule a été développée en fonction de la mutation. Il existe un réel rationnel pharmacologique pour asseoir l'efficacité de cette molécule.

Michel BLOUR ajoute que le profil de tolérance des sels de platine n'est pas bon.

Albert TRINH-DUC rappelle qu'au regard des guidelines, sans comparateur, on ne peut démontrer l'efficacité d'un médicament. Il ajoute que les résultats d'AURA-3 ne seront pas disponibles avant l'AMM.

Willy ROZENBAUM rappelle qu'il ne s'agit pas ici de rendre un avis sur l'AMM du médicament.

Nicolas ALBIN n'estime pas que cette situation a déjà été observée pour le PDL1

Cécile DELVAL rappelle que le dossier d'AMM est évalué dans le cadre d'une procédure accélérée.

Claire GUY demande quelle a été la durée d'inclusion des patients dans l'ATU nominative.

Cécile DELVAL indique que des ATU nominatives ont débuté fin mars 2015.

Vincent GAZIN indique que le laboratoire a estimé la demande annuelle à 410 patients. Pour l'heure, 30 patients ont été inclus chaque mois.

Cécile DELVAL indique que le J120 est prévu le 8 octobre, soit un passage en CHMP en décembre au mieux.

Vincent GAZIN ajoute que l'AMM, si elle est octroyée, le sera au mieux en juin 2016.

Claire GUY demande s'il est prévu que le GTOH se penche sur le dossier, elle aurait souhaité pouvoir prendre connaissance des avis rendus par les experts sollicités.

Vincent GAZIN indique qu'il n'est pas prévu de programmer le dossier, des avis d'experts ayant été recueillis. 4 experts ont répondu, les avis étaient favorables à l'ATU. Un expert a souhaité attendre de connaître les résultats d'AURA 3 avant de positionner le traitement par AZD9291 par rapport aux sels de platine.

Nicolas ALBIN insiste sur le fort taux de réponse obtenu avec cette molécule.

Un évaluateur de l'ANSM ajoute qu'il faut s'interroger sur l'existence d'une perte de chance pour un patient de ne pas être traité par ce médicament en troisième ligne.

Nicolas ALBIN confirme qu'on identifie clairement une perte de chance après un anti-EGFR et après une chimiothérapie à base de sels de platine.

Cécile DELVAL signale qu'il n'est pas précisé si les 64 % de réponses sont enregistrés avec une utilisation de la molécule en deuxième ou en troisième ligne.

Nicolas ALBIN rappelle toutefois que la majorité des patients (80 %) était traitée en troisième ligne.

Albert TRINH-DUC déplore une nouvelle fois que les éléments de comparaison ne soient pas précisés.

Vincent GAZIN indique que le DCR (*disease control rate*) est à 90 %. Il est composé de réponses complètes et partielles et de stabilisation. L'ORR est composé des réponses complètes et partielles.

Albert TRINH-DUC demande pourquoi la durée moyenne de survie sans progression n'est pas précisée.

Cécile DELVAL lui répond que les données sont immatures.

Willy ROZENBAUM rappelle l'indication demandée par le laboratoire dans sa demande d'ATUc.

Vincent GAZIN indique qu'il s'agit du traitement en monothérapie du cancer bronchique à mutation EGFR après échec d'une première ligne de traitement par inhibiteurs de tyrosine kinase et d'une seconde ligne de chimiothérapie à base de sels de platine.

Il signale que l'Agence reçoit des demandes d'ATU nominatives pour l'AZD9291, alors que le doublet de platines n'a pas été proposé aux patients. Cela peut être lié au fait que l'un est administré par voie orale et l'autre par voie intraveineuse, auquel cas la réponse est négative, car le doublet de platine reste le traitement

de référence. Dans d'autres cas, cela est lié à l'état général du patient, le platine pouvant être très mal supporté. Il est alors proposé de traiter les patients en ATU nominative.

L'évaluateur de l'ANSM propose de préciser, dans le vote « *après échec d'un inhibiteur de tyrosine kinase EGFR et d'une ligne de chimiothérapie par doublet de platine ou une intolérance au platine* ».

Willy ROZENBAUM juge cette proposition pertinente. Il met au vote l'indication dans le traitement des adénocarcinomes EGFR mutés avec la mutation T790M en troisième ligne après un échec d'un inhibiteur de tyrosine kinase EGFR et d'une ligne de chimiothérapie par doublet de platine ou intolérance à ce traitement.

La Commission, après en avoir délibéré, est favorable, par 8 voix pour et 2 abstentions, à l'utilisation de l'AZD9291 dans le cadre d'une ATU de cohorte dans le traitement de 3^e ligne des patients atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules localement avancé ou métastatique, porteurs des mutations EGFRm+ et T790M, après échec d'un traitement par un inhibiteur de tyrosine kinase du récepteur de l'EGF, et d'une chimiothérapie cytostatique à base de sels de platine ou en cas d'intolérance à celle-ci.

Pour : Nicolas ALBIN, Gwenaëlle ALLAIN-VEYRAC, Michel BIOUR, Christophe DUGUET, Christian FLAISSIER, Claire GUY, Willy ROZENBAUM, Stéphane TELLEZ

Abstention : Jean-Benoît CHENIQUE, Albert TRINH-DUC

Martine TEBACHER-ALT était sortie de la salle au moment du vote.

3.1.2 Praxbind (idarucizumab)

Christophe DECOENE est praticien hospitalier en anesthésie-réanimation au CHRU de Lille. Sa présentation vise à dresser un point sur les anticoagulants oraux.

Il s'agit de la même situation qu'avec les anti-vitamines K (AVK), très bien codifiée dans les recommandations de la HAS de 2008 sur les anti-vitamines K (AVK). Ces recommandations distinguaient trois situations : les surdosages asymptomatiques, la survenue d'une hémorragie spontanée ou traumatique et la prise en charge des patients sous anticoagulants pour une chirurgie urgente ou un acte invasif urgent.

Les surdosages qui concernent les nouveaux anticoagulants oraux (NACO) sont asymptomatiques car ils ne sont pas dosés à l'heure actuelle, alors que le calcul de l'INR chez les patients sous AVK permet de détecter un surdosage.

Les hémorragies graves ont été définies dans les recommandations de la HAS, avec des notions de gravité : extériorisée, non contrôlable, instabilité hémodynamique, geste hémostatique urgent, chirurgie, radiologie interventionnelle, endoscopie, nécessité de transfusion, localisation préoccupante (intra-crânienne ou intra-oculaire). S'y ajoutent les situations à risque de saignement et hémorragie (traumatisme crânien par exemple).

Une étude démontre que les hémorragies de patients sous anticoagulants (NACO) ne sont pas plus graves que celles des patients sous AVK et que les suites post-opératoires sont quasiment équivalentes. Il semble que, sous dabigatran (Pradaxa®) et autres coagulants oraux, le taux d'hémorragies graves est légèrement inférieur au taux d'hémorragies graves sous AVK. Dans le cas des hémorragies graves sans nécessité de geste technique ou geste chirurgical pour stopper, les NACO sont aussi bien que des AVK qu'il est possible de réverser. Le bémol est cependant que ces résultats ont été obtenus dans une étude, avec des patients contrôlés, et non en vie réelle.

L'acte chirurgical urgent est non programmé et ne peut pas être reporté (hémorragies traumatiques ou non, péritonites, fractures ouvertes, traumatismes et polytraumatismes, actes jugés non hémorragiques, fracture de hanche du sujet âgé). Il doit intervenir dans un délai de 24 heures au maximum, ce qui ne permet pas d'attendre l'élimination spontanée des nouveaux anticoagulants oraux, qui ont des demi-vies beaucoup plus courtes que les AVK et ont une réversibilité spontanée meilleure que les AVK. La chirurgie cardiaque et vasculaire en urgence, les actes de dissection, les ruptures d'anévrisme sont les trois domaines dans lesquels on ne peut retarder les interventions et pour lesquels il est nécessaire que la coagulation du patient soit normalisée.

Il existe aujourd'hui des recommandations pour la prise en charge de ces patients : la Société française d'anesthésie et de réanimation (SFAR) a émis les propositions des prises en charge du groupement d'intérêt en hémostasie péri-opératoire (GIHP) sur la prise en charge des anticoagulants oraux. Elles sont désormais relativement bien appliquées. Hors hémorragie, à l'arrivée d'un patient sous NACO dont le dabigatran, on essaie de retarder autant que possible le geste chirurgical pour permettre une élimination spontanée du produit et d'effectuer un dosage ou, au pire un contrôle TP/TCA, en fonction de la clairance rénale et de la

créatinémie. En cas d'opération, le saignement est évalué et il n'y a pas d'antagonisation prophylactique des nouveaux anticoagulants oraux. Le GIHP a établi une grille de recommandations en fonction du dosage en cas de chirurgie urgente. En cas d'absence de dosage, le ratio TCA et TQ permettent de situer le niveau de l'anticoagulation, même si le lien entre ces tests et les NACOs ne sont pas évidents. Si ces tests sont normaux, il y a peu de dabigatran circulant. En cas d'hémorragie lors d'une intervention, il est recommandé d'utiliser Feiba® (facteur de coagulation ayant une activité court-circuitant l'inhibiteur du facteur VIII) ou de concentré prothrombinique afin de réverser l'activité des NACOs. Cet algorithme est universel, quel que soit le type d'anticoagulant oral utilisé. Le coût actuel est de 1 000 à 1 500 € pour les complexes prothrombiniques, 3 à 5 000 € pour le Feiba® et 5 000 € pour le facteur VII activé.

Ces propositions fournissent des éléments de réflexion et de thérapeutiques simples. Il existe un taux faible, mais réel, d'urgences vraies. En outre, il existe un mésusage des anticoagulants oraux. L'antidote peut être curatif dans les hémorragies qui saignent et prophylactique dans des interventions chirurgicales.

Albert TRINH-DUC rappelle avoir déjà participé à ce débat lors du Groupe de travail cardio-thrombose. Il observe que les résultats sont seulement préliminaires.

Willy ROZENBAUM demande quelle est la fréquence de ce type d'événement.

Christophe DECOENE n'est pas en mesure de répondre, les cas n'étant pas recensés. En outre, le taux d'inclusion de l'étude en cours est faible.

Albert TRINH-DUC confirme qu'un seul patient a été recruté en France pour l'étude qui a commencé en octobre 2014.

Willy ROZENBAUM n'en est pas étonné, ces patients n'étant pas aisés à inclure. Il demande le nombre de patients aujourd'hui sous dabigatran.

Lotfi BOUDALI indique que le rapport est de 40 % de patients sous NACOs (30 % des prescriptions concernent Pradaxa®) et 60 % sous AVK. Sur le dabigatran, le taux d'utilisation est en baisse suite au traitement médiatique qui a eu lieu il y a un an. Pour ces médicaments, il existe un suivi national avec une revue périodique tous les 6 mois ainsi qu'un suivi réalisé au niveau européen complétés par une étude pharmaco-épidémiologique de suivi et d'utilisation régulièrement actualisée. Concernant le recrutement des patients dans l'étude, il précise que celle-ci a été autorisée en 2014. Après la nécessaire phase de mise en place au niveau des centres, le premier patient a été inclus en février 2015, et 8 patients ont été inclus dans l'étude à juin 2015. Il n'y a pas d'échec de recrutement, la dynamique est en place.

Albert TRINH-DUC observe que les anesthésistes et urgentistes ne se sont pas précipités sur le produit.

Willy ROZENBAUM insiste sur la difficulté d'inclure ce type de patients dans un protocole.

Albert TRINH-DUC a plutôt l'impression qu'il n'y a pas de demande forte de la part des cliniciens d'avoir à disposition ce type de médicaments.

Christian FLAISSIER, en tant que praticien de ville, confirme qu'il n'existe pas un réel besoin de ces anticoagulants oraux, car il est rare qu'il ne soit pas possible de stabiliser des patients sous AVK, traitement pour lequel il existe un antidote. Il semble que la montée en charge des NACOs a d'abord obéi à une question économique qui n'était pas justifiée sur le terrain en termes de rapport bénéfice/risque pour les patients.

Jean-Benoît CHENIQUE rappelle qu'il existe de nombreuses contre-indications à ces traitements avec les NACOs, même s'ils sont plus appréciés par les patients.

Lotfi BOUDALI précise que dans les études de cohorte menées en France, 60 % des patients sont considérés comme n'étant pas équilibrés. Par ailleurs, jusqu'à 50 % de patients éligibles à un traitement anticoagulant n'en recevaient pas pour diverses raisons (contre-indication, problèmes de monitoring de l'INR, etc.). Il existe tout de même un réel besoin, la HAS doit maintenant situer ces traitements dans la stratégie de prise en charge de ces patients.

Un évaluateur de l'ANSM indique que cette demande d'ATU de cohorte concerne idarucizumab 50 mg/ml, solution injectable pour perfusion du laboratoire Boehringer-Ingelheim. La demande concerne l'agent de réversion spécifique du dabigatran, indiqué chez les patients traités par Pradaxa® qui nécessitent une réversion rapide des effets anticoagulants du dabigatran pour une intervention chirurgicale en urgence/des procédures urgentes ou en cas d'hémorragie non contrôlée ou menaçant le pronostic vital. Le demandeur estime la population cible à 2 600 patients par an.

Une demande d'AMM européenne en procédure centralisée est en cours dans les mêmes indications.

Idarucizumab est un anticorps monoclonal humanisé (fragment Fab) qui se lie de manière spécifique au dabigatran et inhibe ainsi son action anticoagulante. L'affinité du dabigatran est près de 300 fois plus élevée pour l'idarucizumab que pour la thrombine.

Le programme d'études cliniques a été validé par les avis scientifiques de l'EMA et de la FDA. Il est centré sur trois études de phase I randomisées, en double aveugle, contrôlées contre placebo, menées chez les sujets sains, âgés ou présentant une insuffisance rénale légère à modérée. L'objectif était d'évaluer la sécurité d'emploi, la pharmacocinétique et la pharmacodynamie de l'idarucizumab et d'explorer la dose efficace de l'idarucizumab nécessaire à la neutralisation de l'activité anticoagulante du dabigatran. Dans un sous-groupe de six sujets de l'une des études, de l'idarucizumab a été ré-administré deux mois après la première administration.

L'étude de phase III RE-VERSE AD est encore en cours. Il s'agit d'une étude conduite en ouvert, non contrôlée, multicentrique, sur une série de cas de réversion des effets anticoagulants du dabigatran chez des patients présentant différents diagnostics :

- Groupe A : saignements non contrôlés ou menaçant le pronostic vital nécessitant une intervention médicale urgente
- Groupe B : chirurgie en urgence (dans les 4 heures) ou procédure nécessitant une hémostase adéquate

Cette étude est autorisée en France depuis février 2014, avec 27 centres investigateurs. 8 patients ont été inclus entre février et juillet 2015.

Les résultats de l'étude de phase I chez les volontaires sains sont en faveur d'une efficacité biologique de l'idarucizumab. Immédiatement après l'injection d'idarucizumab, on observe une réduction de plus de 99 % des concentrations plasmatiques de dabigatran non lié, ce qui aboutit à des taux dépourvus d'activité anticoagulante chez les volontaires sains. Les résultats hématologiques montrent une réversion complète et prolongée de l'allongement du temps de coagulation induit par le dabigatran.

La première analyse intermédiaire de l'étude RE-VERSE AD est disponible et montre des résultats similaires. Elle a porté sur 26 patients d'âge moyen de 80 ans présentant une clairance à la créatinine médiane de 50 à 58 ml/min. Les patients inclus étaient tous traités pour une fibrillation atriale, principalement à la posologie de deux fois 110 mg par jour. La médiane depuis la dernière prise était de 13 heures environ. Les données biologiques de cette première analyse intermédiaire étaient disponibles pour 13 patients sur les 26 inclus (6 patients du groupe A et 7 patients du groupe B). Les concentrations plasmatiques de dabigatran non lié chez ces patients sont similaires à celles observées dans les études de phase I. Il en est de même pour la réversion de l'allongement du temps de coagulation induit par le dabigatran.

En termes d'efficacité clinique, dans le groupe A, chez les 5 patients inclus qui présentaient une hémorragie intracrânienne, deux décès ont été enregistrés (pneumonie trois mois après l'injection d'idarucizumab et un cas de dégradation générale de l'état de santé un mois et demi après l'injection). Chez les 6 patients présentant un saignement gastro-intestinal, trois cas de réduction voire d'arrêt du saignement et trois décès (dont deux sont survenus un mois après l'administration d'idarucizumab et un en cours de screening) ont été enregistrés. Il n'y a pas eu d'amélioration des saignements chez un patient. Les saignements ont perduré pendant deux jours chez un patient.

Dans le groupe B, sur 15 patients, 12 ont eu une hémostase normale ou légèrement altérée au cours de l'intervention. Quatre décès ont été enregistrés (un plus de trois mois après dans le cadre d'un cancer, deux réversions incomplètes — défaillance multi-organes et choc septique —, un cas sans réponse au traitement — défaillance hémodynamique majeure antérieure à l'injection d'idarucizumab).

En termes de sécurité d'emploi, au cours des essais de phase I, 35 sujets ont été traités par la dose cible de 5 g. Aucun effet indésirable sévère n'a été observé dans le groupe idarucizumab. En termes d'immunogénicité, des anticorps préexistants ayant des réactions croisées avec l'idarucizumab ont été observés chez 22 % des sujets, sans effets sur la PK-PD. Dans le sous-groupe de 6 patients ayant reçu une deuxième administration d'idarucizumab deux mois après la première, des anticorps anti-idarucizumab ont été détectés chez un sujet après la deuxième dose. Aucun cas d'hypersensibilité n'a été observé. Deux cas d'événements thrombotiques ont été observés. Ils sont survenus 9 jours et 12 jours après l'injection d'idarucizumab chez des patients pour lesquels aucun anticoagulant n'a été ré-administré.

Le demandeur a proposé des algorithmes de décision pour l'inclusion dans l'ATU de cohorte des patients, avec une décision d'administrer le produit uniquement basée sur un avis clinique, indépendante des taux plasmatiques de dabigatran à l'entrée des patients. Le premier algorithme concerne l'utilisation d'idarucizumab chez les patients sous dabigatran requérant une procédure urgente. Le deuxième algorithme concerne l'utilisation chez des patients avec saignement sous dabigatran avec mise en jeu du pronostic vital et/ou fonctionnel.

Ce dossier a été discuté lors du groupe de travail Cardiologie du 4 juin 2015, qui a donné un avis favorable à la demande d'ATU de cohorte pour la spécialité Idarucizumab, à l'unanimité du groupe de travail moins une voix, un membre estimant que l'efficacité et la sécurité de ce produit étaient insuffisamment documentées. Le groupe a précisé l'indication de façon à restreindre l'utilisation de ce produit aux situations cliniques d'urgence requérant une antagonisation rapide. Tous les critères requis pour l'octroi d'une ATU de cohorte étaient remplis :

- Critère de gravité : urgence hémorragique non contrôlée avec mise en jeu du pronostic vital et/ou fonctionnelle, urgence chirurgicale à risque de saignement majeur ;
- Absence de traitement approprié : aucun antidote disponible dans les établissements non concernés par l'essai RE-VERSE AD ;
- Mise en œuvre du traitement ne pouvant être différée : sévérité du pronostic ;
- Efficacité et sécurité du médicament fortement présumées : efficacité biologique (pharmacologique et hématologique) permettant une neutralisation quasi-totale du dabigatran ;
- Demande d'AMM européenne soumise.

Le sujet sera discuté au CHMP fin juillet.

Le groupe de travail a également proposé des modifications du PUT, avec la préconisation de contre-indiquer la réintroduction de dabigatran après traitement par l'idarucizumab en raison du risque d'immunogénicité en cas de ré-administration de cet antidote et la préconisation d'ajouter une astreinte 24 heures sur 24 par le demandeur pour accord préalable à l'octroi de l'ATU de cohorte d'idarucizumab.

Claire GUY observe que, dans l'une des diapositives, il apparaît qu'il n'y a pas eu de réversion chez certains patients, alors que les études indiquaient que la réversion était totale chez les patients. Elle demande donc ce qui s'est passé dans ces situations précises.

Lotfi BOUDALI indique que dans certains cas d'expositions très élevées au dabigatran, la réversion était incomplète, probablement du fait d'une redistribution. Dans le cadre de l'ATU, l'Agence demandera, pour les patients chez lesquels on a pu déterminer une exposition très importante au dabigatran, de reconsidérer le besoin de ré-administration. Un contrôle de l'hémostase après administration permettra d'identifier les patients chez lesquels il y a une redistribution du dabigatran et de rediscuter une ré-administration le cas échéant. Les recommandations de contrôle de l'hémostase permettront de guider la décision

- très faible exposition ou nulle au dabigatran : réversion non nécessaire
- exposition normale
- exposition supérieure à 200 ng : recommandation de contrôle après administration

Albert TRINH-DUC précise que peu de centres ont la capacité de faire un dosage du dabigatran, la stratégie proposée ne sera pas applicable dans la grande majorité des centres. Par ailleurs, il considère que l'octroi de l'ATUc marquerait la fin de l'essai clinique en France. Il constate par ailleurs que cet essai est marqué par le choix d'un critère de jugement biologique. L'efficacité biologique est réelle mais le taux de mortalité reste important. Dans les essais cliniques, l'incidence des effets indésirables est généralement minorée. Albert TRINH-DUC observe qu'il était possible d'utiliser, en plus de l'idarucizumab, le CCP, les concentrés plaquettaires et les concentrés globulaires pour compenser ces troubles de la coagulation.

Selon les données du CRPV en charge du suivi du dabigatran (HEGP), il y a eu 1500 notifications d'hémorragies dont 1047 présentaient un caractère de gravité et 170 décès ont été observés. Il souhaiterait que l'Agence s'interroge sur la poursuite de l'essai, les résultats cliniques n'étant pas favorables cliniquement.

Michel BIOUS indique que les décès mentionnés sont survenus à distance de l'injection d'idarucizumab. Il est difficile de les attribuer au médicament. Concernant l'enquête de pharmacovigilance, une majorité des décès observés sont des hémorragies cérébrales. Il ajoute que dans les cas d'hémorragie digestive particulièrement sévère, des patients même jeunes décèdent malgré l'utilisation de facteurs de coagulation.

Albert TRINH-DUC maintient que les pratiques actuelles permettraient de limiter considérablement les décès par rapport à ce qui apparaît avec l'utilisation du produit dans cette étude.

Willy ROZENBAUM observe qu'il n'existe aucune preuve d'efficacité des pratiques de bon sens actuelles.

Martine TEBACHER ALT rappelle que les critères de gravité de pharmacovigilance ne sont pas ceux utilisés habituellement. Par ailleurs, elle observe que la prise en charge des malades s'est améliorée depuis la mise sur le marché de dabigatran, les manifestations hémorragiques liées au mésusage ont diminué. En ce qui concerne les décès, il aurait peut-être été intéressant de présenter ce qui relevait d'un événement sans lien et ce qui relevait d'un effet.

Christophe DECOENE insiste sur le fait que l'hémostase chirurgicale est considérée comme correcte chez 12 des patients. Cet élément est rassurant lorsqu'il faut opérer en urgence. Par ailleurs, les stratégies

proposées sont basées sur des études expérimentales menées avec le rivaroxaban. Il faut prendre en compte le coût des produits sanguins et la dépendance aux banques de sang. Il considère que cet inhibiteur du dabigatran a une place étroite dans la stratégie thérapeutique, notamment pour la chirurgie urgente. Sa crainte serait que la mise en place de l'ATUc soit à l'origine d'une hausse considérable de l'utilisation de l'idarucizumab, alors que toutes les hémorragies ne nécessitent pas un recours à un inhibiteur

Albert TRINH-DUC observe que le laboratoire estime à 2 600 patients le nombre de patients pouvant en bénéficier. Or sur 120 000 patients prenant du dabigatran, 5 à 6 % sont susceptibles de faire une hémorragie, dont seule une part est grave, ce qui conduira à inclure seulement une poignée de patients. Il s'interroge sur la méthode de calcul du laboratoire. Par ailleurs, il n'est pas certain que l'économie annoncée par Christophe Decoene sera réellement observée, dans la mesure où les globules et les facteurs de coagulation seront utilisés.

Willy ROZENBAUM observe que, pour mettre à disposition des patients ce produit, tous les services d'urgence devront avoir de quoi traiter un patient. Il demande ce que cela représente et si le laboratoire prévoit de faire payer ces structures. Il rappelle en outre que la mise en place d'une ATUc ne doit remettre en question un protocole en cours.

Lotfi BOUDALI indique que l'estimation du nombre de patients a été fixée par le laboratoire. Si l'ATUc est mise en place, le produit devra être disponible sur tous les centres d'urgence (687 centres en France d'après la Société française de médecine d'urgence). Pour le démarrage de l'ATU, le laboratoire dispose déjà d'un lot pour 400 patients. Au démarrage, un lot par site sera fourni et renouvelé. Les projections fournies par le demandeur permettraient de répondre à la demande. Le laboratoire a décidé de mettre le produit gratuitement à disposition dans le cadre de l'ATU. A ce stade, il importe de s'assurer de l'utilisation correcte du produit dans le cadre de cette ATU.

Il précise que le GIHP a formulé des recommandations dès 2011, et a proposé une stratégie de prise en charge, dont l'antagonisation par des CCP pour lesquels il n'existe que des données expérimentales, raison pour laquelle l'étude de phase III a été lancée.

Lotfi BOUDALI indique que la préoccupation première des réanimateurs est la biologie, qui permet de guider les choix de prise en charge. Le GIHP propose une antagonisation par des produits pour lesquels il n'y a pas de preuve clinique et il existe un risque thrombogène. Les tests spécifiques et le TCA peuvent être utiles pour la prise en charge. L'Agence doit déterminer dans les situations dans lesquelles le médicament peut être utilisé dans le cadre de l'ATU, mais ce n'est pas son rôle d'émettre des recommandations ?

Christian FLAISSIER demande s'il est possible de préciser dans le protocole de l'ATUc que le dabigatran est utilisé dans son indication et qu'il n'existait pas d'alternatives. Beaucoup de patients ont en effet été mis sous dabigatran pour des raisons économiques et non pour des raisons médicales.

Michel BLOUR rappelle que les anticoagulants, NACOs ou AVK, sont les produits qui sont à l'origine du plus grand nombre de décès. On observe un mésusage important avec les anticoagulants, une grande partie de ces effets indésirables pourrait être évitée.

Christian FLAISSIER observe que l'antidote des AVK fonctionne très bien.

Lotfi BOUDALI signale que l'estimation est tout à fait empirique, mais que le laboratoire mettra à disposition de quoi traiter 2 600 patients.

Martine TEBACHER ALT observe que, pour le commun des praticiens, le fait de savoir qu'il existe un antidote peut à nouveau faire réapparaître un certain mésusage du dabigatran.

Lotfi BOUDALI indique que le dabigatran est remboursé malgré un service médical rendu réduit. Il rappelle que le produit va probablement obtenir son AMM européenne en 2016. L'ATUc permet de mettre le produit à disposition de manière anticipée. C'est la HAS, en reconsidérant le service médical rendu, qui a mis en avant l'absence d'antagonisme spécifique, pas l'Agence.

Christophe DUGUET insiste sur l'importance d'éviter une perte de chance majeure pour des patients dont le pronostic vital est engagé. Il s'agit donc de s'assurer que le produit ne soit uniquement utilisé dans ces situations là. La population concernée est ciblée et peu importante. Il ne voit pas comment il serait possible de la restreindre encore.

Willy ROZENBAUM partage ce point de vue. Il ajoute que ces ATU seront souvent accordées *a posteriori*. Le pharmacien sera chargé de s'assurer que les critères sont réunis pour l'utilisation du médicament.

Un évaluateur de l'ANSM observe que, dans beaucoup de situations, la validation sera effectuée par téléphone, *via* une plateforme ouverte 24 heures sur 24 par le laboratoire.

Loffi BOUDALI indique que les indications présentées seront bien précisées dans le PUT qui est en cours de rédaction.

Claire GUY regrette que le PUT ne détaille pas les situations dans lesquelles le produit peut être utilisé.

Christophe DECOENE quitte la séance à 16 heures 25.

Cécile DELVAL observe qu'il s'agit ici de voter le principe de l'ATU, puis d'adapter le PUT ensuite. Il sera transmis aux membres de la Commission.

Albert TRINH-DUC estime que le TCA est inexploitable et qu'il ne sera pas possible d'interpréter les résultats *a posteriori*. Il estime qu'il est prématuré d'autoriser une ATU de cohorte pour un médicament en cours d'essai avec une population incluse si faible, d'autant que la volonté de l'Agence est de favoriser les essais cliniques.

L'évaluateur de l'ANSM rappelle que l'essai clinique en cours est mené par le laboratoire, qui a tout intérêt à ce qu'il aboutisse. Dans le cadre de l'ATU, le produit sera gratuit. L'un des critères de l'ATU de cohorte est de ne pas pouvoir être inclus dans l'essai clinique en cours. Le laboratoire est responsable des inclusions.

Cécile DELVAL estime possible de voter en précisant le périmètre de l'ATU de cohorte, à savoir des patients qui ne peuvent pas rentrer dans l'essai clinique.

Pour Willy ROZENBAUM, il faut s'interroger sur le rapport bénéfice/risque de ce produit chez des patients à risque vital. Il propose de spécifier que ces patients ne peuvent pas rentrer dans l'essai clinique. Il suggère de voter sur le principe de l'ATUc et de demander à l'Agence de préciser les indications qui seront retenues.

Willy ROZENBAUM met au vote le principe de cette ATU de cohorte pour des patients soit dans une indication chirurgicale à préciser, soit dans une indication d'hémorragie grave à préciser, qui ne peuvent pas rentrer dans un essai clinique.

La Commission, après en avoir délibéré, est favorable, par 9 voix pour 1 voix contre et 1 abstention, à la mise en place d'une ATU de cohorte pour Idarucizumab 50 mg/ml solution injectable pour perfusion, l'agent de réversion spécifique du dabigatran, chez les patients traités par Pradaxa®, ne pouvant être inclus dans les essais cliniques, qui nécessitent une réversion rapide des effets anticoagulants du dabigatran :

- pour une intervention chirurgicale en urgence/des procédures urgentes
- en cas d'hémorragie non contrôlée ou menaçant le pronostic vital (voir rubrique 4.4 du Résumé des caractéristiques du produit)

dans les situations cliniques d'urgence requérant une antagonisation rapide (indications à définir).

Pour : Nicolas ALBIN, Gwenaëlle ALLAIN-VERYAC, Michel BIOUS, Jean-Benoît CHENIQUE, Christophe DUGUET, Christian FLAISSIER, Claire GUY, Willy ROZENBAUM, Martine TEBACHER ALT

Contre : Albert TRINH-DUC

Abstention : Stéphane TELLEZ

4. Recommandations temporaires d'utilisation de médicaments (RTU)

4.1. Point sur la RTU baclofène

Nathalie RICHARD présente un point sur la RTU baclofène octroyée le 17 mars 2014. A ce jour, 1 638 médecins sont inscrits et 5 951 patients enregistrés dans le portail de la RTU baclofène.

Nathalie RICHARD présente le premier bilan semestriel des données collectées par le portail qui a été mis en place par le laboratoire. Ce bilan a été soumis au Comité technique de pharmacovigilance.

Après six mois, 3 570 patients étaient enregistrés par 679 médecins (dont 45 % de médecins généralistes). Les patients sont en majorité des hommes (70 %), avec un âge moyen de 48 ans. 60 % des patients enregistrés étaient déjà traités par le baclofène auparavant. 1 400 patients étaient en initiation de traitement, avec pour indication principale la réduction de la consommation d'alcool. Une diminution de la consommation journalière d'alcool a été constatée, de 56,4 grammes par jour chez 782 patients en initiation de traitement, et de 15 grammes environ chez les 1 194 patients en cours de traitement.

Concernant le profil de sécurité, 945 effets indésirables ont été rapportés chez 487 patients (essentiellement des troubles du système nerveux et des troubles psychiatriques). Tous les effets indésirables rapportés dans le cadre du portail étaient ceux déjà rapportés dans le cadre du RCP du baclofène. Il n'y avait pas de corrélation entre la posologie de baclofène utilisée et la survenue d'effets indésirables.

Le Comité technique de pharmacovigilance a conclu qu'on ne devait pas fondamentalement modifier la RTU. Cependant, le comité a souhaité que le groupe de travail Grossesse soit saisi par rapport à l'indication du baclofène dans le cadre d'une grossesse. Il a également souhaité un élargissement du suivi national à d'autres indications hors AMM du baclofène, notamment l'indication concernant la perte de poids. Par ailleurs, pour améliorer l'inclusion des patients, il est prévu de simplifier le protocole de la RTU après discussion avec les professionnels concernés. Cette simplification sera accompagnée d'une campagne de communication, qui n'a peut-être pas été suffisante au moment de la mise en place de la RTU baclofène.

Willy ROZENBAUM s'interroge sur l'objectif de la simplification du protocole.

Nathalie RICHARD répond qu'il s'agit d'améliorer l'adhésion des médecins généralistes. Elle signale par ailleurs que les données de l'Assurance maladie montrent que 100 000 patients sont actuellement traités par baclofène et une augmentation des chiffres de vente du baclofène depuis la mise en place de la RTU.

Jean-Benoît CHENIQUE ne voit pas l'intérêt, au moins en libéral, de faire une RTU puisqu'il est possible de prescrire hors AMM. Un médecin généraliste n'a pas le temps de remplir les obligations liées à la RTU.

Christophe DUGUET souhaite connaître la part des professionnels de santé qui ne prescrivait pas de baclofène avant la RTU et la part de ceux pour lesquels il s'agit d'une régularisation de leur pratique. Par ailleurs, dans ce dispositif, l'enjeu n'est pas d'inclure 100 % des patients, mais de pouvoir acquérir des données permettant de porter un avis sur la sécurité et l'efficacité. Ainsi, il demande à partir de combien de patients il serait possible de considérer que les données sont suffisamment représentatives.

Catherine DEGUINES indique que les médecins prescripteurs ne sont pas identifiés, on ne peut donc connaître la typologie des prescripteurs. En revanche, elle précise que les données de pharmacovigilance rapportées hors RTU et hors AMM sont assez proches de ce qui est observé avec la RTU.

Nathalie RICHARD observe que le but de la RTU est de collecter des données, mais aussi de sécuriser et d'homogénéiser les pratiques de prescription.

Willy ROZENBAUM demande si les résultats des essais récemment terminés sont disponibles.

Nathalie RICHARD répond par la négative.

4.2. Méthotrexate (grossesse extra-utérine)

Le Pr. Henri MARRET est gynécologue-obstétricien au CHRU de Tours. Il est également membre du Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français (CNGOF) qui a engagé un travail sur l'utilisation hors AMM du méthotrexate dans la prise en charge de la grossesse extra-utérine, travail qui a servi de base à la demande de RTU. Le Dr Laurence Lagarce, du centre régional de pharmacovigilance d'Angers assiste à la séance par téléphone.

Le Pr. Henri MARRET indique que le traitement par méthotrexate de la Grossesse extra-utérine (GEU) existe maintenant depuis 50 ans. En France, selon le PMSI, sur 14 000 GEU traitées en 2013, 6 500 (soit 45 %) l'ont été par du méthotrexate. Le méthotrexate est utilisé actuellement hors AMM. Il n'y a pas d'alternative médicamenteuse, mais une alternative chirurgicale, plus souvent par coelioscopie (salpingotomie).

Trois règles ont été établies par le CNGOF pour la prise en charge de la grossesse extra-utérine :

- Il faut confirmer le diagnostic de GEU par des algorithmes précis et l'utilisation de critères de sélection est recommandée (Grade B).
- Il faut éliminer les complications majeures de la GEU (saignements) par des critères cliniques et échographiques pour établir les contre-indications gynécologiques du méthotrexate ;
- Il faut informer la patiente du diagnostic, des conséquences de cette GEU et du choix de thérapeutiques existants en respectant si possible le principe du choix partagé.

L'incidence de la GEU en France est de 12 à 14 pour 1 000 grossesses. Elle est en augmentation régulière depuis une vingtaine d'années. La GEU reste, en dehors de la France, la première cause de mortalité maternelle au premier trimestre de la grossesse si l'on exclut les complications d'IVG. Les facteurs de risque de GEU sont les infections pelviennes, qui entraînent des adhérences de la trompe, les antécédents chirurgicaux, certains contraceptifs (stérilet et microprogestatifs), le tabac, l'âge et la PMA.

Les signes qui conduisent à suspecter une GEU sont des métrorragies, des douleurs pelviennes et un retard de règles. Un test de grossesse positif et une échographie qui montre un utérus vide avec éventuellement une masse annexielle permettent de confirmer le diagnostic.

Les risques de la GEU peuvent être immédiats (hémopéritoine par rupture tubaire, hémorragie). Il y a un risque plus tardif de stérilité tubaire (retrait de la trompe ou endommagement) et de récurrence.

Les principaux avantages du méthotrexate sont d'éviter l'acte chirurgical et de permettre une conservation tubaire et donc une bonne fertilité. A l'inverse, l'inconvénient du méthotrexate est qu'on ne vérifie pas de manière réelle le diagnostic de GEU par coelioscopie et qu'il impose un suivi médical pour vérifier que la grossesse s'interrompt bien.

Selon le registre d'Auvergne, sur 2 845 GEU colligées depuis une quinzaine d'années, dont 1196 salpingotomies, le taux d'échec est de 6,7 %. Après chirurgie, le taux d'échec est de 6,6 à 17,5 %. Il est alors recommandé de recommencer l'acte chirurgical (0 à 2 % des cas) ou de prescrire du méthotrexate en deuxième intention.

Le protocole prévoit une injection unique de méthotrexate pour laquelle les résultats obtenus sont moins bons qu'avec la salpingotomie (22,5 % d'échec avec le méthotrexate). Avec une deuxième injection, 7 jours plus tard, les résultats sont aussi bons qu'avec la salpingotomie (5,8 % d'échec).

En termes de fertilité, le taux de conception après deux ans est de 64 % après une salpingectomie, 70 % après une salpingotomie et 67 % après traitement au méthotrexate. Il n'y a donc pas de différence significative entre les 3 méthodes de traitement.

Le risque de récurrence de GEU est identique (6 à 10 %) avec les trois techniques (légèrement inférieur en cas de retrait de la trompe).

Christophe DUGUET quitte la séance à 17 heures.

S'agissant du coût, le méthotrexate est moins cher que la salpingotomie si une seule injection est nécessaire. Avec deux injections, les deux coûts sont assez proches (2 000 euros environ).

La plupart des patientes préfèrent initialement recourir au méthotrexate. A l'issue de l'ensemble des traitements, les patientes chez qui le méthotrexate n'a pas fonctionné ne feraient pas le même choix.

Les GEU non tubaires concernent 1 à 2 % des cas de GEU. Le traitement est quasiment exclusivement le méthotrexate, la chirurgie étant dangereuse. Il arrive que les professionnels soient confrontés à des grossesses de localisation indéterminée, invisibles à l'échographie, avec un taux d'hCG relativement élevé. En-dessous de 2 000, il est possible d'attendre. Au-delà, il faut intervenir : le méthotrexate constitue le traitement de référence de ces grossesses qui sont probablement extra-utérines.

Les grossesses intra-abdominales sont une situation extrêmement particulière. Si la grossesse est très évoluée, il n'est plus possible de recourir au méthotrexate.

En conséquence, une demande de RTU a été déposée, elle fait suite au travail réalisé en 2014 par le CNGOF. Elle vise à encadrer la prescription hors AMM de méthotrexate.

Willy ROZENBAUM demande ce qu'il en est en cas de grossesse intra-abdominale.

Henry MARRET indique qu'il faut distinguer deux cas. Lorsque la grossesse intra-abdominale est très évoluée, la chirurgie est alors recommandée avec éventuellement du méthotrexate, la prise en charge se fait au cas par cas. Dans le cas d'une petite GEU, à faible risque, on peut aussi être amené à utiliser du méthotrexate en fonction de la situation.

Nicolas ALBIN demande si les grossesses molaires entrent dans le même champ.

Henri MARRET précise que la grossesse molaire n'est pas potentiellement évolutive et ne peut mener à des naissances. Il s'agit d'une aberration chromosomique, 2 chromosomes qui ont fécondé un ovocyte ce qui conduit à une impasse génétique, ou d'une tumeur pelvienne qui part d'une grossesse. Elle nécessite une dose plus importante de méthotrexate que pour la GEU, car les taux d'hCG sont plus importants.

Claire GUY demande quel est le risque qu'une grossesse soit considérée comme de localisation inexploquée alors qu'elle est bien intra-utérine.

Henri MARRET rappelle qu'il existe en ce sens trois règles pour la prise en charge de la grossesse extra-utérine. Un certain nombre de grossesses vont néanmoins rester indéterminées. Il peut arriver de façon tout à fait exceptionnelle qu'une patiente soit traitée au méthotrexate alors que la grossesse est bien intra-utérine. Il arrive également, dans une grossesse sur 100 000, qu'une GEU et une grossesse intra-utérine soient associées. Cette situation impose un traitement chirurgical.

Willy ROZENBAUM demande comment se fait le choix de traiter *in situ* ou par voie systémique.

Henri MARRET indique que le traitement par voie intra-musculaire (IM) est préféré. Dans la plupart des cas de grossesse tubaire, le traitement se fera par voie IM. Le traitement *in situ* consiste à ponctionner la grossesse sous échographie et à injecter du méthotrexate, dans des localisations très difficiles d'accès d'un point de vue chirurgical (grossesses cervicales, interstitielles, etc.). Il pourrait être envisagé pour les grossesses tubaires avancées, évolutives, avec un embryon ayant une activité cardiaque, mais une patiente présentant des contre-indications chirurgicales. L'indication *in situ* ne concerne en général pas les GEU standards, tubaires et peu évolutives.

Albert TRINH-DUC demande si le trio clinique doit être obligatoirement constaté pour conclure à une GEU.

Henri MARRET indique que cela serait trop simple. Une patiente peut par exemple avoir des règles presque normales. Les douleurs et les saignements surviennent lorsque la grossesse commence à prendre de la place dans la trompe.

Albert TRINH-DUC ne comprend pas qu'un traitement soit effectué si la patiente n'est pas symptomatique.

Henri MARRET indique que c'est une question de taille de la grossesse. Le méthotrexate reste le traitement des petites GEU. Il n'est cependant pas possible de laisser évoluer les GEU jusqu'à ce qu'elles soient symptomatiques.

Un évaluateur de l'ANSM présente les résultats des essais randomisés contrôlés de la méta-analyse de 2007. L'odd ratio (OR) du taux de succès du traitement par méthotrexate en IM dose unique *versus* la chirurgie est de 0,38. Avec une dose de rattrapage, l'OR est de 1,11, soit 82 à 95 % de taux de réussite pour le traitement par méthotrexate. La différence n'est donc pas significative.

En termes de profil de sécurité d'emploi, les effets indésirables rapportés dans l'indication dans la littérature et dans la base nationale de pharmacovigilance sont les atteintes hépatiques de type cytolyse, les atteintes hématologiques (aplasie médullaire, pancytopenie, agranulocytose, neutropénie, thrombopénie) avec émergence d'infections opportunistes (candidose buccale), les atteintes cutanées (prurit, rash cutané, érythème vésiculeux, nécrose cutanée, toxidermie), l'insuffisance rénale et la pneumopathie interstitielle, les stomatites, dermatites, éruptions maculo-papuleuses, des troubles gastro-intestinaux, des réactions d'hypersensibilité, de phototoxicité ou de photodermatose. Une recrudescence des douleurs abdomino-pelviennes est possible dans les 48 à 72 heures suivant le traitement. Un traitement antalgique peut être prescrit.

Concernant les modalités de prescription, l'indication proposée pour cette RTU est le traitement médical de la grossesse extra-utérine, en précisant que le traitement peut être administré en première intention ou après échec d'un traitement chirurgical. Les critères de prescription sont la GEU pauci ou asymptomatique, un taux d'hCG inférieur à 5 000 mUI/ML (10 000 dans certains cas) et la GEU visible à l'échographie.

La posologie recommandée est de 1 mg/kg administré par voie intramusculaire en dose unique. Si la cinétique de décroissance d'hCG plasmatique n'est pas satisfaisante, l'injection peut être renouvelée. Une administration *in situ* de méthotrexate à la dose de 1 mg/kg peut être réalisée dans le cas des grossesses interstitielles, cervicales ou sur cicatrice de césarienne.

En ce qui concerne les précautions d'emploi, un bilan biologique pré-thérapeutique (NFS, TP, TCA, fonction rénale et hépatique) doit être réalisé avant toute injection.

Le groupe de travail Grossesse-Allaitement de décembre 2014 suggère de respecter un délai de deux mois avant une nouvelle conception : les patientes doivent utiliser une contraception efficace au cours des deux mois suivant la dernière administration du méthotrexate. Par ailleurs, il ne faut pas associer de traitement antalgique par, AINS au méthotrexate en raison de l'augmentation du risque de toxicité du méthotrexate.

Les contre-indications sont celles du RCP du méthotrexate ainsi que :

- tous les symptômes pouvant laisser penser à une complication hémorragique (état hémodynamique instable, épanchement intra-abdominal de grande abondance, douleurs abdominales importantes) ;
- taux d'hCG plasmatique supérieur à 10 000 mUI/mL ;
- thrombopénie ;
- leucopénie ;
- anémie ;
- insuffisance rénale sévère ;
- taux d'ASAT ou d'ALAT supérieur à trois fois la normale ;
- troubles de la coagulation ou un traitement anticoagulant en cours pour la voie IM.

Un paragraphe supplémentaire a été ajouté pour les contre-indications en cas de localisation tubaire :

- sac gestationnel ou hématosalpinx supérieur ou égal à 4 centimètres ;
- activité cardiaque visible.

En termes de conditions de prescription et de délivrance, le méthotrexate dans la GEU sera réservé à l'usage hospitalier, avec une prescription réservée aux spécialistes en gynécologie-obstétrique. Une mention pourrait être ajoutée pour les services d'urgence.

La manipulation du méthotrexate à l'hôpital doit être réalisée par un personnel spécialisé, avec des mesures spécifiques précisées dans le protocole. Trois laboratoires sont concernés (Teva, Mylan, Biodim). La plupart du temps, les hôpitaux utilisent des présentations à 25 mg/mL ou 50 mg/2mL pour parvenir à la dose nécessaire avec le moins de manipulations possibles. La présentation de METOJECT pour injection sous-cutanée avec aiguille préfixée à la seringue préremplie est inadaptée.

Le suivi des patientes repose sur des visites obligatoires documentées à J0, J+7 avec dosage hCG et décision éventuelle d'une seconde injection et à J+14 en cas de seconde injection. La date de négatation des hCG est également importante pour attester de la réussite du traitement.

Gwenaëlle ALLAIN-VEYRAC estime qu'il s'agit d'un parfait exemple de mise en place de RTU pour encadrer un usage hors AMM qui durait depuis longtemps.

Michel BOUR observe que la contre-indication pour les patientes ayant des transaminases supérieures à trois fois la normale interdit à une patiente atteinte d'une hépatite chronique C d'être traitée par méthotrexate. Or le méthotrexate n'entraîne une atteinte hépatique après une à deux injection(s) que de façon très exceptionnelle. Il ne voit donc pas l'intérêt de cette contre-indication et suggère plutôt de prévoir une mesure préalable des transaminases.

Isabelle YOLDJIAN observe que les RCP ne sont pas tous identiques. Ce taux de trois fois supérieur à la normale a donc dû être choisi arbitrairement. Il peut être modifié dans le protocole.

Michel BOUR considère qu'il n'existe *a priori* pas de contre-indications, sauf en cas d'hépatite sévère.

Isabelle YOLDJIAN propose de supprimer la mention des ASAT et ALAT trois fois supérieures à la normale et de la remplacer par « atteintes hépatiques sévères ».

Martine TEBACHER ALT demande comment la limite de 4 centimètres pour l'hématosalpinx a été fixée.

Gwenaëlle ALLAIN VEYRAC quitte la séance à 17 heures 30.

Henri MARRET indique que la taille de l'hématosalpinx a été choisie comme critère, car il n'est pas toujours possible de voir la taille de la grossesse. Au-delà de 4 centimètres, le traitement chirurgical est préférable, car il peut y exister un risque de prérupture, d'autant que le méthotrexate n'a pas une action immédiate. Pour des grossesses importantes en taille, la chirurgie paraît plus raisonnable face au risque de rupture et parce que le traitement sera plus certainement une salpingectomie qu'une salpingotomie, une trompe trop abîmée devant être supprimée.

Albert TRINH-DUC demande à partir de quand une décroissance des hCG est attendue et à partir de quand une deuxième injection est préconisée.

Henri MARRET indique qu'il faut que la prise de sang à J+7 montre une diminution d'au moins 15 % du taux d'hCG initial pour ne pas procéder à une deuxième injection.

Albert TRINH-DUC signale que, dans les établissements où il n'y a pas de hotte de préparation, la préparation du cytotoxique se fait sans hotte. Il demande comment se définit un personnel compétent, notamment pour les femmes en âge de procréer.

Isabelle YOLDJIAN indique que ce personnel doit être habilité et connaître les manipulations des produits cytotoxiques. Le produit ne peut pas être considéré comme une préparation magistrale mais comme une reconstitution.

Martine TEBACHER ALT indique que la préparation relève du pharmacien responsable. Les règles de protection professionnelle au maniement des produits cytotoxiques doivent être appliquées.

Henri MARRET indique que la préparation est effectuée en général en pharmacie. Une ou deux doses sont stockées pour les nuits, week-end et jours fériés. Ces seringues sont préparées en général aux alentours de 60 mg, le poids moyen des femmes françaises étant de 60 kg. L'évaluateur de l'ANSM ajoute que certains établissements de santé utilisent des dispositifs de transfert sécurisés testés pour la manipulation de produits cytotoxiques.

Le Docteur LAGARCE précise que certaines cliniques sous-traitent leurs préparations de chimiothérapie à des pharmacies importantes qui ont la capacité de préparer dans de bonnes conditions. Cela pourrait aussi être le cas pour le méthotrexate.

Christian FLAISSIER observe que les patientes ayant une GEU asymptomatique ne vont pas consulter.

Henri MARRET indique qu'à partir de 7 semaines d'aménorrhée, une GEU va saigner et s'accompagner de métrorragies et douleurs, sauf en cas exceptionnel de grossesse intra-abdominale.

Albert TRINH-DUC suggère de retirer le terme « GEU asymptomatique » dans le libellé de l'avis.

Albert TRINH-DUC demande si le nombre d'injections peut être limité.

Henri MARRET indique qu'il est prévu deux injections au maximum.

Michel BIOUS demande si tous les génériques pourront être prescrits.

L'évaluateur de l'ANSM indique que les laboratoires des trois génériques du méthotrexate (voie injectable) ont accepté de participer à la RTU.

L'évaluateur de l'ANSM précise que toute nouvelle spécialité de méthotrexate par voie injectable est susceptible d'intégrer la RTU *a posteriori*.

Albert TRINH-DUC demande si le laboratoire est disposé à demander l'AMM.

Isabelle YOLDJIAN indique qu'un laboratoire y réfléchit. Pour rappel, la RTU est valable trois ans, renouvelable.

Henri MARRET quitte la séance à 17 heures 45.

La communication téléphonique avec le Docteur LAGARCE est interrompue.

Willy ROZENBAUM met la proposition au vote

La Commission, après en avoir délibéré, est favorable à l'unanimité à l'utilisation du méthotrexate dans le cadre d'une recommandation temporaire d'utilisation (RTU) dans le Traitement Médical de la grossesse extra-utérine (GEU), sous réserve de respecter le protocole de suivi qui sera mis en place et si tous ces critères ci-dessous sont réunis :

- *GEU pauci-symptomatique ;*
- *taux d'hCG plasmatique < 5000 mUI/ml (le traitement par MTX reste toutefois envisageable si le taux d'hCG plasmatique est compris entre 5000 et 10 000 mUI/ml) ;*
- *état hémodynamique stable ;*
- *GEU visible à l'échographie ;*
- *sac gestationnel ou Hématosalpinx < 4 cm (uniquement en cas de GEU tubaire),*

Le protocole de suivi sera modifié pour remplacer la contre-indication « ASAT ou ALAT à un taux supérieur à 3 fois la normale » par « atteinte hépatique sévère ».

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

En l'absence de questions, le Président clôt la séance à 17 heures 50.

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

Willy ROZENBAUM