

Secrétariat des Commissions

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

Compte-rendu de la séance du 19 janvier 2017

PARTICIPANTS

Membres de la Commission :

Marie-Alix ALIX
Serge ANE
Marc BARDOU
Driss BERDAI
Michel BIOUS
Raphaël FAVORY
Hélène POLLARD
Albert TRINH-DUC

Membres de la Commission absents :

Nicolas ALBIN
Isma AZIBI
Jacques JOURDAN
Nathalie TELLIER

Directeur général de l'ANSM ou son représentant :

Elodie CHAPEL, Direction de l'évaluation

Secrétariat de la Commission :

Marie-Lise MIGUERES
Magali RODDE
Corinne CHARDAVOINE
Patricia ESTRELLA

Participants de l'ANSM :

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

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

Cécile DOP, Direction des vaccins, des médicaments anti-infectieux, en hépato-gastroentérologie, en dermatologie, de thérapie génique et des maladies métaboliques rares

Nathalie DUMARCET, Direction des vaccins, des médicaments anti-infectieux, en hépato-gastroentérologie, en dermatologie, de thérapie génique et des maladies métaboliques rares

Gwennaëlle EVEN, Direction des médicaments en cardiologie, rhumatologie, stomatologie, endocrinologie, gynécologie, urologie, pneumologie, ORL, allergologie

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

Florian LE CAIGNEC, 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

Jean-Michel RACE, Directeur des médicaments en cardiologie, rhumatologie, stomatologie, endocrinologie, gynécologie, urologie, pneumologie, ORL, allergologie

Camille SCHURTZ, Direction des médicaments en cardiologie, rhumatologie, stomatologie, endocrinologie, gynécologie, urologie, pneumologie, ORL, allergologie

Prestataires :

Céline LEVESQUE, rédacteur société Ubiquis

Nicolas BOHIN, Films de l'Arche

Audrey MOTTIER Films de l'Arche

Claude POUPARD, Films de l'Arche

Ordre du jour réalisé

1	APPROBATION DU COMPTE RENDU DE LA COMMISSION DU 17 NOVEMBRE 2016	4
2	ANNONCE DES CONFLITS D'INTERETS	4
3	AUTORISATION TEMPORAIRE D'UTILISATION DE COHORTE (ATUC)	4
3.1	ATUc Natrium thiosulfat (thiosulfate de sodium) (Pour avis)	4
4	RETOUR D'INFORMATIONS DES DOSSIERS EXAMINES PAR LE CHMP LORS DES REUNIONS DE DECEMBRE 2016 (POUR INFO)	8
4.1	Alectinib (Alecensa)	8
4.2	Baricitinib (Olumiant)	8
4.3	Chlormethine (Ledaga)	8
5	AUTORISATION TEMPORAIRE D'UTILISATION DE COHORTE (ATUC) (SUITE)	9
5.1	ATUc Atézolizumab (Pour avis)	9
5.2	ATUc Atgam (Immunoglobuline équine anti-thymocytes humains) (Pour avis)	14
5.3	ATUc Brineura (Pour avis)	17
5.4	ATUc Prohippur (Benzoate de sodium) (Pour avis)	19

Le quorum est atteint avec 8 membres présents. Hélène Pollard rejoint la réunion au cours de l'examen du point n°3.

Le président ouvre la séance à 13 heures 05.

1 Approbation du compte rendu de la commission du 17 novembre 2016

Le compte rendu de la réunion de la commission initiale du 17 novembre 2016 est approuvé à l'unanimité des membres présents.

Pour : Marie-Alix ALIX, Serge ANE, Marc BARDOU, Driss BERDAI, Michel BLOUR, Raphaël FAVORY, Albert TRINH-DUC

2 Annonce des conflits d'intérêts

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

3 Autorisation temporaire d'utilisation de cohorte (ATUc)

3.1 ATUc Natrium thiosulfate (thiosulfate de sodium) (Pour avis)

L'évaluateur de l'ANSM présente le dossier. La demande d'ATU de cohorte du Natrium thiosulfate est déposée par le laboratoire Koehler dans le traitement de la calciphylaxie chez l'adulte. La posologie recommandée correspond à une dose de 25 grammes, administrée trois fois par semaine jusqu'à guérison des plaies. Le Natrium thiosulfate 25 % est administré par perfusion intraveineuse en fin de dialyse chez les patients hémodialysés. La dose est à moduler selon la durée et la fréquence des dialyses.

Le Natrium thiosulfate est désigné en tant que médicament orphelin depuis 2011 dans le traitement de la calciphylaxie. Ce produit dispose d'une AMM en Allemagne et aux Etats-Unis pour une autre indication (intoxication aux cyanhydriques).

En France, le Natrium thiosulfate était disponible en préparation hospitalière, puis dans le cadre d'ATU nominatives depuis 2006, avec 833 patients qui ont pu bénéficier du traitement. Le nombre d'ATU nominatives augmente chaque année au rythme de 180 à 200 patients traités par an dont 150 nouveaux patients. En 2016, des ATU nominatives ont été délivrées au bénéfice de 245 patients dont 179 initiations.

L'évaluateur de l'ANSM rappelle que la calciphylaxie est une microangiopathie artériolaire thrombosante cutanée marquée par des dépôts calciques au niveau de la média et une hyperplasie de l'intima des artérols dermiques et hypodermiques. L'incidence de la calciphylaxie est assez faible : 1 % à 4 % par an chez les patients hémodialysés. La mortalité est très importante : 50 % des patients décèdent dans l'année suivant le diagnostic (généralement de sepsis ou de défaillance multiviscérale). Il existe plusieurs facteurs de risque (sexe féminin, obésité, prise de certains traitements, diabète, etc.).

La prise en charge de la calciphylaxie est multidisciplinaire, sans recommandations officielles. Cette prise en charge passe par un contrôle des facteurs étiologiques, par un traitement local et général des nécroses, par un contrôle des facteurs de retard à la cicatrisation et par l'utilisation d'un chélateur du calcium (Natrium thiosulfate).

Le Natrium thiosulfate est un chélateur de calcium qui solubilise les cations et les élimine dans les urines. Le médicament présente un effet antioxydant qui restaure la fonction endothéliale. L'efficacité du produit repose sur des *case reports* d'utilisation dans la littérature, colligés dans une méta-analyse de Smith et al. reposant sur 61 cas et 34 publications. Cette méta-analyse fait état d'une cicatrisation partielle ou complète des plaies chez 82 % des patients et d'une résolution de la douleur dans 68,9 % des cas, avec une réduction du recours aux analgésiques. Les données d'efficacité du Natrium thiosulfate s'appuient également sur l'étude rétrospective de Zitt et al. menée

auprès de 27 patients répartis dans sept centres de dialyse. Dans cette étude, menée entre 2004 et 2010, les patients étaient traités pendant 96 jours avec un suivi de 101 jours. Les résultats montrent une rémission complète pour 14 patients (52 %), une rémission partielle pour 5 patients (19 %), une progression de la pathologie pour 8 patients (30 %) dont 4 amputations et 14 décès pendant le suivi (52 %). Ce travail conclut à un fort taux de rémission complète et partielle (70 %) mais observe une mortalité élevée (52 %). Les données d'efficacité reposent également sur l'étude rétrospective Nigwekar et al. menée auprès de 172 patients dialysés et traités pour calciphylaxie entre 2006 et 2009. La dose administrée était de 25g et la durée du traitement de 92 jours. Le traitement a été évalué par un questionnaire envoyé au patient et au médecin. Il en ressort les résultats suivants : une rémission complète dans 26 % des cas, une nette amélioration dans 18,9 % des cas, une amélioration dans 28,3 % des cas, une progression de la pathologie dans 5,7 % des cas, et 35 % de décès à un an. L'étude Nigwekar conclut à une réduction de la douleur et des lésions ulcéreuses et à une réduction de la mortalité par rapport aux données historiques.

L'évaluateur de l'ANSM rappelle que les données d'efficacité sont issues de la littérature scientifique, principalement des *case reports* et des études rétrospectives. Ces données sont peu robustes et ne permettent pas de statuer sur l'efficacité du traitement. Il existe cependant un rationnel pharmacologique de la guérison des lésions ulcéreuses avec la solubilisation du calcium des artères, une restauration des propriétés élastiques des artères et une meilleure irrigation sanguine. La dose la plus utilisée dans les études était de 25g au rythme des dialyses. Les études rapportent une réduction de la douleur et des lésions ulcéreuses, et une réduction de la mortalité par rapport aux données historiques.

L'évaluateur de l'ANSM commente ensuite les données de sécurité issues de la littérature et d'un PSUR sur la période 2011-2014. Il en ressort que le produit est bien toléré. Les effets indésirables les plus fréquents sont des céphalées, des nausées et des vomissements. Il est noté également des effets indésirables en lien avec des perturbations électrolytiques. A long terme, il est observé des déminéralisations osseuses dans des études animales et chez l'homme.

Un essai de phase 3 a été lancé dans l'indication de calciphylaxie, comparant le Natrium thiosulfate à un placebo pour évaluer la réduction de la consommation d'analgésiques mais cet essai a été stoppé par décision du promoteur (Luitpold Pharmaceuticals) en novembre 2015. Un essai de phase 2/3 est en cours en Allemagne, Suisse et Autriche et pourrait s'étendre à la France avec l'ouverture de quatre centres. Outre le Natrium thiosulfate, d'autres traitements sont en développement : le SNF472, le Lanthanum Carbonate et la supplémentation en vitamine K.

La calciphylaxie est une maladie orpheline, les études sont ainsi complexes à mener. La mortalité s'élève à 50% à un an. Il y a un besoin thérapeutique et pas d'alternative à ce traitement à ce jour. Les données fournies ne permettent pas d'apprécier l'efficacité d'un traitement par Natrium thiosulfate sur la base d'essais cliniques de méthodologie robuste, il existe cependant un rationnel pharmacologique à son utilisation. De plus, depuis 2006, en France 833 patients ont pu bénéficier du traitement dans le cadre des ATU nominatives. Enfin, la sécurité du produit est bonne.

Ce dossier a été soumis à l'avis du groupe de travail sur les médicaments du système cardiovasculaire et les médicaments indiqués dans la thrombose (CARDIO) lors de sa réunion du 8 septembre 2016. Ce groupe considère que les données cliniques sont limitées et que les essais sont contrôlés par les données historiques et de faible méthodologie. Le groupe CARDIO s'est prononcé en faveur de l'ATU de cohorte de Natrium thiosulfate en l'attente des résultats des essais cliniques. Une revue des patients traités en ATU nominatives sera effectuée et permettra d'améliorer les connaissances sur l'efficacité du traitement dans la calciphylaxie. Concernant le suivi, le groupe CARDIO a émis le souhait d'ajouter une échelle de douleur dans le PUT, et de réaliser un ECG avant la dialyse et la délivrance du Natrium thiosulfate pour la première administration, à renouveler en pré-dialyse à une semaine.

Compte tenu des éléments présentés, il est demandé à la commission d'évaluation initiale du rapport bénéfice/risque si elle est favorable à l'utilisation du Natrium thiosulfate, dans le cadre d'une ATU de cohorte, dans le traitement de la calciphylaxie chez l'adulte.

Marc BARDOU ouvre la discussion.

Michel BLOUR souhaite savoir si le nombre des patients ayant bénéficié du traitement dans le cadre des ATU nominatives est stable chaque année.

L'évaluateur de l'ANSM répond que ce nombre est en constante augmentation.

Gwennaëlle EVEN ajoute que 136 patients ont bénéficié d'une ATU nominative en 2012 contre 245 en 2016.

Driss BERDAI demande si les informations disponibles sur les patients ayant bénéficié d'une ATU nominative permettent de fournir des données plus complètes sur le devenir des patients traités (par exemple, sur un critère de survie).

Gwennaëlle EVEN souligne que ces informations ne sont pas encore disponibles mais qu'il est programmé de réaliser une étude conjointe entre l'ANSM et le service de Monsieur TRINH-DUC en vue d'approfondir les données sur la période 2012-2016.

Albert TRINH-DUC précise que les ATU nominatives ne sont pas dédiées à évaluer l'efficacité, mais pourraient néanmoins apporter des informations *via* un PUT (qui n'avait été prévu lors de la mise en place de cette ATU). Ce travail sera mené avec le centre de référence de Nantes qui a mis en place une cohorte (Calciwest). Cette étude qui englobe 650 patients permettra d'estimer l'efficacité du traitement, étant supposé qu'un traitement précoce est plus efficace. Ce travail sera porté par l'ANSM même s'il sera mené par des évaluateurs externes.

Jean-Michel RACE ajoute qu'il n'existe pas à ce jour de données sur les motifs de non-renouvellement des ATU nominatives (guérison ou décès). L'étude qu'il est projeté de mener permettra de répondre à ces questions.

Madame POLLARD rejoint la réunion à 13 heures 25.

Marc BARDOU souhaite savoir si tous les patients souffrant de calciphylaxie bénéficient d'une ATU nominative, c'est-à-dire qu'il existe un besoin médical non couvert, ou s'il existe d'autres prises en charge possibles, médicamenteuses ou pas.

Jean-Michel RACE précise qu'il existe aussi des prises en charge non médicamenteuses, notamment des caissons hyperbares ou les pansements à pression négative. Il est ainsi difficile de dire que les demandes d'ATU nominatives représentent l'exhaustivité des besoins.

Albert TRINH-DUC précise que l'usage de la spécialité est relativement homogène sur l'ensemble du territoire, ce qui conforte l'usage du traitement bien établi. Ce traitement est aussi délivré dans des centres de dialyse hors CHU.

Driss BERDAI s'enquiert du nombre de patients hémodialysés en France, pour évaluer le nombre de patients atteints de calciphylaxie. Il note par ailleurs que le fait qu'il s'agisse d'une maladie orpheline complexifie la réalisation d'un essai clinique. Cependant, compte tenu du nombre d'ATU nominatives accordées, la réalisation d'un essai clinique à l'échelle européenne paraît envisageable.

Marc BARDOU sollicite des précisions sur le nombre de centres qui seraient ouverts en France dans le cadre de l'essai de phase 2/3 en cours en Allemagne, Autriche et Suisse.

Marie-Alix ALIX constate que le médicament ne permet que de diminuer les douleurs. Ses effets sont donc peu importants.

Marc BARDOU s'interroge sur les causes des décès en cas de rémission complète.

Jean-Michel RACE rappelle tout d'abord que la mortalité est très élevée. La calciphylaxie a des effets directs thrombotrophiques. L'apparition d'une calciphylaxie n'apparaît pas à l'initiation de l'hémodialyse mais peut être considérée comme le témoin d'un état général dégradé. Les raisons des décès sont donc multiples (cardiovasculaires, septiques, etc.). Si les études le confirment, le Natrium thiosulfate semble aider à la fermeture des plaies, mais il restera un fort taux de mortalité dès lors que les patients seront hémodialysés depuis plusieurs années.

Marc BARDOU demande si le médicament vise une réduction de la mortalité ou la guérison des plaies cutanées et donc l'atténuation de la douleur. Il ajoute que c'est peut-être uniquement grâce à une administration très précoce que le traitement pourra produire un effet sur la mortalité.

Jean-Michel RACE signale que l'effet du traitement sur la fermeture des plaies devrait permettre de réduire les causes de décès liés à des causes septiques.

Serge ANÉ demande si le diagnostic est uniquement posé à l'apparition des symptômes.

Jean-Michel RACE reconnaît que le diagnostic est souvent posé au moment de l'apparition de plaies douloureuses. Il ajoute par ailleurs que la localisation des plaies peut être variée : plaies artérielles sur les membres inférieurs, plaies sur la paroi abdominale, plaies sur la cuisse. Le diagnostic peut aussi être posé avec l'apparition d'une maladie anatomopathologique. Des plaies peuvent aussi apparaître en radiologie.

Albert TRINH-DUC précise que le diagnostic initial est toujours très difficile à poser. Les biopsies ne sont pas toujours réalisées pour confirmer le diagnostic. Le nombre d'ATU augmente, le médicament doit avoir une efficacité si les praticiens l'utilisent, mais il reconnaît que les éléments de preuve sont aujourd'hui limités.

Jean-Michel RACE convient du fait que les données d'efficacité restent faibles. En revanche, les données de tolérance sont rassurantes.

Hélène POLLARD s'enquiert de l'âge moyen des personnes hémodialysées traitées avec ce produit.

L'évaluateur de l'ANSM indique que les patients étaient âgés de 52 ans en moyenne dans la méta-analyse de Smith.

Jean-Michel RACE ajoute que les patients jeunes entrent plus facilement dans les programmes de greffe rénale.

Raphaël FAVORY revient sur l'efficacité en fonction du délai d'apparition de la maladie. Il préconise de stratifier les patients à la randomisation, si cela est possible. L'efficacité en fonction de la précocité du diagnostic de la maladie ne pourra être observée de manière éthique qu'avec une étude rétrospective. L'étude menée par Albert Trinh-Duc sera intéressante en ce sens.

Marc BARDOU souhaite savoir ce qui détermine l'utilisation en pratique du Natrium thiosulfate en France, étant donné qu'il n'existe pas de recommandations. L'augmentation du nombre d'ATU nominatives est-elle liée à l'augmentation de la prévalence ou à l'intérêt du Natrium thiosulfate ?

Gwennaëlle EVEN estime difficile de répondre à cette question, les deux motivations pouvant être avancées. Dès lors que les patients ne répondent pas aux soins locaux, il semblerait que les praticiens utilisent le Natrium thiosulfate, mais cette interprétation n'est pas étayée de manière robuste.

Marc BARDOU souhaite savoir s'il existe des schémas posologiques alternatifs à la dose de 25 g trois fois par semaine.

Gwennaëlle EVEN répond que ce schéma de 25g trois fois par semaine au rythme des dialyses correspond à 85 % des demandes d'ATU nominatives et les cas les plus fréquemment décrits dans la littérature. Dans moins de 5 % des demandes, il est proposé une administration quotidienne à une dose réduite.

Albert TRINH-DUC ajoute qu'il existe aussi des administrations *in situ*.

Gwennaëlle EVEN confirme que depuis 2016 deux centres (pour trois patients) ont demandé des administrations *in situ*.

Raphaël FAVORY souhaite comprendre pourquoi le groupe de travail préconise seulement la réalisation d'un ECG à l'initiation, puis à une semaine.

Albert TRINH-DUC indique que ce rythme de réalisation de l'électrocardiogramme tient au fait que les troubles de la conduction apparaissent très rapidement.

Les évaluateurs de l'ANSM, Gwennaëlle EVEN et Jean-Michel RACE quittent la salle.

Marie-Alix ALIX demande si des patients peuvent récidiver après une rémission complète.

Albert TRINH-DUC n'a pas entendu parler d'une récurrence.

Marc BARDOU souhaite savoir si certains patients sont traités jusqu'à la fermeture des plaies ou en continu.

Albert TRINH-DUC répond que les patients sont généralement traités jusqu'à fermeture des lésions. En moyenne, ils sont traités pendant trois mois. Peu d'ATU nominatives sont renouvelées. L'étude permettra de savoir si cette absence de renouvellement tient à l'efficacité du traitement ou non.

Hélène POLLARD souligne que le dossier ne pose pas de limite au traitement puisqu'il y est évoqué un traitement pendant au moins 24 semaines, puis jusqu'à rémission complète des plaies. Le traitement peut donc être chronique.

Albert TRINH-DUC rappelle que la maladie considérée présente un pronostic défavorable et que le traitement n'est donc pas chronique.

Marc BARDOU estime que cette réponse vaut pour les patients pris en charge tardivement. En revanche, lors d'une prise en charge précoce, il est possible d'envisager un traitement continu, car l'arrêt de la chélation du calcium conduira certainement à la réapparition des plaies. Dans ce cas, les schémas posologiques pourraient être amenés à changer en cas de traitement précoce.

Albert TRINH-DUC souligne que les facteurs favorisants sont connus. Les antivitamines K par exemple jouent un rôle. La prise en charge multimodale joue aussi sur les facteurs favorisants de la maladie. Il est nécessaire de traiter la lésion mais aussi les facteurs favorisants.

La Commission, après en avoir délibéré, s'est exprimée à l'unanimité pour la mise à disposition de Natriumthiosulfate 10 % et 25 %, solutions pour perfusion, dans le cadre d'une ATU de cohorte dans le traitement de la calciphylaxie chez l'adulte.

Pour : Marie-Alix ALIX, Serge ANE, Marc BARDOU, Driss BERDAI, Michel BIOUS, Raphaël FAVORY, Hélène POLLARD, Albert TRINH-DUC

4 Retour d'informations des dossiers examinés par le CHMP lors des réunions de décembre 2016 (Pour info)

4.1 Alectinib (Alecensa)

Il s'agit d'un ALK inhibiteur indiqué dans le traitement du cancer du poumon non à petites cellules. Ce dossier est le deuxième ALK inhibiteur soumis au CHMP après le crizotinib. Les translocations ALK concernent 6 % à 8 % des cancers. Ces cancers répondent à la chimiothérapie mais de manière limitée dans le temps et dans l'envergure. L'alectinib vise les patients traités par crizotinib. Le dossier repose sur deux essais de phase 2 qui concluent à un taux de réponse de 50 % pour des durées de réponse présentant une médiane de 15 mois. Chez 60 % des patients, le produit a montré une efficacité sur les métastases cérébrales. Comme pour crizotinib, les éléments de sécurité de l'alectinib font état d'une hépatotoxicité qui peut être corrigée en modulant la dose ou en suspendant temporairement le traitement. Les effets indésirables sont essentiellement digestifs. Un essai est en cours comparant l'alectinib au crizotinib et permettra de vérifier l'intérêt des deux traitements et leur séquençement.

4.2 Baricitinib (Olumiant)

Le baricitinib est un inhibiteur des JAK kinases 1 et 2 indiqué dans le traitement des polyarthrites rhumatoïdes. Pour des raisons d'incertitude sur les données de sécurité, le CHMP a conclu que le rapport bénéfice/risque était positif dans le traitement en deuxième ligne seulement.

4.3 Chlorméthine (Ledaga)

La chlorméthine est utilisée de longue date pour traiter les lymphomes cutanés. Cependant, la chlorméthine était jusqu'alors une préparation locale, non homogène. Le dépôt d'un dossier permet d'apporter des garanties par rapport aux préparations locales. Le CHMP a donné un avis favorable à l'octroi d'une AMM.

Un évaluateur de l'ANSM indique qu'une ATU de cohorte sera mise en place à la fin du mois de janvier 2017, tel qu'il a été indiqué lors de la commission de suivi de novembre 2016.

5 Autorisation temporaire d'utilisation de cohorte (ATUc) (suite)

5.1 ATUc Atézolizumab (Pour avis)

Un évaluateur de l'ANSM rappelle que l'atézolizumab est un anticorps monoclonal humanisé, inhibiteur de PD-L1. L'inhibition de PD-L1 provoque un double blocage des récepteurs PD-1 et B7-1 libérant l'inhibition de l'immunité pouvant ensuite provoquer une réactivation de la réponse immunitaire antitumorale.

L'indication revendiquée dans le cadre de cette demande d'ATUc est le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome urothélial localement avancé ou métastatique après une chimiothérapie antérieure ou considérés inéligibles au cisplatine (c'est-à-dire en première ou en deuxième ligne). L'effectif est estimé par le laboratoire à 3 000 patients par an en France. La molécule a obtenu une AMM aux Etats-Unis dans cette indication en octobre 2016. Au niveau européen, le dépôt de la demande a été réalisé en avril 2016 pour une réponse attendue en février 2017 et une mise à disposition en fin d'année.

Au 30 décembre 2016, l'ANSM recensait 103 demandes d'ATU nominatives pour l'atézolizumab. En janvier 2017, ce nombre était porté à environ 170 demandes. Parmi les 103 patients demandant une ATU nominative, 26 % avait reçu la vinflunine (Javlor®). Les autres patients n'avaient pas reçu de vinflunine en raison de l'indisponibilité du produit en lien avec la radiation de la liste en sus en août 2016, suite à la détermination d'un AMSR5 ou en raison d'un risque d'intolérance.

L'évaluateur de l'ANSM rappelle que 11 965 nouveaux cas de carcinomes urothélial étaient dénombrés en France en 2012. Un tiers des patients est décédé. 30 % des carcinomes évoluent en forme métastatique avec une survie globale à cinq ans évaluée à 5,5 %.

En Europe, les recommandations sur le traitement des patients atteints de carcinome urothélial sont :

- en 1^{ère} ligne :
 - patient éligible à un traitement par cisplatine : M-VAC ou par gemcitabine/carboplatine
 - patient non éligible à un traitement par cisplatine : gemcitabine seule ou gemcitabine/carboplatine
- en 2^e ligne : vinflunine (Javlor®) qui est la seule molécule en France à avoir une AMM en 2^e ligne.

Aux Etats-Unis, les recommandations sont les suivantes :

- en 1^{ère} ligne :
 - patient éligible à un traitement par cisplatine : M-VAC ou par gemcitabine/carboplatine
 - patient non éligible à un traitement par cisplatine avec une fonction rénale satisfaisante et un score de performance faible, traitement par gemcitabine/carboplatine, gemcitabine seul ou gemcitabine/paclitaxel
 - patient non éligible à un traitement par cisplatine avec neuropathie : traitement par ifosfamide-doxorubicine
- en 2^e ligne : atézolizumab qui a une AMM aux USA, paclitaxel ou docétaxel, gemcitabine, etc. A noter que la vinflunine ne dispose pas d'AMM aux Etats-Unis

En 2009, la vinflunine (Javlor®) a obtenu une AMM européenne en deuxième ligne métastatique du carcinome urothélial après l'échec d'un traitement préalable à base de platine. Cette autorisation s'est appuyée principalement sur une étude de phase 3 comparant la vinflunine à la prise en charge symptomatique de la pathologie. Cette étude qui portait sur 430 patients a abouti à une survie globale à 6,9 mois dans le bras vinflunine contre 4,6 mois dans le bras adverse, la différence n'est ainsi pas significative. La différence est en revanche significative après stratification sur les facteurs pronostiques. L'étude note que la survie sans progression est de 3 mois dans le bras vinflunine contre 1,5 mois dans l'autre bras. Les effets indésirables de la molécule sont essentiellement des risques

hématologiques, neuropathiques et cardiologiques. La molécule a été réévaluée en 2015 et a obtenu un grade ASMR V, ce qui a provoqué sa radiation de la liste en sus et des problèmes de disponibilité dans les établissements.

La demande d'ATU de cohorte pour l'atézolizumab repose sur deux études.

L'étude pivot est une étude de phase 2 : IMvigor 210. Cette étude multicentrique internationale évalue l'efficacité et la sécurité de l'atézolizumab. Elle inclut 429 patients atteints de carcinome urothélial de la vessie avancé ou métastatique et supporte deux cohortes (première ligne et deuxième ligne). Le critère d'évaluation principal est le taux de réponse objective et les critères d'évaluation secondaires sont la durée de réponse et la survie globale. Dans la cohorte 1 (première ligne de traitement), le taux de réponse objective est de 23 %, mais les résultats étaient variables suivant le statut PD-L1 de la tumeur. Un bénéfice clinique durable a été observé avec un taux de contrôle de la maladie de 30 %. La durée de réponse immédiate n'avait pas encore été atteinte au moment de la publication des résultats. Le taux de survie globale a été établi à 15,9 mois. Sur la cohorte 2 (traitement en 2^e ligne), des réponses positives ont été observées y compris des réponses complètes, mais avec de meilleures réponses lors d'un statut PD-L1 élevé. Un bénéfice clinique durable a également été observé avec un taux de contrôle de la maladie de 21 %. En termes de survie sans progression, les résultats ont été de 2,1 mois dans chacun des sous-groupes. Comme pour la cohorte 1, la durée de réponse médiane n'avait pas encore été atteinte. Les données de survie globale se sont établies à 7,9 mois.

L'évaluateur de l'ANSM ajoute que 96 % des patients de la cohorte 1 ont présenté un ou plusieurs événements indésirables. Ces événements indésirables étaient de grade 1 ou de grade 2, principalement à titre d'asthénie, de diarrhée et de prurit. Les données relatives à la cohorte 2 sont globalement similaires. Moins de 20 % des événements indésirables sont de grade 3, ils sont surtout apparus dans la cohorte 1. Les événements indésirables ont conduit à interrompre le traitement dans 8 % des cas dans la cohorte 1 et dans 4 % des cas dans la cohorte 2. 141 décès ont été notifiés dans la cohorte 2 dont 137 pour cause de progression de la maladie. Les autres causes de décès sont : une septicémie d'origine pulmonaire, un sub-ileus, un saignement intracrânien et une cause inconnue.

En conclusion, L'évaluateur de l'ANSM indique qu'il n'existe pas d'essai clinique ouvert aux inclusions en deuxième ligne métastatique. En revanche, les résultats de l'étude IMvigor 211 comparant l'efficacité de l'atézolizumab à celle de la vinflunine ou paxlitaxel ou docetaxel sont attendus au 3^{ème} trimestre 2017. Il ajoute que l'ANSM a octroyé 55 ATU nominatives à ce jour et qu'une demande d'AMM a été déposée à l'EMA en avril 2016. Il rappelle que l'alternative existante, la vinflunine, n'est actuellement plus disponible et qu'en termes de rapport bénéfice/risque, le taux de réponse objective est de 21% pour l'atézolizumab (8,6% pour la vinflunine) et la survie globale de 7,9 mois (6,9 mois pour la vinflunine) avec un profil de sécurité convenable. Enfin, l'effectif attendu pour cette ATU de cohorte est de 3000 patients/an.

Le dossier a été soumis au groupe de travail des médicaments en oncologie et hématologie (GTOH) qui a rendu un avis défavorable à l'unanimité à l'octroi d'une ATU de cohorte pour atézolizumab dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome urothélial localement avancé ou métastatique considérés inéligibles au cisplatine pour un traitement de première ligne en raison d'un bénéfice/risque non démontré et parce qu'il existe des alternatives thérapeutiques. Le GTOH a rendu un avis défavorable à l'octroi d'une ATU de cohorte pour atézolizumab en deuxième ligne considérant que le bénéfice/risque est estimé incertain et ne permet pas de conclure à une supériorité sur la vinflunine. Le GTOH ajoute que la réponse pourra être apportée par les résultats de l'étude de phase 3 contre vinflunine, en cours, dont les résultats sont attendus fin 2017. Le GTOH ajoute que la vinflunine reste une alternative thérapeutique présentant un bénéfice/risque démontré malgré la faible efficacité.

Marc BARDOU s'enquiert des calculs permettant d'estimer le nombre de demandes, sachant qu'un calcul simple ne permet pas de parvenir à 3 000 patients en se basant sur le seul flux annuel des demandes d'ATU nominatives (environ 150). Par ailleurs, il constate que l'alternative thérapeutique mise en avant par le GTOH peut être considérée comme nulle dès lors que le produit n'est plus disponible.

Concernant la première question, Vincent GAZIN explique que le laboratoire estime le potentiel à 3 000 patients, en sommant la première ligne et la deuxième ligne sur la base de son indication. Il ajoute par ailleurs que les demandes d'ATU nominatives octroyées ne concernent que le traitement en deuxième ligne.

Driss BERDAI souhaite préciser que la vinflunine avec son ASMR V est toujours inscrite aux collectivités bien qu'exclue de la liste en sus mais qu'en conséquence certains établissements peuvent se heurter à un problème de

disponibilité. Concernant le dossier en lui-même, il constate que l'atézolizumab est un nouveau principe actif qui a un mode d'action différent du produit aujourd'hui disponible. La cohorte 2 montre un différentiel dans le taux de réponse des patients en fonction de l'expression PD-L1 de la tumeur et pourrait plaider pour l'octroi d'une ATU de cohorte pour une utilisation en deuxième ligne. Ce produit propose en effet un mécanisme d'action différent du produit actuellement disponible.

Marc BARDOU demande si le marquage PD-L1 est disponible dans tous les établissements et fait partie de la pratique habituelle des praticiens.

Vincent GAZIN explique tout d'abord que seul le pembrolizumab stratifie en fonction du statut de la tumeur. La difficulté est que chaque laboratoire développe un test différent sur la base d'un anticorps et de seuils différents. Il n'existe pas aujourd'hui de test validé et unique permettant de dire qu'un patient a un statut PD-L1 lui permettant d'être éligible à tel ou tel traitement. De plus, au-delà du statut, se pose aussi la question du siège du test (tumeur, environnement tumoral, etc.). Par ailleurs, ces médicaments fonctionnent aussi chez les patients qui n'expriment pas le PD-L1. Aussi, pour éviter des pertes de chances, il est proposé que le traitement soit délivré suivant des indications larges.

Marc BARDOU souhaite savoir à quoi correspond le seuil IC0.

L'évaluateur de l'ANSM répond que cette cote correspond à l'absence d'expression PD-L1.

Marc BARDOU constate que les IC0 présentent un taux de réponse de 9 % et un taux de réponse complète de 2 %. En revanche, la durée médiane de la survie globale est de 11,9 mois pour les IC2/3. Au vu de ces chiffres, il semble difficile de statuer à une absence de réponse.

Vincent GAZIN rappelle que la survie globale d'atezolizumab, quelle que soit l'expression de PD-L1, est assez similaire à la survie globale de la vinflunine. Il reconnaît qu'il existe une différence de réponse entre les exprimeurs PD-L1 et les non-exprimeurs mais, en termes de survie, il n'existe pas de différence avec la vinflunine.

Marc BARDOU note toutefois un doublement de la survie globale pour les IC2/3.

Michel BIOUR estime que ce raisonnement ne tient que si les mesures d'expression PD-L1 ont été réalisées dans le même laboratoire.

Vincent GAZIN ne peut pas répondre à cette question. Il est possible que les dosages soient centralisés mais il ne peut pas le confirmer.

Marc BARDOU avance qu'une lecture centralisée a dû être organisée dans le cadre de l'essai clinique.

Hélène POLLARD sollicite des précisions sur le mécanisme de déremboursement dès lors qu'un produit est classé ASMR V par la Commission de la Transparence.

Marc BARDOU précise que le médicament classé ASMR V peut être remboursé à un prix moins cher. Par ailleurs, pour rester sur la liste en sus, un produit doit au moins afficher un ASMR III. Un médicament qui entre dans cette catégorie est alors pris dans le budget global de l'hôpital, il n'est plus dans la liste en sus. L'hôpital doit intégrer le médicament dans le coût de la prise en charge du patient.

Vincent GAZIN ajoute que 26 % des patients ayant bénéficié d'une ATU nominative pour atézolizumab ont reçu de la vinflunine en deuxième ligne, ce qui prouve que certains hôpitaux permettent le traitement par la vinflunine. Par ailleurs, il précise que certains praticiens ne sont pas favorables à l'utilisation de la vinflunine car elle a un ASMR V ou parce-qu'ils considèrent que la vinflunine est un produit nocif pour leurs patients.

Albert TRINH-DUC rappelle que la commission ne doit pas se prononcer sur la base d'un critère médico-économique. Il est gêné par le fait que l'absence d'alternative thérapeutique soit justifiée par l'ASMR V de la vinflunine, or c'est un argument mis en avant, également par le GTOH. Si la vinflunine dispose d'une AMM, c'est que l'Agence estime que le rapport bénéfice/risque est favorable. D'un point de vue réglementaire, la vinflunine est une alternative thérapeutique en 2^e ligne à l'atézolizumab, même si ils ont des modes d'action différents.

Vincent GAZIN souligne que, dans le cadre de l'octroi d'une AMM, le raisonnement peut porter sur l'intérêt de mettre sur le marché un autre médicament même si son rapport bénéfice/risque n'est pas meilleur afin de pouvoir proposer une alternative aux praticiens. En revanche, dans le cadre d'une ATU de cohorte, le raisonnement est différent : il se base sur le fait que le besoin médical est couvert par une AMM, ce qui est le cas.

Marc BARDOU ne souhaite pas que l'avis qui sera rendu vienne accentuer l'inégalité territoriale et hospitalière, puisque la vinflunine n'est pas également accessible dans tous les établissements. Par ailleurs, il souhaite savoir à quoi correspondent les chiffres « 39/21/21 » relatif aux patients ayant bénéficié d'une chimiothérapie avant traitement pour la cohorte 2.

L'évaluateur de l'ANSM ne peut pas répondre à cette question.

Michel BLOUR suppose que ces nombres correspondent aux patients métastatiques.

Marc BARDOU s'étonne que l'information sur les lignes antérieures de chimiothérapie pour les patients dont le cancer est localement avancé ne soit pas fournie.

Marc BARDOU souhaite savoir comment les patients qui sont en 3^e ou 4^e ligne de traitement sont pris en charge, si on considère que la vinflunine est une alternative thérapeutique dans le traitement en 2^e ligne.

Vincent GAZIN indique que des ATU nominatives ont été ouvertes en troisième ligne. Ouvrir une ATU de cohorte en troisième ligne répondrait à un besoin médical. Cependant, il ne peut pas dire si les données sont suffisantes pour supporter une troisième ligne.

L'évaluateur de l'ANSM ajoute que des spécialités enregistrées dans d'autres indications ont mené des essais cliniques dans cette situation thérapeutique en deuxième ligne et obtenu des résultats favorables. Pour ces produits, il existe une procédure en cours d'instruction d'extension de l'AMM. Cette possibilité doit aussi être prise en compte.

Vincent GAZIN indique que la question est de trouver le meilleur traitement pour les patients. Les études dont il est fait question concernent pembrolizumab et nivolumab qui disposent d'une AMM pour une autre indication. Il existe des résultats de phase I pour pembrolizumab et I-2 pour nivolumab et des résultats de phase III *versus* vinflunine pour pembrolizumab. Au vu de ces études, il est attendu que pembrolizumab soumette une extension d'indication dans le cancer urothélial en 2017 pour une décision effective en 2018. Ces études affichent un taux de 21 % d'ORR pour pembrolizumab contre 11,4 % pour vinflunine et de 10,3 mois en termes de survie globale pour pembrolizumab contre 6,9 mois pour vinflunine.

Driss BERDAI demande si la mise à disposition des résultats des essais sur le pembrolizumab ont conduit à réduire le nombre d'ATU nominatives pour atézolizumab.

Vincent GAZIN répond que ce n'est pas le cas car les médecins ne souhaitent pas prescrire le pembrolizumab hors AMM.

Les évaluateurs de l'ANSM *et Vincent Gazin quittent la réunion.*

Michel BLOUR constate que dans le cadre de cette ATU de cohorte, il est possible de suspendre le traitement en cas d'effets indésirables avant de le reprendre. Cependant, si l'effet indésirable est une pancréatite ou une hépatite, l'atteinte sera probablement plus sévère lors de la reprise du traitement. Si l'ATU de cohorte est accordée, il conviendrait donc de demander à l'industriel de fournir un support justifiant la possibilité de réintroduire le traitement malgré l'apparition d'une atteinte hépatique ou pancréatique.

Marc BARDOU demande si un avis négatif pour cette ATU de cohorte entraînerait la suppression des ATU nominatives.

Un évaluateur de l'ANSM *rejoint la réunion pour répondre à cette question.*

L'évaluateur de l'ANSM explique que les ATU nominatives peuvent perdurer même si un ATU de cohorte n'est pas accordée. Toutefois, on ne peut plus donner d'ATU nominative dès lors que l'AMM est octroyée mais cette dernière

ne permet pas de mise à disposition tant que le prix n'est pas fixé. Dans cette période, entre l'AMM et la fixation du prix qui peut durer plusieurs mois, seule l'ATU de cohorte permet la mise à disposition du médicament.

Marc BARDOU sollicite des informations sur le tuilage des dossiers relatifs à l'atezolizumab, au vinflunine et au pembrolizumab.

Albert TRINH-DUC demande en sus si le pembrolizumab peut solliciter une RTU s'il dispose d'une AMM dans une autre indication.

L'évaluateur de l'ANSM explique que ce n'est pas le laboratoire qui demande une RTU mais uniquement les sociétés savantes, l'INCa, ou encore l'ANSM qui peut s'autosaisir du dossier. Elle rappelle qu'une RTU peut être mise en place lorsqu'il existe des utilisations hors AMM pour lesquelles il existe un risque pour le patient. Cette RTU permet alors d'encadrer le risque. Dans le cas d'espèce, que le pembrolizumab soit prescrit pour le mélanome ou pour le cancer urothélial, le risque pour le patient peut être estimé comme identique. La question est de savoir s'il est préférable de proposer un produit que l'on ne connaît pas dans le cadre d'une ATU de cohorte ou un produit connu hors indication de son AMM.

Driss BERDAI rappelle qu'un médicament peut être utilisé hors AMM. De plus, les contrats de bon usage permettent une prise en charge à la condition de fournir des justificatifs dans le dossier médical.

L'évaluateur de l'ANSM *sort de la salle*.

Marc BARDOU souligne que la commission doit se prononcer sur l'octroi d'une ATU de cohorte pour atézolizumab dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome urothélial localement avancé ou métastatique après une chimiothérapie antérieure ou considérés inéligibles au cisplatine.

Contrairement au GTOH, Marc BARDOU souligne que la commission n'est invitée à se prononcer que sur l'utilisation de l'atézolizumab en deuxième ligne. Il indique que l'ATU de cohorte pourrait être restreinte en fonction du niveau d'expression du PD-L1 mais il semblerait que cette segmentation soit difficile à opérer. Il pourrait également être proposé qu'une ATU de cohorte soit accordée à l'atézolizumab en troisième ligne. Sur ces attendus, Marc BARDOU souhaite savoir si les membres de la commission souhaitent se prononcer sur le libellé initialement proposé ou s'ils souhaitent le modifier pour introduire la notion de troisième ligne.

Serge ANÉ s'enquiert des produits disponibles en deuxième ligne.

Marc BARDOU répond que seule la vinflunine est proposée.

Driss BERDAI ajoute que sont aussi éventuellement disponibles les produits utilisés hors AMM.

Albert TRINH-DUC précise par ailleurs que les ATU nominatives resteront valables.

Marc BARDOU souhaite également savoir si les contrats de bon usage sont accessibles indépendamment de la taille des centres hospitaliers.

Albert TRINH-DUC répond par l'affirmative.

A l'issue du débat, Marc BARDOU propose à la commission de se prononcer sur la validation de l'intitulé.

A la majorité moins une voix défavorable, la commission décide de statuer sur le libellé initial de la question qui propose une utilisation d'atezolizumab dans le cadre d'une ATU de cohorte en deuxième ligne de traitement des patients adultes atteints d'un carcinome urothélial localement avancé ou métastatique.

La Commission, après en avoir délibéré, s'est exprimée, par 1 voix pour et 7 voix contre sur la mise à disposition d'atezolizumab dans le cadre d'une ATU de cohorte dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome urothélial localement avancé ou métastatique après une chimiothérapie antérieure ou considérés inéligibles au cisplatine.

Contre : Marie-Alix ALIX, Serge ANE, Driss BERDAI, Michel BIOUR, Raphaël FAVORY, Hélène POLLARD, Albert TRINH-DUC

Pour : Marc BARDOU

5.2 ATUc Atgam (Immunoglobuline équine anti-thymocytes humains) (Pour avis)

L'évaluateur de l'ANSM indique qu'Atgam® est un sérum anti-lymphocytaire composé d'immunoglobulines anti-thymocytes d'origine équine. Le laboratoire a déposé une demande d'ATU de cohorte dans le traitement des formes modérées à sévères d'aplasie médullaire acquise d'étiologie immunitaire connue ou suspectée chez l'adulte et l'enfant de plus de deux ans ne pouvant pas recevoir de greffe de moelle osseuse.

L'aplasie médullaire est une insuffisance médullaire quantitative, secondaire à la disparition complète ou partielle du tissu hématopoïétique sans prolifération cellulaire anormale. La maladie a deux origines : une origine constitutionnelle et une origine acquise. 60 % des aplasies médullaires acquises sont d'origine inconnue. L'aplasie médullaire idiopathique est une maladie relativement rare, elle concerne 1 patient sur 500 000 en Europe. On relève deux pics d'incidence : chez les sujets de 20-25 ans et chez les sujets âgés de plus de 50 ans. La maladie se caractérise par 3 grades de sévérité : l'aplasie médullaire peut être modérée, sévère ou très sévère. Les grades se fonctionnent de la cellularité de la moelle osseuse et de la diminution de lignées cellulaires dans le sang. La maladie se manifeste cliniquement par des cytopénies qui peuvent toucher entre 1 et 3 lignées. Le pronostic dépend de la maladie, il faut noter que sans traitement moins de 30 % des patients sont en vie à un an.

Il existe deux traitements curatifs de l'aplasie médullaire idiopathique :

- la greffe de cellules souches hétérologues, grâce à laquelle on estime la survie à 80 % ;
- pour les patients non éligibles à la greffe, l'association du sérum anti-lymphocytaire et de la ciclosporine est le traitement de référence qui présente un taux de survie supérieur à 50 %. Cette association fait l'objet d'un consensus français et européen.

Le choix du traitement est guidé par la sévérité de la maladie mais aussi par l'âge du patient : le traitement par greffe de moelle osseuse est plus efficace chez les patients âgés de 20 à 40 ans, alors que chez les patients âgés de plus de 40 ans, c'est le traitement par immunosuppresseurs qui est privilégié.

L'évaluateur de l'ANSM précise qu'Atgam® bénéficie d'une AMM depuis 1981 aux Etats-Unis, en Lettonie et en Slovénie. En France, la spécialité Lymphoglobuline du laboratoire Genzyme a été retirée du marché en 2009 pour des raisons de difficultés de production et parce qu'il existait une alternative (Thymoglobuline®) détenant une AMM en France. Atgam® est disponible dans le cadre d'ATU nominatives en France depuis 2011, suite à une publication dans le NEJM qui a montré sa supériorité sur la Thymoglobuline®. Au niveau européen, une demande d'AMM par voie décentralisée a été déposée pour Atgam®, actuellement en cours d'évaluation.

Cinq études pivot soutiennent le dossier de demande d'AMM. Ce sont des études prospectives et comparatives et quatre d'entre elles sont randomisées. Le produit donne lieu également à 22 études supportives.

Ces études proposent deux schémas thérapeutiques différents, la dose totale étant de 160 mg/kg/jour mais sur des durées variables. L'étude 1 compare Atgam® aux soins de support tandis que l'étude 5 le compare à la thymoglobuline. Dans les autres études, Atgam® est utilisé avec d'autres produits (Sirolimus ou androgènes). Dans l'étude 1 comparant Atgam® aux soins de support, le taux de réponse hématologique s'établit à 47 % *versus* 6 % pour les soins de support. L'étude 2 n'affiche pas de différence significative entre Atgam®, androgène et greffe de moelle osseuse contre Atgam® et androgènes seuls. L'étude 3 n'affiche pas de différence significative entre Atgam® et l'association Atgam® et androgènes. Atgam® fait preuve de son efficacité dans le traitement de l'aplasie médullaire modérée à sévère à la dose de 20 mg/kg/jour pendant 8 à 14 jours.

L'évaluateur de l'ANSM détaille l'étude qui a été publiée dans le NEJM. Cette étude prospective, randomisée compare les traitements Atgam® (immunoglobuline équine) et les immunoglobulines de lapin, tous deux associés à la ciclosporine dans le traitement de l'aplasie médullaire idiopathique. Cette étude inclut des patients âgés de plus de deux ans présentant une aplasie médullaire sévère. Les critères principaux étaient la réponse hématologique à 6 mois et la survie globale à 3 ans. Les patients inclus étaient âgés de 2 à 77 ans, ils ont été suivis 30 mois. 120 patients

ont été randomisés, soit 60 patients par groupe, chaque bras présentant une population homogène sur le plan démographique comme sur le plan des caractéristiques cliniques de la maladie.

La réponse hématologique à six mois montre une supériorité des immunoglobulines de cheval (68 % contre 37 % pour les immunoglobulines de lapin). Pour la survie globale, les résultats sont meilleurs dans le groupe traité avec l'immunoglobuline de cheval (96 %) contre 76 % pour les immunoglobulines de lapin. Le taux de rechute à trois ans est identique dans les deux cohortes ainsi que l'évolution clonale à trois ans. En conclusion, la réponse hématologique et la survie à 3 ans sont significativement meilleures dans le groupe traité par immunoglobulines équine.

Suite à cette étude, d'autres travaux ont été menés notamment en vue de comparer un groupe prospectif à une cohorte historique qui conclut à un taux de survie globale à deux ans de 68 % dans le groupe de patients traités par des immunoglobulines de lapin contre 86 % dans le groupe de patients traités par pour les immunoglobulines de cheval. D'autres publications ont suivi, encore concordantes avec ces résultats. Une étude post-marketing a été conduite en Corée sur l'utilisation d'Atgam® en pédiatrie ainsi que dix études supportives. Elles démontrent qu'Atgam® est efficace chez l'enfant, même si les études présentent un design moins robuste que chez l'adulte. Ces résultats ont conduit à des recommandations de l'EBMT en 2013.

L'évaluateur de l'ANSM ajoute qu'Atgam® est délivré dans le cadre d'ATU nominatives depuis la publication du NEJM en 2011. Depuis cette date, 575 ATU nominatives ont été délivrées en France (août 2011-septembre 2016) au bénéfice de 436 patients traités. Le taux de réponse à six mois s'élève à 63,9 % et le taux de survie globale à trois ans s'élève à 85 %. Ces résultats d'efficacité sont donc concordants avec les principales études publiées. Dans la population pédiatrique, le taux de réponse s'élève à 54 %. Les effets indésirables observés dans le cadre des ATU nominatives d'Atgam® sont classiques pour un syndrome anti-lymphocytaire et concordant avec ceux mentionnés dans le RCP. Cependant, 6 effets indésirables relevés plus de cinq fois et non présents dans le RCP ont été rapportés, notamment la pneumopathie et le choc septique.

Au vu des données, le sérum anti-lymphocytaire de cheval Atgam® a fait preuve de son efficacité et de sa supériorité par rapport à la thymoglobuline dans le traitement des formes modérées à sévères de l'aplasie médullaire d'étiologie immunitaire connue ou suspectée chez l'adulte et l'enfant de plus de deux ans ne pouvant pas recevoir de greffe. Plusieurs schémas posologiques ont été utilisés. Cependant, aucune étude comparative n'a été menée pour démontrer la supériorité de l'un par rapport à l'autre. Le 16 décembre 2016, le GTOH a rendu un avis favorable à l'unanimité à la demande d'ATU de cohorte.

Marc BARDOU souhaite savoir qui porte la demande et s'étonne qu'il ait fallu attendre cinq ans entre la publication de l'étude pivot et la demande d'ATU de cohorte.

Un évaluateur de l'ANSM explique qu'au moment de la publication de l'étude dans le NEJM, la réticence à accorder des ATU nominatives était liée à l'existence d'une alternative. Cependant, au vu des résultats et après échanges et discussions avec les sociétés savantes, il a été considéré qu'il existait une perte de chances pour les patients privés de ce produit. Cependant, en 2011, le laboratoire Pfizer ne souhaitait pas déposer de demande d'AMM ou d'ATU de cohorte. Un protocole de suivi a néanmoins été mis en place avec l'accord du fabricant pour encadrer l'utilisation du produit. Depuis lors, après de nombreux échanges avec l'ANSM, Pfizer a déposé une demande d'AMM et d'ATU. Leurs réticences étaient notamment liées à des raisons de difficulté de fabrication et de quantités de produits disponibles. Ceci explique que la demande d'AMM est relativement récente.

Marc BARDOU souhaite savoir si les immunoglobulines de lapin sont toujours utilisées depuis que les ATU nominatives sont disponibles.

Un évaluateur de l'ANSM explique que la thymoglobuline n'est pas utilisée dans cette indication.

Un évaluateur de l'ANSM ajoute que la thymoglobuline reste privilégiée pour les autres indications (immunosuppression).

Un évaluateur de l'ANSM explique que depuis 2012, le nombre de patients bénéficiant d'une ATU nominative est stable, avec un effectif compris entre 100 et 120 patients chaque année.

Concernant la sécurité d'emploi, Serge ANÉ constate que le RCP préconise que les injections du produit soient réalisées en utilisant un filtre. Or ce filtre n'est pas fourni. Il souhaite savoir si ce filtre a des caractéristiques particulières et si sa non-utilisation a des conséquences.

Un évaluateur de l'ANSM ne peut pas répondre à cette question.

Michel BIOUS constate que le nombre de rechute est significativement plus important dans le groupe des patients traités par les immunoglobulines équine que dans celui des patients traités par des immunoglobulines de lapin. Il ajoute que dans l'étude, on ne sait pas si les patients ont été traités par ciclosporine ou pas, ce qui peut modifier les données.

Un évaluateur de l'ANSM indique que tous les patients ont été traités par ciclosporine.

Marc BARDOU fait observer cependant que les patients du groupe traités par les immunoglobulines équine sont plus âgés que les patients du groupe traités par les immunoglobulines de lapin (soit un différentiel de 6 ans).

Marc BARDOU rejoint ce propos d'autant que l'association L224 est très virulente quant à l'utilisation des chevaux à des fins médicales.

Albert TRINH-DUC propose que la commission ne rende un avis que pour les seules formes sévères et en association avec la ciclosporine, comme dans l'étude pivot. Il souhaite également savoir si des informations plus précises peuvent être tirées de la publication du NEJM concernant la population pédiatrique.

Un évaluateur de l'ANSM indique que le dossier remis pour soutenir la demande d'AMM couvre des patients présentant des aplasies de forme modérée à sévère. La supériorité du produit a été démontrée chez les patients présentant des aplasies sévères. Pour autant, il est aussi préconisé dans les formes modérées qui sont couvertes dans d'autres études.

Albert TRINH-DUC suppose qu'il existe une raison au fait que la publication du NEJM ne couvre que les formes sévères de la maladie.

Un évaluateur de l'ANSM réplique que restreindre l'indication de la spécialité aux formes sévères conduira les patients présentant une forme modérée à n'être traités que par la thymoglobuline. Par ailleurs, il peut être attendu que les formes modérées se transformeront en formes sévères.

Albert TRINH-DUC suppose que les formes modérées n'ont pas à devenir des formes sévères si la thymoglobuline produit son effet.

Un évaluateur de l'ANSM précise que l'étude publiée dans le NEJM est la première étude et ne porte que sur les patients sévèrement atteints tandis que les études suivantes ont élargi le champ aux formes modérées.

Marc BARDOU retient que les résultats des ATU nominatives sont en phase avec les résultats des essais cliniques, ce qui est rassurant.

Concernant le filtre évoqué plus haut, Marc MARTIN précise que celui-ci vise à éviter les agrégats qui peuvent toujours survenir avec des produits d'origine biologique.

Françoise MANCEL regrette qu'il ne soit pas fourni avec le produit.

Les évaluateurs de l'ANSM *et Marc MARTIN quittent la salle.*

Albert TRINH-DUC demande que l'indication de de l'ATU de cohorte d'Atgam® soit limitée aux formes sévères et qu'il soit associé à la ciclosporine, comme dans l'essai pivot.

Marc BARDOU consulte les membres de la commission sur le libellé de l'ATUc d'Atgam® proposé par Albert Trinh-Duc, c'est-à-dire la prise en charge des aplasies médullaires sévères, en association avec la ciclosporine. La commission se prononce par 3 voix pour et 5 voix contre sur cette proposition de libellé.

La Commission, après en avoir délibéré, s'est exprimée à l'unanimité pour la mise à disposition d'ATGAM® 50 mg/ml (Immunoglobuline équine anti-thymocytes humains) dans le cadre d'une ATU de cohorte dans le traitement des

formes modérées à sévères d'aplasie médullaire acquise d'étiologie immunitaire connue ou suspectée chez l'adulte et l'enfant ≥ 2 ans ne pouvant pas recevoir de greffe de moelle osseuse, en association avec la cyclosporine. Concernant la posologie des patients adultes et enfants de plus de 2 ans, la dose totale recommandée est de 160mg/kg administrée dans le cadre d'un traitement immunosuppresseur comme suit :

- 16 mg/kg/jour pendant 10 jours
- 20 mg/kg/jour pendant 8 jours
- 40 mg/kg/jour pendant 4 jours

Pour : Marie-Alix ALIX, Serge ANE, Marc BARDOU, Driss BERDAI, Michel BIOUS, Raphaël FAVORY, Hélène POLLARD, Albert TRINH-DUC

5.3 ATUc Brineura® (cerliponase alpha) (Pour avis)

Nathalie DUMARCET présente la demande d'ATU de cohorte de Brineura® (cerliponase alpha) dans la prise en charge de la céréoïde lipofuscinose neuronale (CLN2). Cette pathologie correspond à un déficit en tripeptidyl peptidase-1 lié à des mutations du gène TPP1/CLN2 qui entraîne une atteinte neurodégénérative sévère de progression très rapide et une démence irréversible. Elle est asymptomatique jusqu'à 2 ou 3 ans. 350 à 1 000 cas sont recensés dans le monde (environ 300 patients en Europe). A l'heure actuelle, il n'existe pas de traitement. Les premiers troubles observés sont des troubles du langage et des troubles moteurs, suivis par des convulsions, des troubles cognitifs et visuels, et une ataxie qui débouche sur un alitement. L'espérance de vie ne dépasse pas 14 ans.

L'évolution de la pathologie est mesurée à partir de l'évaluation des troubles moteurs et du langage. L'échelle varie de 0 (plus de fonctions) à 3 (situation normale) pour chacun de ces types de troubles. Les troubles moteurs et du langage augmentent très rapidement lorsque les patients atteignent l'âge de 4 ans. Les patients ne bougent et ne parlent presque plus vers l'âge de 10 ans.

Un nouveau traitement est proposé, il s'administre en intra-cérébroventriculaire et nécessite la mise en place d'un réservoir implantable.

La demande d'ATU de cohorte s'appuie sur une étude non publiée au jour de la publication du compte-rendu, les données ont donc été occultées.

Marc BARDOU souhaite connaître la raison pour laquelle un patient n'a pas poursuivi le traitement.

L'évaluateur de l'ANSM explique que la famille n'a pas souhaité poursuivre le traitement au vu du mode d'administration du médicament.

Nathalie DUMARCET précise que Brineura® a le statut de médicament orphelin depuis mars 2013. Un dossier de demande d'AMM est en cours d'évaluation. La posologie proposée est de 300 mg administrés tous les 15 jours par perfusion intracérébro-ventriculaire.

Il est demandé à la Commission son avis sur l'octroi d'une ATU de cohorte pour Brineura® (cerliponase alpha) dans le traitement des patients atteints de céréoïde lipofuscinose neuronale (CLN2).

Marie-Alix ALIX demande si le traitement précoce est plus efficace.

Nathalie DUMARCET rappelle que le traitement vise une stabilisation de la maladie. Aussi il semble préférable d'intervenir au plus tôt d'autant que la maladie progresse très vite.

Marc BARDOU souhaite savoir s'il est possible de distinguer les résultats en fonction du score de la maladie à l'inclusion.

Michel BIOUS propose de préciser que le traitement doit être arrêté en l'absence de stabilisation de l'état du patient.

Compte tenu de la lourdeur d'administration du traitement, Marc BARDOU souhaite savoir si le traitement peut permettre une stabilisation de la progression de la maladie dès lors que le patient est un stade de 2 ou 3 à l'inclusion.

Albert TRINH-DUC demande si l'ANSM dispose des données pour chaque patient.

L'évaluateur de l'ANSM répond par la négative.

Hélène POLLARD aurait souhaité pouvoir auditionner des familles de patients pour guider sa décision au vu du traitement et de son administration, au vu des risques encourus et des conséquences du traitement sur la qualité de vie.

L'évaluateur de l'ANSM rappelle que la CLN2 est une pathologie extrêmement rare. Sur une vingtaine de patients atteints de la maladie, en France, seuls deux patients ont demandé à disposer du produit dans le cadre d'une ATU nominative, c'est-à-dire qu'il n'existe que deux patients dont le bénéfice attendu du produit par rapport au risque est identifié.

Marc BARDOU souhaite savoir si ce sont des pédiatres qui ont déposé ces demandes d'ATU nominatives.

L'évaluateur de l'ANSM répond que les demandes émanaient de deux centres de référence Maladie métaboliques rares. Ces deux patients étaient cliniquement atteints.

Albert TRINH-DUC souhaite revenir sur le fait que le geste médical consistant à poser une sonde et à procéder à une perfusion intracérébro-ventriculaire est maîtrisé. Il ajoute en outre que le dispositif est recouvert et peut s'apparenter à une chambre implantable.

Hélène POLLARD s'interroge néanmoins sur la qualité de vie des patients et aurait souhaité entendre le point de vue de familles directement concernées.

Un évaluateur de l'ANSM souligne que l'association européenne EURORDIS est intervenue suite à des problèmes de mise à disposition du produit. Des interactions ont eu lieu entre les associations représentant les familles et le laboratoire.

Marie-Alix ALIX souhaite savoir si les enfants présentant un score de 3 ou supérieur sont hospitalisés.

Un évaluateur de l'ANSM répond que les patients restent dans leur famille dans la mesure du possible. La pose d'une chambre implantable n'empêche pas de rester au domicile.

Michel BLOUR souligne que compte tenu du faible nombre de patients, le produit sera disponible dans le cadre d'ATU nominatives.

Marc BARDOU répond que l'ATU de cohorte permet la prise en charge du produit entre l'éventuel octroi d'AMM et la mise à disposition effective du produit.

Les évaluateurs de l'ANSM et Nathalie DUMARCET quittent la salle.

Michel BLOUR propose que l'administration du produit soit limitée au stade 3 de la maladie et que le traitement ne soit pas prolongé dans le temps en cas d'aggravation de la maladie.

Marc BARDOU estime raisonnable de ne pas proposer ce traitement aux patients les plus gravement atteints sauf si l'analyse des données permet de conclure que ce sont les patients les plus sévèrement atteints qui ont le plus bénéficié du traitement. Compte tenu de la cinétique de la maladie, il propose de limiter l'utilisation du produit en cas de dégradation du score.

Driss BERDAI constate que les informations sont encore insuffisantes. Aussi, plutôt que de préciser l'intitulé de la population concernée, il suggère que le traitement ne soit prescrit que dans le cadre d'une évaluation par un centre de référence.

Marc BARDOU rappelle toutefois que l'essai clinique proposait des critères d'inclusion et notamment un score supérieur ou égal à 3. Deux patients présentant un score inférieur ont certes été inclus, mais il estime néanmoins logique de s'appuyer sur les critères de l'essai clinique pour restreindre l'indication de l'ATU de cohorte.

Albert TRINH-DUC aurait apprécié de disposer d'informations individuelles sur les deux patients présentant un score inférieur à 3 et inclus dans l'étude. Ces informations auraient permis d'affiner l'analyse.

La Commission, après en avoir délibéré, s'est exprimée à l'unanimité pour la mise à disposition de la spécialité Brineura® (cerliponase alpha) 30 mg/ml solution injectable, dans le cadre d'une ATU de cohorte dans le traitement des patients atteints de Céroïde lipofuscinose neuronale CLN2 également appelée déficit en tripeptidyl peptidase-1 (TPP1).

Pour : Marie-Alix ALIX, Serge ANE, Marc BARDOU, Driss BERDAI, Michel BLOUR, Raphaël FAVORY, Hélène POLLARD, Albert TRINH-DUC

Marc BARDOU aurait souhaité que soit acté l'arrêt du traitement, après réévaluation à six mois, dans l'hypothèse d'une dégradation du score de plus de deux points.

Dans ce cas de figure, Albert TRINH-DUC estime que la position des parents du patient doit permettre de statuer sur l'éventuel intérêt de l'arrêt du traitement.

La Commission n'a pas retenu les propositions de restriction sur la durée du traitement et sur le niveau de score minimal pour instaurer le traitement.

5.4 ATUc Prohippur (Benzoate de sodium) (Pour avis)

Nathalie DUMARCET présente la demande d'ATU de cohorte déposée pour Prohippur (benzoate de sodium) dans le traitement des désordres de l'urée et dans l'hyperglycinémie sans cétose.

Le benzoate de sodium se lie à la glycine par acétylation pour former de l'hippurate, excrété par voie urinaire qui permet ainsi d'éliminer l'accumulation d'ions ammonium liée aux désordres de l'urée et de glycine liée à l'hyperglycinémie. La voie de la glycine est une voie secondaire d'élimination de l'urée.

L'hyperammoniémie par déficit du cycle de l'urée est une maladie héréditaire rare du métabolisme. L'intoxication est endogène et liée à l'accumulation d'ions ammonium. Il existe deux formes cliniques de la maladie : une forme néonatale (déficit total), dont l'issue est fatale très rapidement, et une révélation tardive (déficit partiel) chez l'enfant et l'adulte. La maladie est à l'origine de décompensations aiguës d'encéphalopathie qui s'aggravent rapidement, et des troubles chroniques digestifs, neurologiques et psychiatriques avec des crises d'hyperammoniémies intermittentes.

Le traitement actuel des troubles du cycle de l'urée repose sur un régime alimentaire strict (réduction des protéines). La crise d'hyperammoniémie est traitée par l'Ammonul (phénylacétate de sodium/benzoate de sodium), disponible en ATU nominative ou par le benzoate de sodium sous forme de préparation hospitalière. Il existe aussi plusieurs traitements adjuvants de la prise en charge au long cours qui disposent d'une AMM : Ammonaps, Pheburane, Ravicti, Carbaglu et le benzoate de sodium *per os*, disponible en préparation hospitalière ou magistrale.

Le taux de survie des troubles du cycle de l'urée à un an est de 14 % sans traitement et de 92 % pour les patients traités par benzoate ou phénylacétate. Le taux de survie à cinq ans est de 87,5 % et le taux de survie à dix ans de 73,7 % chez les patients traités. Les recommandations européennes des experts proposent l'utilisation du benzoate de sodium dans la prise en charge des troubles de l'urée.

Nathalie DUMARCET présente ensuite un point sur la deuxième indication, à savoir l'hyperglycinémie sans cétose qui entraîne une encéphalopathie glycinique. Il s'agit d'une maladie héréditaire rare du métabolisme (170 cas recensés). 80 % des malades présentent une forme sévère caractérisée par une hypotonie, des crises convulsives, des léthargies et des décès dans la grande majorité des cas. Les formes modérées représentent 15 % des cas et se caractérisent par des retards du développement psychomoteur, des troubles du comportement et des crises

convulsives. Le traitement symptomatique de la maladie passe par l'utilisation d'antiépileptiques et d'anti-reflux. Le benzoate de sodium est également prescrit sous forme de préparation hospitalière ou magistrale. Les publications couvrent essentiellement des nourrissons dans les premiers jours de vie. Il est observé une amélioration clinique dans 60 % des cas, avec une diminution des convulsions, augmentation de la réactivité et de la vigilance. Il est également observé une diminution du taux de glycine dans le plasma et le liquide céphalo-rachidien (LCR).

Nathalie DUMARCET commente ensuite la sécurité d'emploi du benzoate de sodium. Le produit provoque des nausées et vomissements, mais aussi des œsophagites ou gastrites dose dépendante. A très fortes doses, des cas d'atteintes rénales ont été observés.

Suivant les recommandations et ce qui est fait en pratique avec les préparations hospitalières, la posologie proposée est de 250 à 500 mg/kg/jour sans dépasser 750 mg/kg/jour, en quatre prises au cours des repas et la dose doit être augmentée rapidement. Il est proposé que la prescription soit hospitalière et donne lieu à la rédaction de rapports de synthèse à l'ANSM tous les six mois. Il est souhaité que l'administration soit associée à une surveillance rénale et à une surveillance des taux plasmatique des ions ammonium et de la glycine.

Le Prohippur® a le statut de médicament orphelin dans l'hyperglycinémie sans cétose ainsi que dans les différents déficits enzymatiques responsables des troubles du cycle de l'urée. Le dépôt d'un dossier d'AMM est envisagé. L'indication recommandée dans le cadre de cette ATU de cohorte est le traitement adjuvant dans la prise en charge au long cours de l'hyperglycinémie sans cétose ainsi que dans les désordres du cycle de l'urée en cas d'échec, d'intolérance ou de contre-indication aux autres traitements épurateurs (Ammonaps®, Pheburane®, Ravicti®, Carbaglu®).

Michel BLOUR informe la commission qu'il existe un benzoate de sodium AP-HP et qu'il est lui-même praticien hospitalier à l'AP-HP. Il s'interroge sur l'existence d'un conflit d'intérêt lié à cette situation.

Marie-Lise MIGUERES propose à Monsieur BLOUR de ne pas prendre part au vote pour éviter tout éventuel conflit d'intérêts.

Marc BARDOU demande si la demande d'AMM est basée sur les données bibliographiques présentées.

Un évaluateur de l'ANSM le confirme.

Hélène POLLARD demande les raisons pour lesquelles dans les études qui appuient la demande, les observations s'arrêtent en 1993.

Nathalie DUMARCET explique que le dossier s'appuie uniquement sur des données bibliographiques. En France, il n'existe pas de compilation sur les préparations magistrales hospitalières. Il s'agit d'un usage bien établi.

Un évaluateur de l'ANSM ajoute que ce produit est utilisé dans de nombreux pays mais qu'il n'est pas enregistré en tant que médicament.

Marc BARDOU estime que les éléments fournis sur la réduction des troubles dans l'hyperglycinémie sans cétose sont peu étayés. Il souhaite connaître l'estimation du nombre de patients concernés par ce traitement.

Cécile DOP souligne que 170 patients atteints d'hyperglycinémie sans cétose sont recensés par les associations.

Un évaluateur de l'ANSM précise que le produit a obtenu le statut de médicament orphelin en 2003 sur la base d'un effectif estimé alors à 750 patients dans l'Union européenne, mais cet effectif doit être considéré avec prudence.

Hélène POLLARD souhaite savoir si le diagnostic d'hyperglycinémie est difficile à faire chez les nourrissons.

Un évaluateur de l'ANSM répond que la pathologie débute par un coma les premiers jours de vie du nourrisson. Si un traitement épurateur n'est pas mis en place très vite, la pathologie peut devenir létale. Elle rappelle qu'il s'agit de faibles effectifs (75 patients recensés dans la littérature), il est ainsi difficile d'avoir une vision globale de la pathologie.

Les évaluateurs de l'ANSM et Nathalie DUMARCET quittent la salle.

Monsieur BLOUR quitte la salle pour le vote.

La Commission, après en avoir délibéré, s'est exprimée à l'unanimité pour la mise à disposition de Prohippur® (benzoate de sodium) 750 mg/g, granules dans le cadre d'une ATU de cohorte dans le traitement adjuvant de la prise en charge au long cours

- de l'hyperglycémie sans cétose,*
- des désordres du cycle de l'urée en cas d'échec, d'intolérance ou de contre-indication aux autres traitements épurateurs dans les formes à révélation néonatale ou à révélation tardive avec antécédents d'encéphalopathie hyperammonémique.*

Pour : Marie-Alix ALIX, Serge ANE, Marc BARDOU, Driss BERDAI, Raphaël FAVORY, Hélène POLLARD, Albert TRINH-DUC

Prochaine réunion : 16 mars 2017

En l'absence de questions diverses, le Président clôt la séance à 17 heures 05.

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

Marc BARDOU