

**Commission évaluation initiale du
rapport entre les bénéfices et les
risques des produits de santé N°13**

Compte rendu de la séance du 18 janvier 2018

PARTICIPANTS

Membres de la Commission :

Marie-Alix ALIX
Serge ANE
Isma AZIBI
Marc BARDOU
Driss BERDAI
Michel BIOUR
Hélène POLLARD
Nathalie TELLIER
Albert TRINH-DUC

Membres de la Commission excusés :

Raphaël FAVORY
Jacques JOURDAN

Directeur général de l'ANSM ou son représentant :

Dominique MARTIN
Élodie CHAPEL
Marc MARTIN

Secrétariat de la Commission :

Marie-Lise MIGUERES
Patricia ESTRELLA
Magali RODDE

Participants de l'ANSM :

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

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

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

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

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

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

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

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

Carole LE SAULNIER, Directrice des affaires juridiques et réglementaires

Annie LORENCE, Direction des politiques d'autorisation et d'innovation

Alexandre MOREAU, Direction scientifique et de la stratégie européenne

Participants externes :

Nicolas ALBIN, conseiller médical et scientifique en onco-hématologie à l'ANSM

Jean-Claude CAREL, Université Paris Diderot, Sorbonne Paris Cité, AP-HP Hôpital Universitaire Robert-Debré, Président du CMEL, Service d'Endocrinologie Diabétologie Pédiatrique & INSERM U1141

Delphine CHAMBOLLE, Vice-présidente de l'association pour les personnes atteintes de rachitisme vitamino-résistant hypophosphatémique (RVRH-XLH)

Natalie STIELTJES, hématologue, Hôpital Cochin, AP-HP

Prestataires :

Thierry MARCOS, 3.0. Productions

Alba GARCIA, 3.0. Productions

Adeline JOUAN, Codexa

Ordre du jour réalisé

1	MODIFICATION DU REGLEMENT INTERIEUR DE LA COMMISSION D’EVALUATION INITIALE DU RAPPORT BENEFICE/RISQUE DES PRODUITS DE SANTE	4
2	APPROBATION DU COMPTE-RENDU DE LA COMMISSION DU 10 NOVEMBRE 2017	5
3	RETOUR D’INFORMATIONS DES DOSSIERS EXAMINES PAR LE CHMP LORS DES REUNIONS DE NOVEMBRE ET DECEMBRE 2017	6
4	DOSSIERS THEMATIQUES.....	6
4.1	Demande d’autorisation temporaire d’utilisation de cohorte (ATUc) Durvalumab (pour avis)	6
4.2	Demande d’autorisation temporaire d’utilisation de cohorte (ATUc) Hemlibra (émicizumab) (pour avis)	12
4.3	Demande d’autorisation temporaire d’utilisation de cohorte (ATUc) Crysvita (burozumab) (pour avis)	18

Le quorum est atteint avec 8 membres présents (puis 9 membres à compter du point 4.1.).

Le Président ouvre la séance à 10 heures 35.

1 Modification du Règlement intérieur de la Commission d'évaluation initiale du rapport bénéfique/risque des produits de santé

Dominique MARTIN rappelle que le renouvellement des Commissions consultatives interviendra en 2019. Dans ce contexte, l'organisation des commissions va connaître des évolutions, avec notamment désormais la possibilité de créer des Commissions mixtes. Ces instances seraient constituées en cas de besoin et au cas par cas, et composées d'une partie de l'effectif de chacune des trois Commissions existantes.

Lorsque deux voire les trois Commissions sont en effet concernées par une problématique, il a été estimé qu'elle pouvait être traitée au sein d'une Commission *ad hoc*, composée d'une partie des commissions concernées, plutôt que de les consulter successivement ou de les réunir intégralement. A titre d'exemple, l'instruction de la demande d'autorisation de mise sur le marché du baclofène dans l'indication de la prise en charge de l'alcoolodépendance pourrait intégrer l'intervention d'une Commission mixte composée de membres issus des trois commissions (évaluation initiale du rapport bénéfique/risque, suivi du rapport bénéfique/risque et Stupéfiants & psychotropes).

La désignation des membres concernés ainsi que la nomination du Président des Commissions mixtes seront confiées aux Présidents de chacune des Commissions, en respectant un équilibre entre les différentes catégories de membres.

Dominique MARTIN précise que cette évolution a été soumise au Conseil d'administration, qui a délibéré sur le sujet et s'est prononcé par un vote favorable à l'unanimité. Il sera, en retour, informé *a posteriori* de la création de ces Commissions mixtes au cours de l'année. Cette avancée met en évidence l'importance accordée par l'ANSM au rôle des Commissions consultatives. Les prises de décision de l'ANSM ne sont pas simplement d'ordre scientifique ou réglementaire, mais intègrent d'autres dimensions, notamment sociétales et de santé publique. Elles supposent donc que se tienne un débat transparent, structuré par les Commissions, et ayant vocation à être rendu public.

Carole LE SAULNIER précise que le règlement intérieur est modifié en conséquence et notamment son article 4 qui prévoit la constitution des Commissions mixtes *ad hoc*. Leur création, la désignation de leurs membres, la définition des ordres du jour et la rédaction des comptes rendus seront soumises aux mêmes exigences de transparence et de déontologie que celles incombant aux Commissions consultatives. Tous ces éléments seront notamment diffusés sur le site Internet de l'ANSM.

Dominique MARTIN ajoute en outre que les Commissions mixtes seront constituées uniquement des membres des Commissions existantes.

Marc BARDOU précise que la désignation des membres s'effectuera avant tout sur la base du volontariat des membres de chaque Commission permanente. Au-delà, il conviendrait d'ailleurs que les membres des Commissions disposent d'une certaine visibilité sur le programme prévisionnel de l'année, afin de pouvoir se positionner sur les sujets qui les intéresseront le plus.

Driss BERDAI témoigne du fait que, dans le cadre de la constitution récente d'un groupe de travail au CHU de Bordeaux, il a été procédé à un tirage au sort des personnes qui constitueraient ce groupe, ce qui pourrait ainsi constituer une solution objective.

Marc BARDOU le rejoint sur ce point, et a d'ailleurs proposé cette modalité pour la désignation du Président de ces Commissions mixtes *ad hoc*.

Dominique MARTIN souligne que ces modalités de désignation relèveront de la gestion interne des Commissions permanentes. La seule contrainte consistera en effet à assurer la représentation des différentes catégories de membres.

Hélène POLLARD remarque en effet qu'il peut s'avérer difficile de s'exprimer en qualité de représentant associatif, notamment sur des pathologies ne relevant pas du champ de compétences qu'il maîtrise le mieux. Elle recommanderait donc, au moment de la constitution de ces Commissions mixtes, d'identifier, parmi les représentants associatifs, ceux qui seront les plus qualifiés dans le domaine abordé.

Elle souhaite savoir par ailleurs si la composition des Commissions mixtes sera fixe, ou si elle évoluera en fonction des sujets traités.

Dominique MARTIN répond qu'elle évoluera effectivement en fonction des sujets. Elle ne se réunira que pour traiter d'un dossier donné, et sera dissoute à l'issue de son travail. Si ce fonctionnement de travail commun

entre les Commissions consultatives apporte satisfaction, il pourra se développer, tout comme d'ailleurs le principe des auditions publiques. Les membres des Commissions pourront d'ailleurs suggérer des sujets sur lesquels la constitution de Commissions mixtes leur paraîtrait pertinente.

Albert TRINH-DUC demande si l'ANSM envisage d'autres dossiers pour lesquels ce format de travail paraîtrait opportun.

Dominique MARTIN évoque les produits disposant d'une RTU et faisant l'objet d'une demande d'AMM, qui posent à la fois une question de suivi et d'autorisation. De la même façon, les produits psychotropes ou stupéfiants peuvent faire l'objet d'un travail conjoint avec la Commission des stupéfiants et psychotropes.

Driss BERDAI remarque que l'article 1 du Règlement intérieur, listant les missions de la Commission, dispose que cette dernière se prononce sur « *l'élaboration de plans de gestion des risques de médicaments accompagnant l'autorisation de mise sur le marché, à l'exception de ceux portant sur des médicaments psychoactifs* ». Or, tous les médicaments psychoactifs ne suscitent pas une interrogation relative à une pharmacodépendance. Il s'interroge donc sur le spectre couvert par cette expression, qui pourrait conduire à exclure du périmètre de la Commission l'examen de certains dossiers qui pourraient lui être soumis.

Marc BARDOU cite par exemple le cas des antidépresseurs, médicaments psychoactifs mais qui n'ont pas vocation à être uniquement instruits par la Commission des stupéfiants et psychotropes.

Dominique MARTIN confirme que ce point devra être étudié. Il souligne d'ailleurs que ce type de difficultés pourrait être résolu par la création de Commissions mixtes pour combiner les approches liées à la procédure et à la nature du produit.

Marc BARDOU relève en outre que la Commission d'évaluation initiale BR n'a jamais été sollicitée sur des demandes d'autorisations de recherches biomédicales, alors qu'elle a manifesté, à de multiples reprises, son intérêt pour cette thématique.

Élodie CHAPEL explique que l'ANSM ne dispose que de 30 à 60 jours pour délivrer ces autorisations, dont l'examen peut donc difficilement être intégré dans l'ordre du jour de la Commission. En revanche, il lui paraîtrait intéressant que la Commission intervienne sur des *designs* ou des catégories d'essais cliniques.

Marc BARDOU suggère de sélectionner, parmi une liste d'essais, ceux qui, en raison de leur caractère particulièrement sensible, pourront être soumis à l'examen de la Commission. Ces dossiers justifieraient d'ailleurs potentiellement la constitution de Commissions mixtes, dans la mesure où ils soulèveraient également la question de la surveillance des essais cliniques concernés.

Dominique MARTIN observe cependant que l'ANSM est soumise à une forte pression pour réduire ses délais de réponse aux demandes de recherches biomédicales, en deçà d'ailleurs des délais réglementaires. Il s'avère donc difficile de combiner ces deux exigences. Il lui semblerait pertinent, effectivement, que la Commission intervienne sur certains essais spécifiques, ou sur des principes, des catégories ou des *designs*, mais pas sur les 900 essais cliniques évalués chaque année. Comme pour les variations d'AMM, dont l'intégralité du stock a été traitée, l'ANSM est soumise à un objectif d'efficacité dans l'autorisation des essais cliniques, et se doit de répondre aux besoins exprimés par les acteurs français en la matière.

Dominique MARTIN et Carole LE SAULNIER quittent la séance.

2 Approbation du compte-rendu de la commission du 10 novembre 2017

Le compte-rendu de la réunion de la commission initiale du 10 novembre 2017 est approuvé par six voix pour et deux abstentions.

*Pour : Serge ANE, Isma AZIBI, Marc BARDOU, Michel BIOUR, Hélène POLLARD, et Albert TRINH-DUC.
Abstentions : Marie-Alix ALIX et Driss BERDAI.*

Annnonce des conflits d'intérêts (pour information)

Marie-Lise MIGUERES annonce que l'ensemble des Déclarations publiques d'intérêts (DPI) contenues dans le portail de l'ANSM devraient prochainement être transférées dans le portail unique *DPI Santé*.

Aucun conflit d'intérêts n'est identifié pour les membres de la Commission sur les dossiers présentés ce jour.

Un conflit d'intérêts majeur est en revanche identifié concernant Delphine CHAMBOLLE, qui interviendra sur le dossier Crysvita®. Cette dernière est en effet Vice-Présidente de l'Association pour les Personnes atteintes

de Rachitisme Vitamino-résistant Hypophosphatémique lié à l'X, dont 90 % du budget annuel provient du laboratoire présentant la demande d'ATUc. Ce conflit d'intérêts ne constitue cependant pas un obstacle à l'audition de Delphine CHAMBOLLE.

Alexandre MOREAU rejoint la séance.

3 Retour d'informations des dossiers examinés par le CHMP lors des réunions de novembre et décembre 2017

Le CHMP a notamment rendu les avis suivants :

Alofisel® (darvadstrocel), thérapie génique, a obtenu un avis favorable pour une AMM dans le traitement des fistules péri-anales complexes chez les patients atteints de la maladie de Crohn. Alofisel® a obtenu la désignation de médicament orphelin.

Yervoy® (ipilimumab), anticorps monoclonal anti CTLA-4, indiqué dans le traitement du mélanome métastatique, a reçu un avis favorable pour l'extension d'indication aux adolescents.

Herzuma® (trastuzumab), médicament biosimilaire, a reçu un avis favorable pour l'AMM dans le traitement du cancer du sein et du cancer gastrique.

Alexandre MOREAU a en outre dressé un bilan des AMM accordées par le CHMP en 2017. Une centaine d'AMM de produits ont été approuvés, ainsi qu'une cinquantaine d'extensions d'indication. Six AMM pour des nouveaux produits ont en revanche reçu des avis négatifs. A titre d'exemple, il cite l'avis négatif délivré au mois de décembre à la demande d'AMM du produit Aplidin (plididepsin), développé dans la prise en charge du myélome multiple.

Vincent GAZIN et un évaluateur de l'ANSM rejoignent la séance.

Nicolas ALBIN rejoint la séance en audioconférence.

4 Dossiers thématiques

4.1 Demande d'autorisation temporaire d'utilisation de cohorte (ATUc) Durvalumab (pour avis)

L'évaluateur de l'ANSM rappelle que le cancer bronchique représente 10 % des cancers en France, en deuxième position chez l'homme et en troisième position chez la femme. Il est marqué par une forte augmentation de l'incidence et de la mortalité chez la femme, en lien avec une augmentation de la consommation tabagique depuis les années 1980. 45 222 nouveaux cas ont été recensés en 2015, avec une forte prédominance masculine. Le cancer bronchique représente la première cause de décès par cancer, et met en cause le tabagisme dans 90 % des cas.

L'évaluateur de l'ANSM précise que la demande d'ATUc concerne le cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC), qui représente 80 % des cancers bronchiques, et, plus spécifiquement, les stades localement avancés IIIA et IIIB, qui représentent 30 % des CBNPC. Le taux de survie à cinq ans de ces cancers localement avancés est compris entre 19 % et 24 % pour les stades IIIA et entre 7 % et 9 % pour les stades IIIB.

Le traitement de référence réside dans l'association concomitante de radiothérapie et de chimiothérapie à base d'un sel de platine. L'évaluateur de l'ANSM souligne qu'aucune recommandation n'est à l'heure actuelle validée en entretien d'une réponse à ce traitement. D'autres immunothérapies anti PD-1 et anti PD-L1 ont été autorisées, ainsi que des thérapies ciblées anti-EGFR, mais elles le sont uniquement en traitement métastatique ou en traitement d'un cancer localement avancé, et non en entretien.

L'instruction de la demande d'AMM est en cours au niveau européen selon une procédure accélérée, dans l'indication suivante :

« DURVALUMAB en monothérapie est indiqué pour le traitement des adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) localement avancé, non résecable, dont la maladie n'a pas progressé après une chimioradiothérapie à base de platine. »

Aux Etats-Unis, la FDA a accordé un statut de thérapie innovante au durvalumab en juillet 2017, mais aucune autorisation n'a pour l'heure été donnée dans le traitement du CBNPC localement avancé.

S'agissant de la mise à disposition précoce en France, l'évaluateur de l'ANSM indique que 40 ATU nominatives (ATUn) ont été délivrées par l'ANSM depuis novembre 2017, pour la prise en charge de cancers de stades IIIA non résécables et IIIB, dans les 42 jours suivant la fin du traitement par chimioradiothérapie.

La demande d'ATUc déposée par le laboratoire porte sur la même indication que l'AMM. Aucune restriction de durée de traitement n'est prévue, et 780 patients seraient susceptibles d'être traités dans le cadre de l'ATUc.

Vincent GAZIN précise que le durvalumab est un anticorps monoclonal anti-PD-L1. Ce produit ayant déjà été utilisé au cours des essais cliniques, sa qualité a déjà été évaluée, et jugée acceptable. La substance active est produite sur le système de cellules CHO, qui représente le système standard connu pour fournir des produits moins immunogènes. Le laboratoire a d'ailleurs légèrement modifié le fragment Fc afin de diminuer encore cette immunogénicité. Vincent GAZIN précise que l'anticorps est fabriqué sur un unique site de fabrication, ce qui pourrait exposer à un risque de rupture de stock et générer d'éventuelles tensions d'approvisionnement.

La durée de conservation revendiquée s'élève à quatre ans, entre 2 et 4°C, et le produit est dilué avant administration.

S'agissant des données de sécurité non cliniques, Vincent GAZIN indique que la pharmacologie de sécurité n'a pas montré d'effets sur les organes vitaux. Le produit était bien toléré dans les études de toxicologie chez l'animal. Il ne présente notamment pas de toxicité sur les organes reproducteurs. Au vu de sa demi-vie d'élimination de 21 jours, le traitement des femmes en âge de procréer n'est toutefois pas recommandé sans contraception, cette dernière devant être prolongée quatre mois après l'arrêt du traitement.

L'évaluateur de l'ANSM ajoute que les données cliniques en support de la demande d'ATUc sont issues de l'étude PACIFIC, qui est une étude de phase III, internationale, multicentrique, randomisée selon un rapport de 2/1, en double aveugle et contrôlée par placebo. Les patients inclus étaient atteints de CBNPC de stade III, localement avancé, non résécable, et n'ayant pas progressé après au moins deux cycles de chimioradiothérapie. Ils présentaient un ECOG de 0 ou de 1, et ont été inclus dans les 42 jours suivant la fin du traitement de référence, pour une durée maximale de 12 mois. Les patients pouvaient en outre reprendre le traitement en cas de progression de leur cancer. La randomisation de l'essai a été stratifiée selon l'âge, le sexe, et le statut tabagique du sujet. Les critères principaux de l'étude concernaient la survie sans progression (SSP) et la survie globale.

Les données démographiques de l'étude étaient équilibrées entre les deux bras, avec un âge médian de 64 ans. 45 % des patients étaient âgés de plus de 65 ans. La population était constituée à 70 % d'hommes. 69 % des patients étaient d'origine caucasienne et 27 % d'entre eux étaient d'origine asiatique. 75 % étaient par ailleurs d'anciens fumeurs, contre 16 % de fumeurs actifs, et 9 % de non-fumeurs. Enfin, 90 % des patients avaient reçu au moins deux cycles de chimiothérapie à base de doublet de platine, concomitamment à la radiothérapie.

Nathalie TELLIER rejoint la séance.

S'agissant des données d'efficacité, l'évaluateur de l'ANSM souligne que les données de survie globale restaient immatures au moment de l'analyse intermédiaire. Elle présente donc les données de survie sans progression (SSP). La médiane s'établissait à 16,8 mois dans le bras durvalumab, contre 5,6 mois dans le bras placebo, avec un hazard ratio de 0,52, un intervalle de confiance compris entre 0,42 et 0,65, et un p significatif.

L'analyse par sous-groupe a montré que le durvalumab présentait un effet favorable pour tous les sous-groupes. L'évaluateur de l'ANSM signale simplement que, pour les patients âgés de plus de 65 ans, le hazard ratio s'établit à 0,74, pour un intervalle de confiance compris entre 0,54 et 1,01. L'étude compte cependant plus de 45 % de patients âgés de plus de 65 ans, et près de 30 % des ATUn délivrées par l'ANSM ont concerné des patients de plus de 65 ans. Au vu du besoin médical et de la présomption d'efficacité, il paraît donc opportun de permettre la mise à disposition du durvalumab à cette population.

Par ailleurs, s'agissant des patients présentant la mutation EGFR, l'intervalle de confiance s'échelonne entre 0,35 à 1,64, pour un hazard ratio de 0,76. Les données restent cependant limitées, dans la mesure où seuls 17 patients EGFR muté étaient inclus dans le bras durvalumab, contre 11 dans le bras placebo. Par ailleurs, aucun anti-EGFR n'est pour l'heure autorisé dans cette indication. En présence d'un besoin médical non couvert, et au vu de la présomption d'efficacité, il paraît également opportun de permettre la mise à disposition du durvalumab à cette population.

Marc BARDOU relève cependant que, pour les 160 patients dont le statut EGFR est inconnu, l'intervalle de confiance chevauche lui aussi nettement le 1, ce qui suggère qu'une proportion non négligeable de ces

patients pourraient eux aussi présenter un EGFR muté. La conclusion selon laquelle seuls 17 patients seraient concernés par la mutation EGFR semble donc quelque peu hâtive.

Nicolas ALBIN rappelle cependant que le produit est proposé en situation adjuvante en radio-chimiothérapie et en traitement d'entretien. Or, dans cette situation, aucun médicament n'est pour l'heure prescrit en fonction du statut mutationnel. Une décision qui consisterait à introduire la mutation dans les critères de choix en traitement locorégional constituerait donc une première.

Marc BARDOU entend cet argument, mais note tout de même que les données disponibles ne permettent pas de conclure à un intérêt de cette molécule pour les patients EGFR muté.

Albert TRINH-DUC souligne d'ailleurs que le même argument vaut pour l'âge, même si l'intervalle de confiance ne chevauche que légèrement le 1. Ce constat paraît d'autant plus gênant que les données relatives à la mortalité globale restent immatures. Il s'étonne d'ailleurs que le *New England Journal of Medicine* puisse accepter des essais non terminés. Il jugeait donc pertinente la recommandation du GTOH (Groupe de travail Oncologie/Hématologie) de prévoir des restrictions, et serait favorable à l'instauration d'une limite d'âge.

Nicolas ALBIN n'est pas certain que les données relatives à la mutation EGFR soient suffisantes pour priver les patients EGFR muté de ce qui semble constituer une avancée thérapeutique dans le cancer du poumon localisé.

Marc BARDOU maintient que, pour une proportion non négligeable de patients dont le statut EGFR est inconnu et pour lequel le bénéfice du produit n'est pas démontré.

Hélène POLLARD souhaite obtenir des précisions sur les 14 patients se trouvant en *early access program* depuis septembre 2017.

Vincent GAZIN indique que pour ces 14 personnes concernées par un accès anticipé au niveau international, comme pour les 40 personnes concernées par une ATUn en France, le statut EGFR n'est pas demandé. Il demande d'ailleurs à Nicolas ALBIN si ce statut est systématiquement demandé aux patients traités pour ce type de cancers.

Nicolas ALBIN répond par la négative, dans la mesure où, pour l'heure, aucun médicament n'est proposé en fonction du statut EGFR du patient pour un cancer localisé traité par radio-chimiothérapie. Il rejoint donc les membres de la Commission quant à leur lecture des données, mais ne souhaite pas faire du statut EGFR un critère d'administration du traitement.

Albert TRINH-DUC remarque cependant que l'alternative, au vu des données disponibles, consisterait à proposer un traitement à un patient qui n'en tirera aucun bénéfice.

Nicolas ALBIN ne s'exprimerait pas de façon aussi formelle sur l'absence de bénéfice pour les patients mutés EGFR. En revanche, il existe un risque réel de perte de chance pour ces patients en ne leur permettant pas de bénéficier de ce traitement de maintenance.

Marc BARDOU observe que cette perte de chance ne serait opérante qu'en cas de démonstration ou de forte présomption de bénéfice, ce qui n'est pas le cas pour les patients présentant une mutation EGFR, au regard des données disponibles.

Il est en revanche plus réservé sur la problématique de la limite d'âge. S'il est vrai l'intervalle de confiance dépasse le 1 pour les plus de 65 ans, les données restent en effet cohérentes indépendamment de l'âge des patients, et font apparaître une présomption d'efficacité assez forte.

Michel BOUR constate que la courbe de survie sans progression (SSP) cesse d'évoluer après 18 mois de traitement.

Alexandre MOREAU explique que l'analyse des données a probablement été interrompue après cette date, le nombre de patients restants n'étant plus suffisant pour en tirer des conclusions pertinentes.

Driss BERDAI souhaite savoir quel serait le type de population visée par cette ATUc, notamment par rapport à celle qui est concernée par l'atézolizumab, qui dispose d'une AMM. Il s'interroge en effet sur le type de patients visés par l'ATUc qui pourraient éventuellement bénéficier d'un usage hors AMM de l'atézolizumab. Driss BERDAI rappelle que Tégcentriq® (atézolizumab) dispose d'une AMM en monothérapie, pour le traitement des patients atteints d'un CBNPC localement avancé ou métastatique, après une chimiothérapie antérieure, en précisant que les patients présentant une mutation de l'EGFR doivent également avoir reçu une thérapie ciblée. Il demande si l'état actuel des connaissances concernant atézolizumab permet de présumer l'existence d'un bénéfice potentiel de ce traitement sur une partie de la population visée par l'ATUc du durvalumab.

Nicolas ALBIN indique que l'ATUc serait réellement destinée aux patients atteints d'un cancer du poumon localisé non métastatique et pour lequel aucune opération n'est possible. Ils recevront un traitement de radiochimiothérapie. La question est de savoir si les patients qui reçoivent un traitement de maintenance à base d'anti PD-L1 ne sont pas en situation de perte de chance en cas de rechute. *A priori*, aucun résultat ne laisse penser que cette population pourrait bénéficier d'un usage hors AMM de l'atézolizumab.

Alexandre MOREAU relève que cette notion a émergé lors de l'introduction des premiers traitements de maintenance dans le CBNPC métastatique, avec la notion de PFS2. L'enjeu consistait en effet à savoir si l'administration d'un traitement de maintenance n'était pas susceptible d'induire une perte de chance pour les patients lorsqu'ils seraient traités ultérieurement après une rechute. Par ailleurs, l'atézolizumab et le durvalumab étant deux anti PD-L1, même s'ils interviennent sur deux lignes de traitement clairement distinctes, la question pourrait se poser du bénéfice que tireront les patients s'ils reçoivent une autre immunothérapie dans le cadre de l'avancée de leur maladie.

Serge ANE souhaite savoir pourquoi l'étude a été limitée aux patients dont la maladie n'a pas progressé après le traitement de référence.

Vincent GAZIN indique que ces réponses figureront dans la suite de la présentation des résultats.

L'évaluateur de l'ANSM reprend la présentation. Elle indique que, s'agissant du taux de réponse, qui constituait un des critères secondaires de l'étude, il apparaît que la majorité des patients se trouvait en phase de stabilisation de la maladie, avec 52,6 % dans le bras durvalumab et 55,9 % dans le bras placebo. La médiane de durée de réponse n'était pas atteinte dans le bras durvalumab, et s'élevait à 13,8 mois dans le bras placebo, avec un hazard ratio de 0,43, et un intervalle de confiance compris entre 0,22 et 0,84.

Un autre critère secondaire concernait le temps jusqu'à apparition de métastase ou décès. La valeur médiane a atteint 23,2 mois dans le bras durvalumab, contre 14,6 mois dans le bras placebo, avec un hazard ratio de 0,52, un intervalle de confiance de 0,39 à 0,69, et un p significatif.

Les données de tolérance font apparaître :

- 15,4 % d'événements ayant conduit à l'arrêt du traitement dans le bras durvalumab, contre 9,8 % dans le bras placebo ;
- 42,5 % d'événements indésirables ayant conduit à report de l'administration dans le bras durvalumab, contre 30,8 % dans le bras placebo ;
- 32 % d'événements indésirables de grade supérieur ou égal à 3 dans le bras durvalumab, contre 27,8 % dans le bras placebo ;
- 4,4 % d'événements indésirables ayant causé le décès dans le bras durvalumab, contre 6 % dans le bras placebo.

Le profil de tolérance du produit est identique à celui des autres inhibiteurs de point de contrôle. Il présente des effets indésirables immunomédiés. Les événements indésirables les plus fréquents de l'étude PACIFIC sont la toux, la fatigue, la dyspnée, la pneumopathie radio-induite, et les diarrhées.

Le GTOH a rendu un avis favorable à l'utilisation du durvalumab dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules, stade III non opérable, dont la maladie n'a pas progressé après chimio-radiothérapie curative à base de platine. Il a restreint cette indication aux conditions de l'essai clinique, c'est-à-dire des patients présentant un ECOG de 0 ou 1, et ayant reçu un traitement par chimio-radiothérapie concomitante. Le GTOH précise également que le traitement devra débuter dans les six semaines suivant la dernière cure, pour une durée maximale de 12 mois.

Vincent GAZIN explique donc que seuls les patients dont la maladie ne progresse pas sont concernés, car le produit s'adresse aux patients ayant suivi un traitement par chimio-radiothérapie, et a pour but de maintenir leur réponse à ce traitement. Il n'a pas vocation à traiter la tumeur.

Nicolas ALBIN précise que les patients dont la maladie progresse après les cures de chimio-radiothérapie entrent dans le cadre du cancer du poumon métastatique ou localement avancé, et donc dans la prise en charge globale du cancer du poumon métastatique, qui prévoit une analyse mutationnelle et une chimiothérapie de première ligne.

Serge ANE demande s'il est possible d'évaluer une éventuelle altération du produit en cas de rupture de la chaîne du froid.

Vincent GAZIN confirme que la traçabilité permet de s'assurer, tout au long de la fabrication et de l'acheminement du produit, de la préservation de la chaîne du froid.

Marc BARDOU souhaite savoir comment le chiffre de 780 personnes potentiellement concernées par l'ATUc a été obtenu. 45 222 nouveaux cas étant identifiés chaque année, dont 80 % de CBNPC, et 30 % de ces cancers étant de stade localement avancé, la population cible s'élèverait potentiellement à 10 800 patients.

L'évaluateur de l'ANSM répond que ce chiffre a été fourni par le laboratoire. Il convient d'ôter du calcul tous les patients ne répondant pas à la radio-chimiothérapie concomitante.

Nicolas ALBIN ajoute que le calcul de la population cible s'est également fondé sur le projet d'avis de la HAS. Il pourra revenir vers les membres de la Commission sur ce point.

Marc BARDOU explique qu'il importe de savoir quels patients sont réellement ciblés par cette ATUc. En l'absence d'alternative thérapeutique pour les patients répondant à une chimio-radiothérapie, il s'étonne d'ailleurs du faible nombre d'ATUc demandées. Il souhaite donc savoir si les cliniciens, dans le cadre de leur demande d'ATUc, ont induit un critère de sélection différent de ceux qui ressortent de l'essai PACIFIC.

Hélène POLLARD demande si l'ensemble des 40 ATUc demandées ont été accordées.

Vincent GAZIN confirme que, dès lors qu'elles correspondaient à l'indication, les ATUc ont été délivrées.

L'évaluateur de l'ANSM ajoute que l'ANSM n'a pas perçu, dans les dossiers d'ATUc qui lui ont été soumis, l'existence d'autres critères de sélection des patients. Elle s'est en revanche assurée que le délai de 42 jours maximum entre la fin de la chimio-radiothérapie et le début de l'ATUc était respecté. Seule une ATUc a été refusée pour cette raison.

S'agissant du niveau de réponse obtenu, Albert TRINH-DUC demande pourquoi le laboratoire a défini la survie globale comme critère principal, alors que les patients inclus dans l'étude présentent un état général plutôt bon. La réponse obtenue reste d'ailleurs relativement peu convaincante, les patients stabilisés apparaissant plus nombreux dans le bras placebo que dans le bras durvalumab, même si le traitement semble effectivement limiter la progression de la maladie pour certains patients. De tels résultats ne permettront pas, *a priori*, de démontrer l'efficacité du traitement en termes de mortalité.

Alexandre MOREAU croit savoir que le critère principal est défini par une significativité en termes de SSP « ou » de survie globale, ce qui correspond d'ailleurs à la *guideline* formulée pour les médicaments anticancéreux. Cette dernière appelle, pour les traitements de maintenance, à étudier la SSP, et, en cas de significativité, à mettre en avant une tendance positive en survie globale.

Albert TRINH-DUC maintient que les patients ne seront pas suivis suffisamment longtemps pour faire apparaître une différence de mortalité entre les deux groupes. Il salue par ailleurs la position du GTOH d'avoir recommandé des limites prenant en considération les critères de l'étude.

Nicolas ALBIN assure qu'au-delà du GTOH, les prescripteurs ont également bien conscience du fait que des critères précis devront être définis dans le cadre de cette ATUc. Il estime en outre que le taux de réponse ne constitue pas un critère pertinent pour apprécier l'efficacité du produit, dans la mesure où ce dernier est destiné à des patients qui sont tous répondeurs à la chimio-radiothérapie. En revanche, la durée de la réponse constitue un critère secondaire important.

Nathalie TELLIER indique éprouver des difficultés à se positionner sur ce dossier complexe à partir des données disponibles.

Nicolas ALBIN explique que deux types de maladies pulmonaires doivent être distingués : les maladies métastatiques ou localement très avancées, ou les maladies localisées. Dans ce dernier cas, si la chirurgie s'avère impossible, le patient peut recevoir une chimio-radiothérapie concomitante, c'est-à-dire un traitement locorégional. Actuellement, aucun traitement ne peut être administré entre cette première session et la rechute du patient. L'ATUc ouvrirait la possibilité de prescrire un anti PD-1 en situation adjuvante, pour optimiser la réponse obtenue par la chimio-radiothérapie ou prolonger la durée de vie sans maladie. Nicolas ALBIN estime donc que le bénéfice du médicament est clairement établi.

Marc BARDOU rappelle que le laboratoire revendique, dans le cadre de sa demande d'ATUc, l'indication suivante : « *DURVALUMAB en monothérapie est indiqué pour le traitement des adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) localement avancé, non résécable, dont la maladie n'a pas progressé après une chimio-radiothérapie à base de platine.* »

Le GTOH a quant à lui rendu un avis favorable dans l'indication restreinte suivante : « *Traitement des patients adultes atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules, stade III non opérable, ECOG 0 ou 1, dont la maladie n'a pas progressé après chimio-radiothérapie concomitante à base de platine. Le traitement par durvalumab devra débuter au plus tard 6 semaines après la dernière cure de chimio-radiothérapie concomitante et pour une durée maximale de 12 mois.* »

À titre personnel, Marc BARDOU souhaiterait mentionner également que l'efficacité du traitement n'est pas établie que pour les patients présentant une mutation EGFR ou dont le statut EGFR est inconnu.

Albert TRINH-DUC proposerait en outre de faire apparaître le critère d'âge parmi les restrictions, par souci de cohérence avec la démarche du GTOH.

Nicolas ALBIN explique que le GTOH s'est contenté de reprendre les critères d'exclusion de l'étude. Les remarques formulées à propos du statut mutationnel de l'EGFR et de l'âge sont pertinentes et devraient effectivement être mentionnées dans l'indication, mais il estime que l'accès de ces patients à l'ATUc devrait être maintenu. Il admet que le traitement semble effectivement moins bien fonctionner sur les patients présentant la mutation EGFR, mais ne souhaite pas remettre en cause les recommandations internationales de prise en charge du cancer du poumon en introduisant le statut mutationnel comme critère de décision pour administrer un traitement.

Marc BARDOU remarque que le statut EGFR a été évalué chez plus de deux tiers des patients inclus dans l'essai clinique. Il souhaite savoir quel en était l'objectif.

Nicolas ALBIN répond que le statut mutationnel fait partie d'un panel de critères. Pour étudier réellement l'impact de ce statut, il conviendrait de mener une étude stratifiée indépendante, avec le marqueur EGFR en porte d'entrée, ce qui n'a pas été le cas.

Marc BARDOU observe donc qu'il n'existe pas non plus de résultat formel prouvant que le traitement fonctionne sur cette population. Il souhaite donc que cette réalité soit explicitement mentionnée.

Élodie CHAPEL rappelle qu'une ATUc ne requiert pas le même niveau de preuve qu'une AMM, dans la mesure où un avis positif requiert qu'une présomption d'efficacité soit démontrée.

Albert TRINH-DUC explique que le fait de rendre un avis sur une ATUc et non sur une AMM impose justement aux membres de la Commission de cibler la population qui pourra bénéficier du traitement.

Marc BARDOU met donc au vote quatre propositions distinctes :

- l'indication revendiquée par le laboratoire : la Commission vote contre à l'unanimité ;
l'indication restreinte par le GTOH : la Commission vote par une voix pour (S.ANE), 7 voix contre (M.A. ALIX, I. AZIBI, M. BARDOU, M. BIOUR, N.TELLIER, D. BERDAI, A.TRINH-DUC, une abstention : H.POLLARD)
- l'indication restreinte incluant une mention relative à l'interrogation de la Commission sur la présomption du rapport bénéfice/risque positif pour les patients âgés de plus de 65 ans ou au statut EGFR muté ou dont le statut n'est pas connu : la Commission vote par 5 voix pour (M.A. ALIX, I. AZIBI, M. BARDOU, M. BIOUR, N.TELLIER), 3 voix contre (S.ANE, D. BERDAI, A.TRINH-DUC) et 1 abstention (H.POLLARD) ;
- l'indication restreinte également aux patients de moins de 65 ans et EGFR non muté : la Commission vote par 2 voix pour (D. BERDAI, A.TRINH-DUC), 6 voix contre (M.A. ALIX, S.ANE, I. AZIBI, M. BARDOU, M. BIOUR, N.TELLIER) et 1 abstention (H.POLLARD).

La Commission, après en avoir délibéré, approuve par 5 voix pour, 3 voix contre et une abstention l'autorisation temporaire d'utilisation de cohorte (ATUc) du durvalumab, 50 mg/ml solution à diluer pour perfusion, dans l'indication « Traitement en monothérapie des patients adultes atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules, stade III non opérable, ECOG 0 ou 1, dont la maladie n'a pas progressé après chimio-radiothérapie concomitante à base de platine. Le traitement par durvalumab devra débuter au plus tard 6 semaines après la dernière cure de chimio-radiothérapie concomitante et pour une durée maximale de 12 mois ».

La Commission a souligné que l'efficacité du durvalumab n'est pas démontrée dans cette indication chez les patients âgés de plus de 65 ans ainsi que chez ceux qui présentent une mutation EGFR ou dont le statut mutationnel EGFR n'est pas connu.

Pour : Marie-Alix ALIX / Isma AZIBI / Marc BARDOU / Michel BIOUR / Nathalie TELLIER

Contre : Serge ANE / Driss BERDAI / Albert TRINH-DUC

Abstention : Hélène POLLARD

Albert TRINH-DUC et Driss BERDAI expliquent leur vote par le fait que, pour les patients âgés de plus de 65 ans et EGFR mutés, la présomption d'efficacité, qui constitue le critère d'attribution d'une ATUc, ne semblait pas établie, en l'état des données disponibles.

Hélène POLLARD indique s'être abstenue au vu de la complexité extrême du dossier. Plus généralement, elle insiste sur la nécessité d'élaborer des notices d'informations aux patients plus intelligibles. Dans le dossier présenté, par exemple, un glossaire devrait être ajouté.

Marc BARDOU abonde en ce sens.

Alexandre MOREAU, Vincent GAZIN, l'évaluateur de l'ANSM et Nicolas ALBIN quittent la séance.

La séance est suspendue de 12 heures 50 à 13 heures 40.

Elle reprend en présence de Marc MARTIN, Peggy CHOCARNE, des évaluateurs de l'ANSM et Natalie STIELTJES.

Élodie CHAPEL a quitté la séance.

4.2 Demande d'autorisation temporaire d'utilisation de cohorte (ATUc) Hemlibra (émicizumab) (pour avis)

Un évaluateur de l'ANSM rappelle que l'hémophilie A sévère avec inhibiteur se caractérise par un taux de facteur VIII circulant inférieur à 1 % et la présence d'un inhibiteur anti-facteur VIII à un titre supérieur à 5BU/mL concerne quant à elle environ 30 % des patients, et constitue une complication de leur prise en charge.

Cette prise en charge s'articule autour de deux axes :

- le contrôle et la prévention des saignements par des agents by-passants, à savoir le Feiba® et le Novoseven® ;
- l'éradication de l'inhibiteur par induction de tolérance immune.

L'évaluateur de l'ANSM précise que plusieurs publications ont mis en exergue l'avantage de la prophylaxie par agents by-passants, même chez les patients présentant un inhibiteur, dans la mesure où ce traitement permet de réduire notablement le nombre de saignements. Cette thérapeutique reste toutefois sous-optimale. Le taux annualisé de saignements chez ces patients s'établit ainsi entre 7 et 9, soit un niveau beaucoup plus élevé que pour les patients hémophiles sévères sans inhibiteur. Ces médicaments présentent en outre une demi-vie courte, ce qui oblige à procéder à des administrations régulières, contrairement aux facteurs VIII. En outre, la durée de perfusion du Feiba® s'avère relativement longue.

S'agissant de l'éradication de l'inhibiteur par induction de tolérance immune (ITI), l'évaluateur de l'ANSM explique que le traitement consiste à injecter de très fortes doses de facteur VIII pour surpasser l'inhibiteur. Ce processus ne fonctionne cependant que dans 70 % des cas, en fonction du taux d'inhibiteur du patient, de facteurs génétiques, etc. Il s'agit par ailleurs d'un protocole relativement lourd, nécessitant la mise en place d'une voie veineuse centrale ainsi que des administrations hebdomadaires. Son coût est également élevé.

L'émicizumab est un anticorps monoclonal bispécifique, qui se lie aux facteurs IX-a et X pour mimer la fonction du facteur VIII et produire du facteur X-a. Il s'agit d'un nouveau médicament, qui a obtenu une AMM aux États-Unis en novembre 2017, pour la même indication que celle revendiquée pour l'AMM européenne et l'ATUc. L'instruction de la demande d'AMM centralisée, dont la France est l'Etat co-rapporteur, est en cours. Un accès précoce a été autorisé au Royaume-Uni, dans la même indication, mais avec une restriction aux patients âgés de plus d'un an. Une ATUc a en outre été accordée en France en juin 2017 pour un patient dont le pronostic vital était engagé.

La demande d'ATUc concerne la prophylaxie de routine chez les patients atteints d'hémophilie A sévère avec inhibiteurs. La posologie hebdomadaire revendiquée s'élève à 3mg/kg au cours des quatre premières semaines de traitement, administrée par voie sous-cutanée. L'initiation du traitement s'effectuerait à l'hôpital, avec une période d'entretien à une dose de 1,5mg/kg pouvant être administrée en ambulatoire. Il s'agirait d'un traitement prophylactique au long terme. 40 patients seraient inclus dans l'ATUc.

Les données cliniques reposent sur deux études pivots.

L'étude BH29884 est une étude randomisée, multicentrique ouverte, de phase III, et inclut des patients hémophiles A sévères avec inhibiteurs d'âge adulte. Elle concerne des patients en traitement à la demande par des agents by-passants et ayant présenté plus de six saignements pendant les six mois précédents, ou des patients sous traitement prophylactique et ayant présenté plus de deux saignements pendant les six mois précédents.

L'objectif principal de l'étude consistait à étudier l'intérêt d'une prophylaxie hebdomadaire par émicizumab. Les patients traités à la demande ont ainsi été randomisés, et certains d'entre eux ont été placés sous

émicizumab en prophylaxie (bras A), les autres conservant leur traitement à la demande (bras B). Le critère principal était le nombre de saignements annuels, sachant que tous les saignements nécessitant l'administration d'un anticoagulant ont été pris en compte.

109 patients ont été inclus dans l'étude, dont 35 dans le bras A et 19 dans le bras B. Les résultats font apparaître une réduction du taux annuel de saignement de 87 % sur les saignements traités, et de 80 % sur l'ensemble des saignements. Un critère secondaire a concerné les agents sous prophylaxie par agent by-passant, qui ont été passés sous prophylaxie par émicizumab (bras C). Pour ce groupe, la comparaison entre les deux prophylaxies fait apparaître une réduction de 77 % du taux de saignements annuel.

L'étude HAVEN 2, qui est une étude simple bras, multicentrique ouverte de phase III, incluait quant à elle les enfants jusqu'à 12 ans présentant une hémophilie sévère A avec inhibiteurs. L'objectif principal consistait également à évaluer l'efficacité d'émicizumab sur le taux de saignements annuel, ainsi que la sécurité et la pharmacocinétique du produit chez ces patients. Sur les 60 patients inclus, seuls 13 présentaient des résultats d'efficacité sur 12 semaines. Sept patients âgés de moins de deux ans ont été inclus, et aucun patient âgé de moins d'un an. Sur les patients ayant reçu au moins 12 semaines de traitement, plus de 90 % n'ont eu aucun saignement requérant un traitement pendant la période. Cette proportion s'établit à 60,2 % en prenant en compte tous les saignements.

Enfin, l'étude épidémiologique NIS BH29768 incluait des patients *a posteriori* de l'étude pédiatrique et a permis d'effectuer une comparaison intra-patient, montrant une réduction significative de 99 % entre la prophylaxie par agents by-passants et la prophylaxie par émicizumab.

L'évaluateur de l'ANSM indique ensuite que la tolérance observée pour les 141 patients exposés à l'émicizumab s'est avérée correcte, les effets indésirables rapportés le plus fréquemment étant des céphalées, des augmentations de température corporelle, et des réactions au site d'injection.

En revanche, une interaction médicamenteuse a été détectée lors des essais cliniques chez 5 des 34 patients traités pour un saignement intercurrent par Feiba®. Deux patients ont ainsi développé une thrombose, les trois autres ayant développé une microangiopathie thrombotique de type atypique. Ces événements sont survenus lorsque les patients ont reçu une forte dose de Feiba®, c'est-à-dire au-delà de 100U/kg/j. Cet effet n'a pas été constaté pour l'utilisation de Novoseven® en traitement d'un saignement. Le laboratoire a évalué ce signal, et suspendu temporairement les inclusions et randomisations. Il a intégré des mesures de sécurité renforcées dans les protocoles. Les inclusions dans l'étude ont repris dans un second temps, notamment pour l'étude pédiatrique, qui débutait alors. Ces événements n'ont pas été observés dans l'étude pédiatrique.

Il est par ailleurs apparu que la présence d'émicizumab entraînait une perturbation des résultats des tests d'hémostase. Le produit normalise en effet le TCA et tous les tests en un temps. La firme a donc mis en place des mesures de réduction de risques.

Plusieurs documents seront mis à disposition des cliniciens et des patients, et le RCP proposé a été mis à jour. Il inclut désormais des mises en garde répétées, des informations sur cette interaction, et plusieurs recommandations :

- éviter au maximum l'utilisation de Feiba® pour le traitement de saignements intercurrents et privilégier Novoseven®, exercer une vigilance particulière dans l'utilisation d'agents by-passants pour les patients présentant un risque de microangiopathie thrombotique, utiliser des doses plus faibles, et éviter les anti-fibrinolytiques ;
- en cas d'utilisation inévitable de Feiba® dans le cadre de l'ATUc, le patient ne doit pas se l'administrer seul sans avis médical, et la dose initiale doit être abaissée à 50U/kg/j. Une surveillance biologique est en outre vivement recommandée. Des doses supplémentaires ne pourront être administrées que sous surveillance médicale, avec une réévaluation du saignement et des examens complémentaires. Les doses additionnelles ne devront en outre pas dépasser 100U/kg/j ;
- ces mesures devront être respectées jusqu'à six mois après l'arrêt de l'émicizumab.

Marc BARDOU souhaite obtenir des précisions sur les examens complémentaires réalisés dans ce cadre.

Un évaluateur de l'ANSM explique qu'il s'agit de tests permettant de rechercher une thrombose, le contrôle NFS/plaquette, et les tests permettant de contrôler la fonction rénale, comme la clairance rénale.

Marc BARDOU demande si l'ATUc serait accompagnée de recommandations très précises sur les tests à réaliser et la démarche à suivre en fonction des résultats, ou si la recommandation resterait générale.

L'évaluateur de l'ANSM répond que, dans le cadre de l'ATUc, le protocole sera assez étroitement cadré. Les médecins recevront des fiches d'initiation et de suivi détaillant les examens biologiques recommandés par la firme dès la première administration de Feiba®. Les mesures qui y figurent consistent par exemple à interrompre les traitements en cas de survenue d'un symptôme suggérant une thrombose. En revanche, ces documents ne décrivent pas de façon très détaillée la marche à suivre pour chaque résultat biologique.

Elle ajoute que, s'agissant des résultats biologiques faussés par la présence d'émicizumab, le RCP présente clairement un tableau des tests faussés et de ceux qui restent fiables. Ces mesures doivent également être suivies pendant six mois après l'arrêt du traitement.

La firme met donc à disposition des documents de réduction de risque, à destination des professionnels de santé comme des patients et de leur famille. Les fiches d'initiation de traitement incluent un questionnaire permettant la recherche de facteurs de risque chez le patient. Lors de sa première visite, le patient doit recevoir l'ensemble des documents de réduction de risque, et être formé sur ces deux risques principaux. Ces informations devront être répétées à chaque visite, avec une recherche de symptômes.

Un sticker pour les situations d'urgence, que le patient conservera sur lui à tout moment, permettra en outre d'alerter un urgentiste ou un médecin sur la présence d'émicizumab dans le plasma du patient, et sur la nécessité de ne pas utiliser Feiba® sans avoir contacté le centre de référence, dont les coordonnées figurent sur la carte-patient. Cette dernière comprend également la liste des différents symptômes pouvant faire songer à une thrombose, une microangiopathie, ou une allergie. Deux encadrés mentionnent le risque d'interaction médicamenteuse avec Feiba®, ainsi que le risque d'une mauvaise interprétation des résultats de dosage d'hémostase. L'évaluateur de l'ANSM ajoute qu'une liste des tests concernés pourrait être ajoutée sur la carte-patient, même si celle-ci réfère au RCP.

Un évaluateur de l'ANSM précise que la Commission est appelée à se prononcer sur cette demande d'ATUc. L'indication revendiquée par le laboratoire est la suivante : « *Prophylaxie de routine chez les patients atteints d'hémophilie A (déficit congénital en facteur VIII) présentant un inhibiteur anti-facteur VIII afin de prévenir les saignements ou de réduire la fréquence des épisodes hémorragiques.* ».

Alternativement, l'indication pourrait être restreinte de la façon suivante : « *Patients avec une hémophilie A sévère présentant un inhibiteur anti-facteur VIII requérant un protocole d'ITI ou à une prophylaxie par fractions activées :*

- *chez lesquels le recours à un protocole d'ITI ou à une prophylaxie par fractions activées est limité, notamment, en raison de difficultés d'accès vasculaire, ou d'obtention d'une adhésion à de tels protocoles thérapeutiques,*
- *Patients d'un âge supérieur à un an ».*

Le Dr Natalie STIELTJES, hématologue à l'hôpital Cochin, indique que ce médicament représente une avancée certaine en termes de prévention, mais pourra s'avérer problématique en termes de gestion des événements intercurrents imprévisibles, et notamment des traumatismes. Ces cas peuvent survenir relativement fréquemment, et il n'est pas certain que les documents de réduction de risque permettent réellement de pallier ces difficultés, particulièrement si un patient subit un accident alors qu'il ne se trouve pas à proximité de son centre de référence.

Elle souligne toutefois, dans le même temps, que ce médicament représente une avancée thérapeutique susceptible de profiter à une grande majorité des patients. Elle insiste en tous les cas sur la nécessité de ne pas prescrire de Feiba® pour les patients sous émicizumab.

Marc BARDOU souhaite savoir quel traitement, entre l'ITI et l'émicizumab, apparaîtrait comme la meilleure solution pour le patient.

Natalie STIELTJES relève que l'ITI est, fréquemment, très difficilement vécue par les enfants. Son résultat reste en effet incertain, elle constitue un traitement très lourd, et le patient reste exposé aux saignements tant que l'ITI ne fait pas effet, c'est-à-dire pendant une durée extrêmement variable. Un nouveau traitement permettant de prévenir ces traitements semble donc s'avérer préférable.

Marc BARDOU remarque que, dans l'indication restreinte, ITI serait préconisée en première ligne.

Natalie STIELTJES explique que cette appréciation reste discutable, et qu'elle diffère en fonction des cas. Chaque situation devrait en effet donner lieu à une décision collective pour autoriser ou non l'émicizumab. Elle serait donc favorable à ce que l'ATUc, si elle était accordée, rappelle clairement au clinicien que le fait de disposer du médicament ne signifie pas qu'il doit être administré systématiquement, mais uniquement en fonction de la situation de chaque patient.

Marie-Alix ALIX s'enquiert de la signification des termes « saignement » et « épisode hémorragique ».

Natalie STIELTJES explique que ces vocables désignent les cas dans lesquels le patient pense qu'il saigne, et se traite. Il s'agit donc d'un critère totalement subjectif, certains patients pouvant par exemple prendre pour un saignement ce qui est en réalité une poussée d'arthrose. Cette subjectivité peut biaiser les résultats des essais cliniques. Il apparaît par exemple que les patients tendent à moins se traiter lorsqu'ils ont confiance dans l'efficacité d'un traitement, ce qui signifie que les patients à la demande se traitent beaucoup plus que

les patients en prophylaxie, dans la mesure où ils savent être vulnérables aux saignements. Les réductions de taux de saignement observées dans le cadre des essais doivent donc être relativisées.

En revanche, de nombreux hémophiles avec inhibiteur ont une vie quotidienne très difficile, et certains bénéficieraient réellement de ce nouveau traitement. Elle recommanderait donc d'ouvrir ce traitement aux patients pour lesquels l'ITI ne présente que de faibles chances de réussite.

Albert TRINH-DUC comprend donc que l'initiation au traitement par émicizumab devrait faire l'objet, au préalable, d'une Réunion en Concertation Pluridisciplinaire (RCP).

Natalie STIELTJES confirme qu'une telle mesure paraîtrait utile. De la même façon, un registre exhaustif des cas mériterait d'être établi dans le cadre de l'ATUc. Elle relève d'ailleurs qu'aucun registre n'est disponible sur les indications et le suivi des ITI, ce qui lui semble dommageable.

Driss BERDAI souhaite obtenir des précisions sur le risque de microangiopathie thrombotique et sa gestion, notamment par rapport aux autres options thérapeutiques.

Natalie STIELTJES note que cette difficulté émerge de l'interaction entre le Feiba® à forte dose et l'émicizumab. Or, en cas d'accident grave impliquant une hémorragie interne, il paraîtrait délicat de demander à l'hôpital de n'administrer qu'une faible dose de Feiba®. La recommandation devra alors porter sur l'administration de Novoseven®, mais elle rappelle que ce dernier fait l'objet de déclarations d'inefficacité dans les hémorragies graves.

Driss BERDAI explique que le rôle de la Commission consiste à identifier la population qui, dans l'attente de l'AMM, serait exposée à un préjudice lié à l'absence de mise à disposition précoce de ce médicament. Il souhaiterait savoir comment Natalie STIELTJES décrirait cette population.

Natalie STIELTJES explique qu'il s'agit des patients saignant, conformément aux données d'études, plus de six mois dans l'année lorsqu'ils sont traités à la demande, et plus de deux fois par semestre lorsqu'ils sont traités en prophylaxie. Elle rappelle cependant que cette notion de saignement reste subjective.

Albert TRINH-DUC demande si, dans le cadre de l'étude, les saignements ont été confirmés.

Natalie STIELTJES répond par la négative. Il s'avère en effet impossible, dans la vie réelle, de valider scientifiquement tous les saignements d'un patient hémophile, notamment lorsque ce dernier n'est pas à proximité de son hôpital.

Albert TRINH-DUC en déduit que les résultats des essais cliniques sont probablement très optimistes.

Natalie STIELTJES ajoute que tous les patients ne trouveront pas d'intérêt à ce nouveau traitement. Certains patients se traitent en effet à la demande car ils saignent très peu fréquemment, voire uniquement en cas de trauma. En revanche, plusieurs de ces patients continuent à faire des saignements intercurrents alors qu'ils suivent une prophylaxie très lourde, et bénéficieraient donc d'une mise à disposition de l'émicizumab, ne serait-ce qu'en termes de qualité de vie.

Marc BARDOU s'enquiert de la surveillance à mettre en place pour les patients qui seraient placés sous émicizumab.

Natalie STIELTJES souligne que tous les examens recommandés lui paraissent appropriés. Elle ne juge en revanche pas utile de les répéter systématiquement à chaque administration d'agent by-passant, notamment dans les cas ne requérant pas une prise en charge hospitalière. Elle s'interroge d'ailleurs sur le fait que les patients concernés ne pourraient pas se traiter à domicile sans avoir reçu d'avis médical de la part du centre de référence. Elle explique en effet que l'astreinte téléphonique de l'Hôpital Cochin n'est pas une astreinte d'urgence et pourrait donc induire un délai de réponse de quelques heures. La mise à disposition d'un numéro vert pourrait donc s'avérer pertinente.

Michel BIOUR s'enquiert d'un éventuel retour sur l'usage compassionnel pratiqué au Royaume-Uni.

Peggy CHOCARNE explique que cet usage n'existe que depuis le début du mois de janvier.

Marc BARDOU remarque qu'il est proposé de réduire l'accès au produit aux patients âgés de plus d'un an. Il demande si la question de la prise en charge de patients âgés de moins d'un an se pose fréquemment.

Natalie STIELTJES répond par la négative, cette question se pose rarement. En revanche, un nombre important d'enfants pourraient bénéficier de ce nouveau traitement plutôt que de subir une ITI inefficace.

Isma AZIBI souhaite connaître la population qui serait concernée par l'ATUc.

Un évaluateur de l'ANSM répond que 40 patients seraient, au total, concernés chaque année. Elle demande par ailleurs s'il est possible de prédire qu'un patient répondra ou non au Novoseven® en chirurgie.

Natalie STIELTJES indique que tel n'est pas le cas.

L'ITI s'avérant efficace dans 70 % des cas, Albert TRINH-DUC demande si, malgré la lourdeur du traitement, il ne s'avérerait pas pertinent de restreindre l'indication aux patients pour lesquels l'ITI ne fonctionne pas.

Natalie STIELTJES relève que, dans l'étude pédiatrique, il apparaît que la grande majorité des enfants placés sous émicizumab ne saignent plus, grâce à une injection sous-cutanée par semaine. Une ITI implique un traitement beaucoup plus pénible, sans garantie de résultat, alors même que, chez les enfants, le fait d'empêcher les saignements permet de prévenir les dégâts sur les articulations.

Albert TRINH-DUC remarque que ce raisonnement ne s'applique que si l'efficacité de l'émicizumab est démontrée, ce qui n'est pas nécessairement le cas, la notion de saignement restant peu claire.

Natalie STIELTJES explique toutefois que l'évaluation des saignements s'avère plus aisée pour les enfants, qui ne souffrent pas de douleurs arthrosiques. Elle n'a, au vu des données disponibles, pas de doute sur l'efficacité du médicament, même si cette dernière pourrait effectivement être surévaluée chez les adultes.

Marc BARDOU soulève alors la possibilité de proposer une limite d'âge supérieure.

Natalie STIELTJES précise qu'il n'existe pas de recommandation favorable au lancement d'ITI chez les adultes. Elle serait favorable à informer le clinicien du bénéfice de l'émicizumab en termes de qualité de vie et sur la nécessité de mettre le traitement en balance avec les probabilités de réussite de l'ITI.

Marc BARDOU comprend donc qu'il convient de ne pas opposer ITI et prophylaxie, mais de mettre en balance les deux possibilités dans le cadre d'une RCP avant toute décision, en prenant en compte le bénéfice relatif de chaque traitement et la difficulté de gestion des épisodes traumatiques éventuels.

Natalie STIELTJES souligne à nouveau que ce traitement concernera principalement les enfants. Un seul de ses patients adultes suit en effet un traitement prophylactique par Feiba® et bénéficierait à son sens de l'émicizumab, à condition de bien l'informer des risques.

Marc BARDOU relève par ailleurs que Natalie STIELTJES recommanderait de n'utiliser, en association avec l'émicizumab, que du Novoseven®.

Natalie STIELTJES le lui confirme.

Albert TRINH-DUC souhaite savoir à quel moment et selon quels critères le choix entre un traitement prophylactique et un traitement occasionnel est effectué.

Natalie STIELTJES répond que, pour les enfants, il est recommandé de mettre en place une prophylaxie à la première hémarthrose, afin de prévenir les lésions articulaires. Chez les adultes, le choix dépend de l'expression clinique de leur hémophilie au quotidien. En revanche, pour des patients plus âgés et rattrapés par les maladies coronariennes, l'administration d'une prophylaxie peut s'avérer plus problématique. Il convient donc de conserver la restriction du traitement aux patients requérant une prophylaxie ou une ITI, c'est-à-dire les enfants et les patients saignant très fréquemment.

Albert TRINH-DUC souhaite savoir pendant combien de temps l'ITI, une fois l'inhibiteur réduit, reste efficace.

Natalie STIELTJES indique que, dès lors que l'ITI est un succès, le patient suit un traitement prophylactique à vie. Cet état de succès clinique peut cependant ne jamais survenir.

Albert TRINH-DUC observe donc qu'il pourrait paraître pertinent de n'administrer le traitement par émicizumab qu'en cas d'échec de l'ITI.

Natalie STIELTJES explique cependant que cette option comporte un risque beaucoup plus important de saignements intercurrents mal contrôlés. En attendant l'éventuel succès de l'ITI, en effet, les patients restent traités au Feiba® ou au Novoseven®, qui ne préviennent pas l'arthropathie hémophilique. Or, il n'existe pas réellement de moyen fiable de prédire formellement l'échec ou le succès d'une ITI, et les dégâts articulaires ne sont pas réversibles. Natalie STIELTJES serait favorable à laisser le clinicien prendre cette décision en fonction des chances de succès de l'ITI, ainsi que du profil et de la volonté du patient.

L'évaluateur de l'ANSM ajoute que l'inhibiteur d'un patient placé sous émicizumab devrait, avec le temps, diminuer.

Natalie STIELTJES le lui confirme, mais souligne que l'inhibiteur ne disparaît pas, et augmenterait à nouveau en cas de retour au facteur VIII.

Peggy CHOCARNE demande si Natalie STIELTJES estime pertinent de mentionner le recours limité à la prophylaxie par fractions activées dans l'indication.

Natalie STIELTJES confirme que, pour quelques patients suivant cette prophylaxie, l'émicizumab pourrait présenter un réel bénéfice. Il convient donc de laisser le clinicien prendre la décision, en ajoutant dans l'indication des restrictions l'encourageant à envisager aussi les alternatives thérapeutiques existantes.

Albert TRINH-DUC estime qu'en cas de survenue d'un événement indésirable, il revient au laboratoire, et non à l'ANSM, de proposer des stratégies de diagnostic et de prise en charge.

Peggy CHOCARNE rappelle que les documents de réduction de risque ont été proposés par le laboratoire.

Un évaluateur de l'ANSM ajoute que le laboratoire pourra être contacté, notamment en cas de chirurgie, pour déterminer le suivi biologique ou la stratégie thérapeutique.

Natalie STIELTJES remarque cependant que les documents fournis n'indiquent nullement quelle pourrait être cette stratégie thérapeutique à appliquer en cas d'urgence.

L'évaluateur de l'ANSM explique que les examens proposés ont vocation à diagnostiquer les complications identifiées dans le cadre de l'étude. Par la suite, les cliniciens sont habitués à gérer ce type de situation. La stratégie de traitement des thromboses reste en effet sensiblement la même, sauf pour ce qui est du choix des doses et du suivi à assurer.

Un évaluateur de l'ANSM confirme qu'une telle contre-indication paraîtrait délicate au regard du manque d'efficacité du Novoseven® dans certains cas.

Natalie STIELTJES remarque cependant que le document de sensibilisation distribué aux patients mentionne bien l'augmentation du risque d'événements thrombotiques ou de microangiopathie thrombotique, ce qui constitue quasiment une contre-indication.

Peggy CHOCARNE confirme qu'il sera bien recommandé d'éviter l'administration concomitante de Feiba® et d'émicizumab. Il paraît cependant difficile d'utiliser le terme de contre-indication et de l'interdire totalement dans le cadre d'un saignement grave.

L'évaluateur de l'ANSM ajoute qu'il est bien indiqué à plusieurs reprises, dans les documents, que le Feiba® ne doit être utilisé que dans des situations exceptionnelles, avec la surveillance adaptée.

Natalie STIELTJES relève que l'émicizumab devrait profiter à une majorité de patients. Il suscitera en revanche des difficultés pour gérer les situations à risque non prévisibles. Un clinicien averti saura cependant gérer ces cas.

Michel BIOR remarque qu'il est habituellement recommandé d'inclure les patients potentiellement concernés dans les essais cliniques, plutôt que dans l'ATUc. Or, deux essais restent en cours.

Peggy CHOCARNE confirme que l'essai pédiatrique recrute toujours. L'autre essai s'adresse en revanche aux hémophiles sans inhibiteurs.

Un évaluateur de l'ANSM précise que l'ATU est, par définition, réservée aux personnes ne pouvant pas être incluses dans les essais cliniques, pour des raisons géographiques ou relatives aux critères d'inclusion.

Isma AZIBI souligne que dans le projet de protocole il est indiqué que le traitement est disponible pour les patients non éligibles à un essai clinique.

Au vu des témoignages apportés sur l'hétérogénéité des situations des patients, Hélène POLLARD demande si la population concernée se prête réellement à une ATUc, et si des ATUn ne s'avèreraient pas plus pertinentes.

Marc MARTIN explique qu'il ne sera plus possible, réglementairement, d'accorder de nouvelles ATUn au-delà de trois mois après l'obtention de l'AMM. Le médicament ne serait donc plus accessible aux patients, jusqu'à la fixation de son prix.

Natalie STIELTJES quitte la séance.

Marc BARDOU remarque qu'il convient de combiner la nécessité de prendre en compte les situations individuelles, tout en accordant une ATUc afin de permettre l'accès au traitement. Il demande s'il serait envisageable de lister, dans l'ATUc, les essais cliniques dans lesquels les patients devraient prioritairement être inclus.

Peggy CHOCARNE explique qu'un listage exhaustif s'avérerait problématique en cas de développement d'un nouvel essai clinique. La mention habituelle fait donc référence aux « essais cliniques en cours ».

Marc BARDOU rappelle les deux indications proposées respectivement par l'ANSM et le laboratoire. Il observe que l'efficacité et la pénibilité de l'ITI varient fortement d'un patient à l'autre et que ce protocole est largement utilisé en l'absence d'alternatives valables. D'après l'opinion de l'expert, il apparaît que, ce nouveau traitement étant disponible, le fait d'imposer en première ligne le suivi d'un protocole ITI induirait une perte de chance, notamment pour les enfants. Il paraîtrait donc nécessaire de lever cette restriction, en prévoyant toutefois une RCP, traitant entre autres des rapports bénéfice/risque relatifs de chacune des deux possibilités, avant de décider l'administration d'émicizumab.

Driss BERDAI propose donc la formulation suivante : « *Patients de plus d'un an avec une hémophilie A sévère présentant un inhibiteur anti-facteur VIII, chez lesquels, après évaluation par une RCP, il apparaît que cette thérapeutique peut présenter un bénéfice potentiel par rapport à un protocole ITI ou une prophylaxie par fractions activées, et non éligibles à un essai clinique en cours.* »

Marc BARDOU soumet cette proposition au vote.

La Commission, après en avoir délibéré, approuve à l'unanimité l'autorisation temporaire d'utilisation de cohorte (ATUc) de l'émicizumab 30 mg/ml solution injectable et de l'émicizumab 150 mg/ml solution injectable dans l'indication du traitement des patients âgés de plus d'un an atteints d'une hémophilie A sévère présentant un inhibiteur anti-facteur VIII requérant un protocole d'ITI ou à une prophylaxie par fractions activées

- *chez lesquels, après évaluation du rapport bénéfice/risque au cours d'une réunion de concertation pluridisciplinaire, il apparaît que le traitement par émicizumab est plus adapté que le recours à un protocole d'ITI ou à une prophylaxie par fractions activées ;*
- *qui ne sont pas éligibles à un essai clinique.*

Pour : Marie-Alix ALIX, Serge ANE, Isma AZIBI, Marc BARDOU, Driss BERDAI, Michel BIOUS, Hélène POLLARD, Nathalie TELLIER, Albert TRINH-DUC

Albert TRINH-DUC remarque que, dans l'indication de l'AMM, le laboratoire ne revendique qu'une utilisation en continu, et non en séquentiel.

Un évaluateur de l'ANSM confirme que ce traitement n'est pas conçu pour traiter les saignements à la demande, dans la mesure où il est administré de façon hebdomadaire, par voie sous-cutanée et présente une longue demi-vie.

Marc MARTIN, Peggy CHOCARNE et les évaluateurs de l'ANSM quittent la séance. Élodie CHAPEL, Nathalie DUMARCET et un évaluateur de l'ANSM rejoignent la séance. Delphine CHAMBOLLE et Jean-Claude CAREL rejoignent la séance en audioconférence.

4.3 Demande d'autorisation temporaire d'utilisation de cohorte (ATUc) Crysvita (burozumab) (pour avis)

Marc BARDOU rappelle que ce dossier avait déjà été abordé dans le cadre d'une précédente Commission. Compte tenu des critères de jugement évalués, les membres éprouvaient quelques difficultés à évaluer le rapport bénéfice/risque du produit, et avaient donc sollicité l'avis d'une association de patients.

Nathalie DUMARCET indique que deux personnes participent à la séance en audioconférence. Il s'agit du Pr Jean-Claude CAREL, membre du centre de référence des maladies endocriniennes rares de la croissance et responsable du centre de compétence Maladies Rares du Calcium et du Phosphate et de Delphine CHAMBOLLE, vice-présidente de l'association pour les personnes atteintes de rachitisme vitamino-résistant hypophosphatémique (RVRH-XLH).

Nathalie DUMARCET rappelle que l'hypophosphatémie liée à l'X est liée à une mutation du gène PHEX, qui entraîne une diminution de la réabsorption rénale et de l'absorption intestinale du phosphore, et une baisse de la phosphatémie, qui se traduisent par un rachitisme. Le traitement actuel consiste à administrer du phosphore et de la vitamine D.

Le burozumab est un anticorps monoclonal humanisé, dont l'efficacité dans le traitement de cette pathologie a été démontrée. La demande d'AMM vient de recevoir un avis favorable du CHMP au niveau européen, dans l'indication suivante : « *traitement de l'hypophosphatémie liée à l'X avec signes radiographiques d'atteinte osseuse chez les enfants âgés d'un an et plus et les adolescents en phase de croissance osseuse* ».

S'agissant de la posologie, la dose initiale recommandée est de 0,4 mg/kg, la dose d'entretien pouvant atteindre 0,8 mg/kg. Le produit est injecté toutes les deux semaines, avec une dose maximale de 90 mg. Le traitement implique une surveillance de la minéralisation ectopique, de la phosphatémie, et du taux sérique d'hormone parathyroïdienne.

Nathalie DUMARCET précise que l'AMM accordée au niveau européen est conditionnelle. Le laboratoire devra donc déposer les résultats actualisés de l'étude pivot réalisée chez les enfants de 5 à 12 ans et de l'étude en cours chez les enfants de 1 à 4 ans. Il devra en outre mener une étude *versus* phosphore oral et analogues de la vitamine D chez des enfants âgés de 1 à 12 ans.

La demande d'AMM reposait sur un essai randomisé, prévoyant deux schémas de traitement, et évaluant l'efficacité du produit sur la base de scores radiologiques relatifs respectivement à la sévérité du rachitisme et l'évaluation de l'amélioration ou de la détérioration des images radiologiques. Les résultats avaient mis en avant une amélioration de ces scores radiologiques.

Le burozumab est disponible en France dans le cadre d'ATU nominatives, à ce jour 7 demandes ont été déposées à l'ANSM et accordées. Une quarantaine de patients seraient concernés par l'ATUc. Le produit est également mis à disposition de manière précoce en Allemagne et en Espagne.

L'indication revendiquée dans le cadre de l'ATUc s'avérait plus restrictive que celle accordée pour l'AMM. Elle se centre sur les enfants âgés de 5 à 12 ans, non répondeurs aux traitements conventionnels, et présentant une concentration de phosphate plasmatique inférieure à 1,3 mmol/L. L'avis d'un centre de référence de la filière OSCAR est requis dans le cadre de l'ATUc.

Les critères d'éligibilité concernent donc les enfants non répondeurs aux traitements à base de vitamine D ou de phosphore, les patients intolérants, ou ceux ayant fait l'objet d'un diagnostic tardif.

Marc BARDOU explique que les membres de la Commission s'interrogent sur la pertinence des critères retenus pour mesurer l'efficacité du traitement. La distance de marche parcourue par des enfants ayant grandi au cours de l'essai, notamment, paraît peu opérante, et le gain de croissance semblait faible.

Jean-Claude CAREL partage ces interrogations. Il ressort des informations auxquelles il a eu accès sur internet que l'efficacité du traitement sur la phosphorémie semble avérée. Les résultats s'avèrent moins enthousiasmants sur la croissance des enfants, avec des effets statistiquement significatifs mais modérés. Les scores radiologiques ont été créés pour documenter l'efficacité des nouveaux médicaments, ce qui incite à les relativiser, même si les effets du traitement sur ces scores semblent avérés.

Marc BARDOU souhaite obtenir des précisions sur les traitements conventionnels qui constitueraient l'alternative au burozumab, et sur leur efficacité.

Jean-Claude CAREL explique qu'au-delà de cette question, le libellé de l'indication pose question, en ce qu'il se limite au rachitisme hypophosphatémique lié au chromosome X, mais que la documentation moléculaire, qui est nécessaire pour dresser ce diagnostic d'hypophosphatémie liée à l'X n'est pas réellement demandée dans l'indication. Il craint donc que cette difficulté dans la définition de la pathologie réellement couverte par l'indication rende confuse la mise en œuvre de l'ATU.

Marc BARDOU demande s'il existe des patients pour lesquels la non-mise à disposition précoce de ce traitement représenterait une perte de chance.

Jean-Claude CAREL confirme que le traitement conventionnel pour rachitisme s'avère très insatisfaisant. Il est en effet contraignant et difficile à mettre en œuvre. Il est en outre fréquemment mal observé en raison de son goût extrêmement désagréable. Le burozumab constituerait donc une réponse à une situation thérapeutique peu satisfaisante. Enfin, le rachitisme influant la croissance, le fait de devoir patienter avant de bénéficier de sa mise à disposition représente effectivement une perte de chance pour les patients.

Marc BARDOU souhaite donc savoir s'il paraîtrait pertinent de supprimer la mention « *mauvais ou non-répondeurs aux traitements conventionnels* » de l'indication. La formulation actuelle suppose en effet que le patient ait déjà tenté le traitement par phosphore et vitamine D, et qu'une durée au-delà de laquelle la réponse de l'enfant est jugée insatisfaisante soit clairement définie.

Jean-Claude CAREL confirme qu'il serait extrêmement difficile de définir un critère de mauvaise ou de non-réponse au traitement par phosphate, qui, au mieux, ne corrige que partiellement le rachitisme. Le burozumab aurait donc effectivement plutôt vocation à être administré en première intention.

Marc BARDOU relève que, dans le cadre de l'étude, deux schémas d'administration ont été testés, prévoyant respectivement une injection toutes les deux semaines ou toutes les quatre semaines. Il sollicite l'opinion de Jean-Claude CAREL sur le rapport bénéfice/risque relatif de ces deux modalités de traitement.

Jean-Claude CAREL indique que, d'après les données qu'il a consultées, il apparaît que, lorsque le produit est injecté toutes les quatre semaines, la phosphatémie diminue entre deux administrations, alors qu'elle est davantage stabilisée lorsque l'administration intervient toutes les deux semaines.

Marc BARDOU remarque cependant que la phosphatémie constitue un critère de jugement intermédiaire dans le cadre de l'essai clinique, à la différence des scores RSS et RGI-C, sur lesquels le rythme d'administration ne semble pas avoir une grande influence. Or, une injection toutes les quatre semaines n'entraîne pas les mêmes contraintes qu'une injection toutes les deux semaines.

Jean-Claude CAREL admet que, s'agissant des critères principaux, il n'existe pas de différence majeure entre les deux rythmes d'administration.

Driss BERDAI demande quel est le temps minimal de traitement permettant de constater que le traitement conventionnel ne fonctionne pas.

Jean-Claude CAREL répond qu'il s'élèverait à environ six mois.

Driss BERDAI souhaite savoir si le fait de suivre un traitement inefficace pendant ce laps de temps génère des conséquences irréversibles préjudiciables à l'enfant.

Jean-Claude CAREL explique que les effets dépendent assez largement de l'âge de l'enfant. Les patients pris en charge tardivement, par exemple, nécessiteront généralement une chirurgie lourde à la fin de leur croissance pour redresser leurs membres, même si le traitement conventionnel leur est administré.

Driss BERDAI observe en outre que les résultats de l'essai clinique concernent une pathologie liée au chromosome X. Il a cru comprendre que ces résultats, tels qu'ils ont été observés, pourraient être étendus à d'autres populations que celles qui ont été génotypées pour le besoin des essais cliniques présentés.

Jean-Claude CAREL indique que tel n'est justement pas le cas. Il regrette donc que le libellé de l'AMM ne mentionne pas le diagnostic moléculaire, ouvrant ainsi la porte à de potentielles dérives dans l'usage du produit. Il serait donc favorable à ce que l'indication cite explicitement la nécessité de réaliser un diagnostic moléculaire avant d'entamer le traitement, qui n'a vocation à s'appliquer qu'au rachitisme lié à l'X.

Albert TRINH-DUC s'enquiert de la pertinence clinique du score radiologique RSS total.

Jean-Claude CAREL n'ayant pas connaissance de la façon dont ce score est construit, il n'est pas en mesure de se prononcer sur cette question.

Nathalie DUMARCET relève en outre que le CHMP a rendu un avis favorable à la demande d'AMM, sur la base de ces scores. L'enjeu actuel résiderait donc plutôt dans le libellé de l'indication de l'ATUc.

Jean-Claude CAREL juge en tous les cas que la preuve d'efficacité ressortant des essais s'avère tout à fait raisonnable.

Marc BARDOU sollicite l'avis de Delphine CHAMBOLLE sur les attentes des patients vis-à-vis du burozumab et sur leur perception des bénéfices qu'il pourrait apporter par rapport aux traitements conventionnels.

Delphine CHAMBOLLE explique que l'attente des patients réside dans la mise à disposition d'un traitement alternatif au traitement conventionnel. Ce dernier n'est pas toujours performant, extrêmement contraignant, puisqu'il suppose au minimum trois à quatre prises par jour, à intervalles réguliers, et fonctionne de façon aléatoire d'un patient à l'autre. Il est en outre difficile à administrer, peut poser des problèmes d'hyperparathyroïdie, etc. Le burozumab représente donc un réel espoir pour les patients.

Aucune étude n'a cependant été publiée sur les bénéfices du nouveau traitement. D'après les retours de parents dont les enfants ont participé aux essais, elle signale que le traitement s'avère beaucoup moins contraignant que l'alternative, même si le scénario d'injections toutes les deux semaines était retenu.

Elle confirme par ailleurs que les scores radiologiques sont peu utilisés. En revanche, le gain d'efficacité concernant le taux de phosphore ne semble pas faire de doute, dans la mesure où le traitement actuel ne permet pas aux patients de stabiliser leur taux de phosphore à un niveau normal au cours de la journée.

Marc BARDOU demande si elle jugerait préférable que le burozumab soit réservé aux mauvais ou non répondeurs au traitement conventionnel, où qu'il soit proposé à tous les patients en première ligne.

Delphine CHAMBOLLE indique que ce médicament suscite beaucoup d'espoir parmi les patients non répondants. Elle émet un avis plus partagé pour les patients répondant au traitement, car, au-delà de la croissance et des problèmes osseux, le rachitisme constitue une maladie très complexe, qui entraîne une multitude d'autres complications, pour lesquelles les bénéfices du nouveau traitement restent inconnus. Pour les patients répondant bien au traitement classique, il ne serait pas nécessairement indiqué de modifier ce traitement. Cette question devrait donc faire l'objet d'une discussion entre le patient et le médecin, sans caractère d'automatisme.

Marc BARDOU en conclut qu'il serait possible d'étendre l'indication aux patients non répondeurs ou non tolérants au traitement conventionnel.

Jean-Claude CAREL signale cependant qu'il n'existe pas réellement de critère objectif permettant de décrire un patient non répondeur.

Delphine CHAMBOLLE ajoute que la qualité de la réponse fluctue également dans le temps, en fonction de l'évolution des doses au cours de la croissance. Un traitement au cas par cas lui paraîtrait donc préférable.

Albert TRINH-DUC demande si le rachitisme hypophosphatémique est systématiquement lié à l'X.

Jean-Claude CAREL explique que, parmi les deux formes principales de rachitisme hypophosphatémique, l'une est liée à l'X, tandis que l'autre est due à une mutation du gène FGF23. L'AMM concernant uniquement le rachitisme hypophosphatémique lié à l'X, il convient que l'indication prévoit un moyen de s'assurer que le patient est effectivement atteint de cette forme précise avant d'entamer le traitement.

Delphine CHAMBOLLE confirme la nécessité de procéder à cette recherche sur la mutation. Elle précise d'ailleurs que la majorité des patients réalisent déjà cette analyse moléculaire. En revanche, au vu des délais d'obtention des résultats, elle n'est pas certaine qu'il soit pertinent de les attendre avant de commencer le traitement.

Jean-Claude CAREL assure que les délais se sont sensiblement raccourcis, pour atteindre environ deux mois. Ce délai lui semble acceptable dans la perspective de l'instauration du traitement.

Marc BARDOU remercie les participants pour leur éclairage.

Jean-Claude CAREL et Delphine CHAMBOLLE quittent la séance.

Hélène POLLARD croit savoir que l'avis favorable du CHMP porte sur une AMM conditionnelle.

Un évaluateur de l'ANSM confirme que l'AMM sera réévaluée chaque année, et que le laboratoire s'est engagé à déposer de nouvelles données, notamment à propos des enfants âgés de 1 à 4 ans, qui ne sont pas inclus dans l'ATUc.

Marc BARDOU indique que la Commission est invitée à se prononcer sur la question suivante :

« Compte tenu des éléments présentés, la commission est-elle favorable à l'utilisation de CRYSVITA dans le cadre d'une ATU de cohorte

- *Dans l'indication traitement des enfants entre 5 et 12 ans présentant un rachitisme hypophosphatémique lié à l'X, mauvais ou non répondeurs, ou intolérants aux traitements conventionnels et ayant une concentration sérique de phosphate < 1,3 mmol/L.*
- *Avec une surveillance du bilan phosphocalcique et du risque de néphrocalcinose*
- *Dans le cadre d'une prescription hospitalière avec avis d'un centre de référence de la filière OSCAR (Os-Calcium-/Cartilage-Rein). »*

Michel BLOUR rappelle que, lors du précédent débat, les membres de la Commission s'étaient prononcés en faveur d'une administration toutes les quatre semaines.

Marc BARDOU note cependant que la demande d'AMM prévoit une injection toutes les deux semaines.

Hélène POLLARD ajoute que deux personnes ayant participé à l'essai et ayant communiqué à ce sujet ont clairement indiqué que l'injection toutes les deux semaines s'avérait plus pertinente que toutes les quatre semaines. Elles précisaient cependant qu'aucune connaissance n'était disponible sur les atteintes possibles notamment sur les dents, l'audition, les reins, etc.

Elle s'enquiert par ailleurs du traitement des adultes, qui pourraient bénéficier du traitement pour éviter les troubles de minéralisation ou d'ordre rénal liés au rachitisme.

Marc BARDOU relève que l'AMM s'étendra aux patients âgés de 1 à 18 ans. Compte tenu de la nature de cette pathologie, il lui semblerait gênant d'interdire ce médicament aux enfants de moins de cinq ans.

Albert TRINH-DUC remarque cependant que les seules données de phase III disponibles concernent les enfants âgés de 5 à 12 ans.

Marc BARDOU met au vote les deux propositions.

La Commission n'est pas favorable à la restriction du traitement aux enfants âgés de 5 à 12 ans : une voix pour (A.TRINH-DUC), 8 voix contre (Marie-Alix ALIX, Serge ANE, Isma AZIBI, Marc BARDOU, Driss BERDAI, Michel BIOUR, Hélène POLLARD, Nathalie TELLIER).

La Commission, après en avoir délibéré, approuve par 7 voix pour et 2 voix contre, l'autorisation temporaire d'utilisation de cohorte (ATUc) de Crysvida®, 10 mg/ml, solution injectable et de Crysvida® 30 mg/ml, solution injectable (burosumab) dans l'indication traitement des enfants âgés de un an à 12 ans présentant un rachitisme hypophosphatémique lié à l'X, mauvais ou non répondeurs ou non tolérants aux traitements conventionnels et ayant une concentration sérique de phosphate < 1,3 mmol/L :

- avec une surveillance du bilan phosphocalcique et du risque de néphrocalcinose
- dans le cadre d'une prescription hospitalière avec avis d'un centre de référence de la filière OSCAR (Os-Calcium-/Cartilage-Rein).

Pour : Marie-Alix ALIX / Serge ANE / Isma AZIBI / Marc BARDOU / Driss BERDAI / Hélène POLLARD / Nathalie TELLIER

Contre : Michel BIOUR / Albert TRINH-DUC

La prochaine réunion se tiendra le 29 mars 2018.

En l'absence de questions diverses, le Président clôt la séance à 16 heures 10.

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

Marc BARDOU