

---

Secrétariat des Commissions

Commission évaluation initiale du  
rapport entre les bénéfices et les  
risques des produits de santé N° 16

---

Compte-rendu de la séance du 4 juillet 2018

---

## **PARTICIPANTS**

### **Membres de la Commission :**

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

### **Membres de la Commission excusés :**

Isma AZIBI  
Raphaël FAVORY  
Jacques JOURDAN  
Nathalie TELLIER

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

Marc MARTIN

### **Secrétariat de la Commission :**

Marie-Lise MIGUERES  
Corinne CHARDAVOINE  
Magali RODDE

**Participants de l'ANSM :**

Liora BRUNEL, 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 CHU, 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

Glenn LASTENNET, Direction des médicaments en cardiologie, rhumatologie, stomatologie, endocrinologie, gynécologie, urologie, pneumologie, ORL, allergologie

Alexandre MOREAU, Direction des situations d'urgences, des affaires scientifiques et de la stratégie Européenne

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

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

Isabelle YOLDJIAN, Direction des médicaments en cardiologie, rhumatologie, stomatologie, endocrinologie, gynécologie, urologie, pneumologie, ORL, allergologie

# Ordre du jour réalisé

<b>1</b>	<b>RETOUR D'INFORMATIONS DES DOSSIERS EXAMINES PAR LE CHMP LORS DES REUNIONS D'AVRIL, MAI ET JUIN 2018 .....</b>	<b>4</b>
<b>2</b>	<b>APPROBATION DU COMPTE RENDU DE LA REUNION DU 17 MAI 2018 .....</b>	<b>4</b>
<b>3</b>	<b>DOSSIERS THEMATIQUES .....</b>	<b>4</b>
3.1	Demande d'autorisation temporaire d'utilisation de cohorte (ATUc) Cablivi (caplacizumab) (pour avis)	4
3.2	Demande d'autorisation temporaire d'utilisation de cohorte (ATUc) Talazoparib (pour avis)	9
3.3	CARTCells – Point sur les ATUc (pour information)	12
3.4	Demande d'autorisation temporaire d'utilisation de cohorte (ATUc) Myalepta (métréleptine) (pour information)	14

*Le quorum est atteint avec 7 membres présents (puis 5 membres à compter du point 3.4.).*

*Le Président ouvre la séance à 14 heures 25.*

## **1 Retour d'informations des dossiers examinés par le CHMP lors des réunions d'avril, mai et juin 2018**

Alexandre MOREAU annonce que le CHMP a émis deux avis positifs pour des produits de thérapies géniques :

- Yescarta® est indiqué dans le traitement du lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) chez des patients réfractaires ou intolérants aux thérapies existantes et ne pouvant pas être transplantés,
- Kymriah® est indiqué dans la leucémie lymphoblastique aiguë réfractaire et le LDGCB.

Ces deux produits étant potentiellement associés à des syndromes de relargage de cytokines, il est conseillé de permettre le traitement des patients par un anti récepteur à l'IL-6 (tocilizumab).

Le CHMP a également rendu un avis positif pour les produits suivants :

- Cablivi® (caplacizumab), anticorps monoclonal indiqué dans le purpura thrombotique thrombocytopénique acquis (PTTa) ;
- Mepsevii® (vestronidase alpha) indiqué dans le traitement des mucopolysaccharidoses de type VII ;
- Veyvondi® (vonicoq alfa), médicament recombinant, indiqué dans le traitement de la maladie de von Willebrand ;
- Nerlynx® (neratinib) indiqué dans le traitement adjuvant du cancer du sein chez les patientes exprimant HER2 ;
- Aimovig® (erenumab) indiqué dans le traitement prophylactique des crises de migraines, chez les patients présentant au moins quatre migraines par mois. Il s'agit là d'une indication nouvelle, reposant sur un mécanisme d'action nouveau. Le médicament est en effet un anticorps monoclonal anti-CGRPR (*Calcitonin-Gene-Related-Polypeptide-Receptor*).

Enfin, Alexandre MOREAU indique que plusieurs anticorps monoclonaux biosimilaires de l'Avastin® et de l'Herceptin® ont été approuvés.

*Peggy COCHRANE et un évaluateur de l'ANSM rejoignent la séance. Alexandre MOREAU quitte la séance.*

## **2 Approbation du compte rendu de la réunion du 17 mai 2018**

Le compte rendu de la réunion du 17 mai 2018 est approuvé à l'unanimité des 7 votants.

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

Annnonce des conflits d'intérêts (pour information)

*Aucun conflit d'intérêts n'est déclaré pour les dossiers présentés.*

## **3 Dossiers thématiques**

### **3.1 Demande d'autorisation temporaire d'utilisation de cohorte (ATUc) - Cablivi (caplacizumab) (pour avis)**

Un évaluateur de l'ANSM explique que le purpura thrombotique thrombocytopénique acquis (PTTa) fait partie des microangiopathies thrombotiques, qui se caractérisent par une anémie hémolytique mécanique, une thrombopénie périphérique, et des défaillances d'organes de sévérité variables. 80 % des microangiopathies thrombotiques sont des syndromes hémolytiques et urémiques (SHU), les PTT représentant 20 % des cas et pouvant être héréditaires ou acquis.

Le PTT correspond à un déficit sévère en ADAMTS13, une protéine de clivage des multimères de facteur de Willebrand. L'enzyme ADAMTS13 permet de fragmenter ces multimères en monomères, et interagit avec les plaquettes, entraînant l'adhésion des plaquettes sur les lésions des vaisseaux. La forme acquise du PTT est une maladie auto-immune. Les anticorps se dirigent ainsi spontanément contre différents épitopes de l'ADAMTS13, entraînant une accumulation plasmatique des multimères de facteur de Willebrand, et donc une hyperagrégabilité plaquettaire. Cette dernière se manifeste par une thrombopénie périphérique et des thromboses microvasculaires, pouvant générer des atteintes neurologiques, respiratoires, cardiaques, et rénales. Le pronostic vital est alors mis en jeu.

Avant l'arrivée des échanges plasmatiques, le taux de mortalité du PTTa atteignait 90 %, contre 20 % actuellement. La maladie étant auto-immune, les échanges plasmatiques sont associés à un traitement immunosuppresseur.

Le consensus de l'*International working group*, supporté par l'Association européenne d'hématologie, décrit le PTT comme une microangiopathie avec une thrombocytopénie modérée ou sévère, associée à un dysfonctionnement organique associé, dont des atteintes neurologiques, cardiaques, gastro-intestinales ou rénales. Le PTTa est confirmé par une grave déficience (inférieur à 10 %) en enzyme ADAMTS13. L'évaluateur de l'ANSM précise que les définitions suivantes ont été arrêtées lors du consensus de 2016 :

- la réponse clinique correspond à une normalisation soutenue des plaquettes, avec une diminution de l'enzyme LDH après cessation de l'échange plasmatique ;
- la rémission clinique est atteinte en cas de réponse clinique perdurant après arrêt des échanges plasmatiques ;
- l'exacerbation correspond à une réduction du taux de plaquettes en deçà de 150 G/L et à une augmentation de la LDH, cette évolution nécessitant de réinitier les échanges plasmatiques dans les 30 jours suivant le dernier échange plasmatique ;
- la récurrence correspond à une chute des plaquettes à 150 G/L, avec ou sans symptôme, 30 jours après le dernier échange plasmatique, nécessitant une réinitiation de traitement.

L'exacerbation et la récurrence s'accompagnent d'une déficience grave de l'enzyme ADAMTS13.

Le caplacizumab est un nanocorps humanisé bivalent, produit à partir de cellules ovariennes du hamster chinois. Il interagit directement sur les facteurs de Willebrand, et inhibe l'interaction entre ce facteur et les plaquettes, empêchant la formation des caillots. Il se présente sous la forme d'une poudre lyophilisée, reconstituée pour être utilisée par voie intraveineuse ou sous-cutanée.

Aucun essai clinique n'est à ce jour ouvert au recrutement en France. La première demande d'ATU nominative (ATUn), formulée en 2017, avait été refusée en raison de l'immaturation des données disponibles. Quatre avis favorables pour des ATUn ont depuis été rendus.

Le laboratoire a déposé une demande d'ATUc le 29 décembre 2017, dans l'indication suivante : « *traitement des adultes présentant un épisode de PTTa* ». Selon la firme, 30 à 50 patients pourraient bénéficier de ce traitement chaque année. L'évaluateur de l'ANSM précise cependant que ce chiffre, que le laboratoire n'a pas explicité, paraît surestimé.

Une demande d'AMM a été déposée en parallèle, et a reçu un avis positif du CHMP. Les données soumises dans le cadre de cette procédure centralisée étaient les mêmes que celles soumises dans le cadre de la demande d'ATUc, à savoir les données de l'étude de phase II Titan, et les données préliminaires de l'étude de phase III Hercules.

L'étude Titan, est une étude de phase II en simple aveugle, randomisée, contrôlée, multicentrique, visant à étudier l'efficacité et l'innocuité du caplacizumab comme traitement adjuvant aux échanges plasmatiques chez les patients atteints de PTTa. Les patients étaient traités dans les deux bras par des échanges plasmatiques, et recevaient ou non du caplacizumab pendant la période d'échanges plasmatiques quotidiens, jusqu'à revenir à un taux plaquettaire acceptable. Une fois les échanges plasmatiques achevés, l'administration de caplacizumab se poursuivait pendant 30 jours en monothérapie, par administrations sous-cutanées quotidiennes.

Les patients inclus étaient ceux ayant fait l'objet d'un diagnostic clinique de PTTa et nécessitant des échanges plasmatiques. Une concentration plaquettaire supérieure à 100 000/ $\mu$ L et les infections actives sévères constituaient des critères d'exclusion. Avant l'échange plasmatique, le caplacizumab était administré par dose de charge, en voie intraveineuse. À l'arrêt des échanges plasmatiques, il était injecté quotidiennement en sous-cutanée. Il n'était pas possible de reprendre un traitement en cas de rechute.

Le critère principal de l'étude portait sur le temps de récupération de plaquettes supérieures à 150 000/ $\mu$ L, cette réponse devant être confirmée 48 heures plus tard par une nouvelle mesure du taux de plaquette et par un taux de LDH inférieur à 2. Les résultats font apparaître un délai de réponse passant de 4,79 jours pour le placebo à 2,97 jours pour le bras caplacizumab, avec un p de 0,05.

L'évaluateur de l'ANSM présente ensuite une évolution du taux de plaquettes pendant le traitement pour les deux bras, en précisant que le taux de plaquette médian s'élevait à 16 G/L pour le caplacizumab et à 21 G/L pour le placebo, donc inférieures au seuil de 50 G/L, qui qualifie l'urgence hémorragique.

Marc BARDOU remarque que les intervalles (2 à 70 pour le bras caplacizumab et 5 à 84 pour le bras placebo) ne permettent pas d'affirmer que les patients concernés se trouvent en urgence thérapeutique. Des patients

cirrhotiques, par exemple, peuvent avoir 25 000 plaquettes sans saigner, et donc sans se trouver en urgence hémorragique.

L'évaluateur de l'ANSM souligne que même en prenant en compte les 25 % de patients présentant le taux de plaquettes les plus faibles, c'est-à-dire moins de 7 G/L pour le bras caplacizumab et moins de 15 G/L pour le bras placebo, il apparaît qu'après la période d'échanges plasmatiques quotidiens, les patients du bras caplacizumab affichent 133 G/L pour les cinq premiers percentiles, alors que dans le bras placebo, 10 % des patients restent avec moins de 46 G/L.

S'agissant des critères secondaires, 29 patients du bras caplacizumab ont connu une rémission complète, contre 18 dans le bras placebo. L'exacerbation a concerné 3 patients sous caplacizumab et 11 patients sous placebo. Enfin, 11 patients du bras caplacizumab ont rechuté 30 jours après le dernier échange plasmatique quotidien, contre 3 dans le bras contrôle, ce qui paraît relativement inquiétant à ce stade du développement du médicament.

En ce qui concerne le taux de mortalité, évalué dans un délai de 24 heures, aucun patient n'est décédé dans le bras caplacizumab, tandis que deux sont décédés dans le bras placebo.

Pour une durée de traitement similaire dans les deux bras, le pourcentage d'effets indésirables liés au traitement s'avère supérieur dans le bras caplacizumab, avec notamment une augmentation des saignements entraînant une interruption du traitement.

L'étude Hercules est quant à elle une étude en double aveugle, randomisée, contrôlée contre placebo, multicentrique, incluant les patients faisant l'objet d'un diagnostic clinique de PTTa et ayant reçu au préalable un échange plasmatique. Les posologies étaient semblables à celles de l'étude Titan, mais avec la possibilité d'initier un second traitement en cas de rechute, jusqu'à 30 jours. Les populations des deux bras présentaient, à la *baseline*, des critères de sévérité clinique similaires.

Le critère primaire était le délai d'atteinte de la réponse plaquettaire. Ce dernier était de 2,69 et 2,88 jours pour le bras caplacizumab et placebo respectivement ( $p < 0,05$ ).

Albert TRINH-DUC s'interroge toutefois sur la pertinence clinique d'un tel écart.

L'évaluateur de l'ANSM précise qu'il a été demandé au laboratoire de discuter davantage ce résultat. Elle précise en revanche que les critères secondaires ont fait apparaître des résultats intéressants. S'agissant des exacerbations, notamment, une réelle diminution a été constatée, avec 3 patients concernés dans le bras caplacizumab, contre 28 dans le bras placebo. En revanche, six récurrences ont été observées dans le groupe caplacizumab, contre aucune dans le groupe placebo. Trois décès sont survenus dans le bras placebo, contre aucun dans le bras caplacizumab pendant la période de double aveugle, un décès sous caplacizumab étant survenu durant le *suivi*. Il s'agissait d'une ischémie, dont l'investigateur a considéré qu'elle n'était pas liée au traitement.

L'examen plus approfondi des exacerbations révèle que ces dernières concernent avant tout les patients ayant subi une réduction de l'enzyme ADAMTS13 en deçà de 10 %, ce qui suggère que les patients nécessitaient une meilleure prise en charge par les immunosuppresseurs.

Il apparaît, en outre, que la maladie réfractaire, qui se caractérise par une absence d'augmentation soutenue du taux de plaquettes et une persistance d'un taux élevé de LDH malgré des échanges plasmatiques, n'a concerné aucun patient dans le bras caplacizumab, contre 7 % des patients du bras placebo. L'évaluateur de l'ANSM précise que, d'après la littérature, la mortalité est doublée chez ce type de patients, pour atteindre 40 %.

Le délai de normalisation des marqueurs de dommages aux organes n'affiche qu'une légère diminution dans le bras caplacizumab.

Les objectifs secondaires incluent également une réduction du nombre moyen de jours d'échanges plasmatiques et du volume d'échanges plasmatiques, ainsi qu'une réduction de 65 % de la durée moyenne du séjour en unité de soins intensifs et de 31 % de la durée moyenne d'hospitalisation.

Les données de sécurité font quant à elles apparaître un taux d'effets indésirables en lien avec le traitement équivalent dans les deux bras, à hauteur de 97 %. Les effets sévères ont concerné 10 % des patients dans le bras caplacizumab, et 4 % dans le bras placebo. Les effets les plus communs étaient les cas d'épistaxis et de maux de tête légers à modérés, ainsi que les cas de réaction d'hypersensibilité, dont la prévalence était similaire dans les deux bras.

Marc BARDOU s'enquiert d'une explication concernant les épistaxis, qui concernent 23 patients dans le bras caplacizumab contre 2 dans le groupe placebo, malgré une remontée plus efficace des plaquettes.

L'évaluateur de l'ANSM explique que des segments cutané-muqueux sont plus fréquemment observés dans le bras caplacizumab, en lien avec l'administration de l'anti-facteur de Willebrand. Les investigateurs notent en tous les cas que ces cas ont pu être résolus.

Marc BARDOU reste interpellé par un produit provoquant des épistaxis chez un patient sur trois, alors qu'il est censé prévenir le risque hémorragique.

L'évaluateur de l'ANSM indique que le PTTa se caractérise par la difficulté à trouver l'équilibre entre le traitement des microthromboses, qui entraîne une atteinte de la fonction rénale et des séquelles neurologiques importantes, et le risque hémorragique important lié aux thrombopénies périphériques.

Marc BARDOU note que ce constat amène justement à s'interroger sur la pertinence du critère de jugement principal retenu. La problématique principale ne réside pas, en effet, dans la concentration plaquettaire, mais dans les microthromboses et l'atteinte des organes.

L'évaluateur de l'ANSM observe que le consensus international définit réellement le PTTa par la thrombocytopénie, avec une anomalie clinique plus ou moins sévère, sans définir de seuil en matière de déficit de la fonction rénale, de créatinine, etc.

Marc BARDOU rappelle qu'à l'instauration d'un traitement, le bénéfice thérapeutique peut être évalué sur la base de critères de substitution, de critères intermédiaires, ou de critères de morbi-mortalité. À titre personnel, il estime que la concentration plaquettaire constitue, au mieux, un critère intermédiaire.

L'évaluateur de l'ANSM signale que le traitement permet également une baisse des rechutes.

Albert TRINH-DUC remarque cependant que ce constat ne s'applique pas aux récives, qui concernent 10 % des patients du bras caplacizumab. La baisse de consommation observée dans le premier mois et permise par le nombre plus faible d'exacerbations serait donc probablement remise en cause en observant les patients sur un temps plus long.

L'évaluateur de l'ANSM le confirme. Le caplacizumab est en effet un traitement adapté aux situations aiguës, et ne traite pas la maladie auto-immune en tant que telle, à la différence des corticoïdes, qui agissent avec un effet retardé. Il apparaît ainsi, dans les cas détaillés, que les rechutes concernent des patients dont le taux d'enzyme ADAMTS13 n'était pas remonté au-delà de 10 %.

Albert TRINH-DUC observe néanmoins que des immunosuppresseurs sont administrés dans les deux bras, et que le groupe caplacizumab compte davantage de récives. Cette observation interroge sur la pertinence des effets cliniques constatés, d'autant que le taux de mortalité reste conséquent et qu'aucun effet sur les défaillances d'organes ne ressort de l'étude.

Peggy CHOCARNE rappelle que les critères secondaires font apparaître, un nombre réduit de décès et de récurrence dans le bras des patients traités par caplacizumab.

Albert TRINH-DUC estime néanmoins que le laboratoire aurait pu fournir des données cliniques intermédiaires.

L'évaluateur de l'ANSM explique que la rémission clinique définie dans le consensus international correspond essentiellement au taux de plaquettes, plus ou moins associé à une diminution de la symptomatologie. Le consensus ne décrit pas ce qui constitue une symptomatologie sévère.

Michel BIOUR relève en outre que, pour les patients dont le taux de plaquettes s'établit autour de 5 000, un raccourcissement d'une heure du délai de récupération plaquettaire représente une amélioration importante.

Serge ANE souligne que les deux études permettent de conclure à une efficacité du caplacizumab dans le traitement du PTT, mais également à un taux de récive accru, ce qui semble paradoxal.

Marc BARDOU ajoute que, lorsqu'elle examine une demande d'ATUc, la Commission doit décider si elle l'accorde à l'ensemble des patients couverts par la demande d'AMM, ou uniquement aux patients dont le besoin médical est non couvert. En l'occurrence, une incertitude demeure sur la façon dont le bénéfice du médicament a été évalué, et le nombre accru de récives et d'effets indésirables pose également question. Le nombre de décès survenus dans les deux bras constitue effectivement un élément intéressant, mais il porte sur un effectif trop faible pour exclure formellement une différence liée au hasard. Si cet effet était confirmé en vie réelle, il représenterait en revanche un bénéfice majeur pour les patients.

L'évaluateur de l'ANSM signale que l'ANSM a sollicité des centres de référence sur ce produit. Ces derniers indiquaient qu'au vu du tableau clinique qui caractérise le PTTa, le médicament avait sa place dans la pharmacopée, même s'il a vocation à traiter uniquement les situations aiguës.

Albert TRINH-DUC demande si les patients récidivant après 30 jours peuvent bénéficier d'un nouveau traitement au caplacizumab.

L'évaluateur de l'ANSM répond que cette possibilité était offerte dans l'essai Hercules, mais uniquement jusqu'à 30 jours. Aucune donnée au-delà de 30 jours n'est donc disponible, d'où la mise en place d'une étude Hercules II, afin d'évaluer l'extension de traitement et son effet sur la concentration en ADAMTS13.

Michel BIOUR remarque que la recommandation formulée par l'EMA à propos du Cablivi® porte uniquement sur le PTT auto-immun. Or, le PTTa dépasse ce cadre, puisque des PTT peuvent être acquis à la suite d'une septicémie, de traitements anticancéreux, etc.

L'évaluateur de l'ANSM explique que le terme de PTTa désigne bien, dans la demande d'ATUc, le PTT auto-immun acquis, par opposition au PTT héréditaire.

Marc BARDOU souhaite savoir si le caplacizumab est immunogène.

L'évaluateur de l'ANSM répond par la négative. Aucune réaction anaphylactique n'a été constatée, et le taux d'anticorps neutralisants était similaire dans les deux bras.

*La question posée à la Commission est la suivante :*

*Compte tenu des éléments présentés, la Commission est-elle favorable à l'utilisation du caplacizumab 100 mg, poudre injectable dans le cadre d'une ATU de cohorte, dans l'indication suivante :*

*« Cablivi est indiqué dans le traitement des adultes présentant un épisode de purpura thrombotique thrombocytopénique acquis (PTTa) en association avec des échanges plasmatiques et un traitement immunosuppresseur » ?*

Driss BERDAI croit savoir que le Groupe de travail des médicaments en Oncologie/Hématologie (GTOH) avait recommandé la sollicitation de l'avis préalable, avant prescription, du centre national de référence.

L'évaluateur de l'ANSM répond que le centre national de référence a simplement été sollicité pour rendre un avis d'expert sur le dossier d'ATUc.

Serge ANE s'interroge sur le critère de choix du traitement immunosuppresseur qui serait associé au caplacizumab.

Albert TRINH-DUC indique qu'il serait laissé au libre choix du clinicien. Il demande par ailleurs si tous les patients inclus dans l'ATUc devront avoir été identifiés comme porteurs de la maladie (taux d'ADAMTS 13) à l'instauration du traitement.

L'évaluateur de l'ANSM répond que peu de centres sont en mesure de doser l'enzyme ADAMTS13. Ce dosage ne sera donc pas demandé à l'instauration du traitement, mais il sera monitoré pour poursuivre le traitement. L'obligation de procéder à un dosage de l'enzyme ADAMTS13 avant d'instaurer le traitement avait été évoquée, mais, s'agissant d'une procédure européenne, il a été jugé préférable de ne pas la mentionner dans l'indication, mais uniquement en rubrique 4.2 du Résumé des caractéristiques du produit (RCP).

Driss BERDAI demande si le centre de référence a été sollicité sur la stratégie thérapeutique globale à appliquer dans une situation aiguë, notamment s'agissant du choix de l'escalade thérapeutique et des posologies, par rapport à l'ensemble des médicaments utilisés dans de telles circonstances.

L'évaluateur de l'ANSM observe que les discussions avec le centre national de référence ont porté sur les cas d'ATUn, qui correspondaient à des patients bénéficiant déjà d'échanges plasmatiques, dont les plaquettes n'augmentaient pas, et présentant une symptomatologie clinique grave. Il apparaît que les échanges plasmatiques sont instaurés rapidement, en association avec des corticoïdes, le MabThera étant ajouté dans un second temps lorsque le patient présente des symptômes graves.

Marc BARDOU met au vote la question soumise à la Commission.

*La Commission, après en avoir délibéré, approuve par 4 voix pour, une voix contre et 2 abstentions, l'autorisation temporaire d'utilisation de cohorte (ATUc) de Cablivi (caplacizumab) dans l'indication suivante :*

« Cablivi est indiqué dans le traitement des adultes présentant un épisode de purpura thrombotique thrombocytopénique acquis (PTTa) en association avec des échanges plasmatiques et un traitement immunosuppresseur ».

Pour : Marc BARDOU, Driss BERDAI, Michel BIOUR, Albert TRINH-DUC

Contre : Serge ANE

Abstention : Marie-Alix ALIX, Hélène POLLARD

Vincent GAZIN et des évaluateurs de l'ANSM rejoignent la séance. Peggy CHOCARNE et l'évaluateur de l'ANSM quittent la séance.

Marc MARTIN souligne que la difficulté du dossier tient au fait que le traitement présente un bénéfice pour une petite population de patients, mais que l'AMM est prévue pour une population beaucoup plus large, alors même que le produit présente des risques en termes de récurrence. Dans ce contexte, il s'avère difficile de prouver et de caractériser le bénéfice pour les patients concernés par l'ATUc.

### 3.2 Demande d'autorisation temporaire d'utilisation de cohorte (ATUc) Talazoparib (pour avis)

Vincent GAZIN explique qu'il s'agit d'une demande d'ATU de cohorte pour le talazoparib dans le « traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique chez les patients adultes porteurs de mutation germinale du gène de prédisposition au cancer du sein (BRCA), et négatifs pour le récepteur du facteur de croissance épidermique humain 2 (HER2) ». Le nombre de patients concernés a été estimé par le laboratoire à 250/an. Le traitement serait administré par voie orale, à raison de 1 mg/j.

Un évaluateur de l'ANSM précise que le talazoparib constitue le quatrième inhibiteur de PARP (poly(ADP-ribose) polymérase), après l'olaparib, le niraparib et le rucaparib, qui disposent d'AMM dans le cancer de l'ovaire. Ces quatre molécules agissent sur l'enzyme PARP, nécessaire à la réparation de l'ADN. Les données *in vitro* ont démontré une puissance supérieure pour le talazoparib par rapport à l'olaparib, avec une IC50 de 0,57 nM, contre 1,94 nM. Les modèles cellulaires sur BRCA2 négatif ont par ailleurs montré que le talazoparib était 259 fois plus puissant que l'olaparib.

59 000 nouveaux cas de cancer du sein ont été diagnostiqués en France en 2017. 60 à 70 % des cancers avancés métastatiques sont HER2 négatifs et présentent des récepteurs hormonaux positifs. 15 % d'entre eux sont triple négatifs, tandis que 5 à 15 % sont diagnostiqués d'emblée au stade métastatique. 20 à 30 % des stades localisés évolueront vers un stade métastatique. Environ 5 % des cancers du sein sont porteurs de la mutation germinale BRCA1 ou BRCA2. Les mutations BRCA1 représentent environ 70 % des cancers du sein triple négatif, contre 20 % pour les mutations BRCA2. 18 à 30 % des mutations BRCA 1 et 2 sont par ailleurs des mutations somatiques.

La prise en charge du cancer du sein avancé ou métastatique dépend du statut hormonal et de l'expression de HER2. Lorsque les récepteurs hormonaux sont positifs et que le statut HER2 est négatif, les patientes hormono-répondantes suivent deux premières lignes d'hormonothérapie, incluant depuis 2017 les inhibiteurs CDK 4/6. Lorsque les patientes deviennent hormono-résistantes, elles suivent une chimiothérapie, avec une ligne d'anthracycline ou de taxane, puis une ligne de capécitabine, éribuline ou vinorelbine, en immunothérapie séquentielle.

Pour les cancers du sein triple négatif, le traitement commence par la chimiothérapie. L'évaluateur de l'ANSM ajoute que les recommandations de l'European Society for Medical Oncology (ESMO) de 2017 prévoient un traitement par inhibiteurs PARP pour les patients BRCA mutés.

Aucune AMM européenne n'a été délivrée pour un inhibiteur PARP dans la prise en charge du cancer du sein. L'olaparib a obtenu son AMM dans le cancer du sein aux États-Unis en janvier 2018 et a soumis une demande d'AMM européenne le 13 mars 2018. Un essai de phase IIIb a également débuté à cette date et inclura 65 patientes en France.

S'agissant du talazoparib, une demande d'AMM européenne a été soumise par le laboratoire le 30 avril 2018, dans la même indication que celle revendiquée pour l'ATUc. Le produit ne dispose pas d'une AMM aux États-Unis, et les essais cliniques en France sont clos. L'ANSM a reçu 20 demandes initiales d'ATUc entre février et juin 2018, et a répondu favorablement pour 14 d'entre elles, dont 4 ont déjà été renouvelées.

Vincent GAZIN indique ensuite que les études de pharmacologie de sécurité n'ont pas mis en évidence d'effet du talazoparib sur les fonctions respiratoires ni du système nerveux central (SNC). Un effet *in vitro* sur l'inhibition du canal hERG a été constaté, mais ce dernier n'entraînait pas de conséquence cardiaque.

Dans les études de toxicologie, les effets attendus étaient d'ordre hématopoïétique et hématologique (anémie, leucopénie, thrombopénie, et déplétion des organes lymphoïdes). Des atrophies testiculaires et des atrésies folliculaires des ovaires ont également été constatées, ainsi que des nécroses hépatiques. Vincent GAZIN ajoute que la molécule présente un caractère génotoxique, en accord avec son mécanisme d'action, et non phototoxique. Aucune d'étude de cancérogenèse, de tolérance locale ou de toxicité juvénile n'a été soumise.

Au regard ces éléments, il est proposé, dans le cadre de l'ATUc, de prévoir une surveillance hépatique, de procéder à un test de grossesse puis de requérir une contraception, et s'assurer un suivi des effets gastro-intestinaux.

L'évaluateur de l'ANSM présente ensuite les données cliniques issues de l'étude de phase III Embraca, une étude randomisée en ouvert, portant sur 431 patients dans 16 pays, pour l'indication. La randomisation a été stratifiée selon plusieurs critères, à savoir le nombre de chimiothérapies cytotoxiques préalablement reçues, le statut hormonal, et les antécédents de métastases du SNC. Il s'agit d'une randomisation 2/1, avec un bras talazoparib et un bras correspondant à une chimiothérapie laissée au choix du médecin. Tous les patients ont été admis après une première ligne de chimiothérapie.

Le critère principal d'efficacité, à savoir la survie sans progression, a été évalué par un comité indépendant. Les critères secondaires étaient les données de survie globale (OS), le taux de réponse objectif (ORR), et la tolérance. Enfin, les critères exploratoires étaient la durée de réponse objective (DOR) et la qualité de vie.

Les données démographiques montrent que la grande majorité des patients présentaient un bon état général, avec un ECOG de 0 ou 1. Le statut hormonal se divisait équitablement entre les triple négatifs et les RH +, et les mutations BRCA se répartissaient équitablement entre BRCA1 et BRCA2. L'évaluateur de l'ANSM signale en revanche que le nombre de femmes âgées de moins de 50 ans était plus important dans le bras talazoparib, tout comme la proportion de personnes présentant un délai de moins de 12 mois entre le diagnostic initial et le cancer avancé.

Environ un tiers des patients n'avaient reçu aucune ligne de chimiothérapie antérieure en situation métastatique, un tiers d'entre eux ayant reçu une ligne, et le tiers restant deux lignes ou plus.

La durée médiane de traitement s'établissait à 6,1 mois dans le bras talazoparib et à 3,9 mois dans le bras chimiothérapie, avec des intensités de doses avoisinant les 90 %.

L'étude du critère principal met en évidence une réduction du risque de progression ou de décès de 46 % dans le bras talazoparib (HR : 0.542 ; IC 95% : 0.413, 0.711 ;  $p < 0.0001$ ), avec un gain de médiane de PFS de trois mois (8,6 mois vs 5,6 mois). Le taux de survie sans progression à 12 mois atteint 37 % dans le bras talazoparib, contre 20 % dans le bras chimiothérapie. L'efficacité observée sur ce critère a été démontrée pour tous les sous-groupes.

Les données d'OS restent immatures, mais la courbe montre tendance positive en faveur de talazoparib, avec toutefois des biais liés aux traitements ultérieurs, 18 % des patients sous chimiothérapie ayant ensuite reçu un inhibiteur anti-PARP.

Le taux d'ORR affiche un doublement dans le bras talazoparib (62,6% vs 27,2%). 12 réponses complètes ont été observées dans le bras talazoparib, contre aucune dans le bras chimiothérapie. À 12 mois, cette réponse complète était prolongée pour 9 de ces 12 patients.

Les traitements ultérieurs consistaient principalement en un inhibiteur anti-PARP, l'olaparib ayant été administré à 18 % des patients du bras chimiothérapie, ou un dérivé de platines, proposé à un tiers des patients dans les deux bras. Le temps médian écoulé entre la randomisation et la fin du premier traitement ultérieur s'est élevé à 12 mois pour le bras talazoparib, contre 10 mois pour le bras chimiothérapie.

La qualité de vie a enregistré une amélioration de trois points dans le bras talazoparib, alors qu'elle s'est dégradée de 5,4 points dans le bras chimiothérapie. Une augmentation du délai de détérioration de l'état général a également été constatée dans le bras talazoparib.

Les pourcentages d'effets indésirables s'avèrent relativement équivalents entre les deux bras. L'évaluateur de l'ANSM signale néanmoins que ces pourcentages n'ont pas été ajustés à la durée de traitement par talazoparib. Le motif principal d'arrêts de traitement dans le bras talazoparib était la toxicité hématologique, mais le nombre de cas est resté faible, puisqu'il s'est limité à deux arrêts en raison d'une anémie et un arrêt en raison d'une neutropénie. Les motifs principaux d'une modification des doses de talazoparib tenaient à des anémies, des neutropénies, et des thrombopénies. Dans le bras chimiothérapie, les modifications de doses étaient principalement dues à des neutropénies et à des érythrocythésies palmoplantaires.

Le talazoparib se caractérise avant tout par des effets indésirables hématologiques, avec davantage de transfusions sanguines et plaquettaires que dans le bras chimiothérapie, et des modifications de doses assez nombreuses. Aucun syndrome myélodysplasique ou leucémie myéloïde aiguë n'ont été constatés, mais ce constat doit être relativisé, du fait de la durée médiane de traitement. Les autres effets indésirables sont principalement d'ordre gastro-intestinal, dans les deux bras de traitement.

Les effets indésirables graves survenus chez plus de 1 % des patients étaient principalement des anémies.

L'évaluateur de l'ANSM conclut donc que le cancer du sein métastatique HER2- et hormonoréfractaire constitue une pathologie grave, avec une médiane de survie sans progression sous chimiothérapie de quatre mois. 5 % des cancers du sein sont BRCA mutés, sans thérapie ciblée disponible en France. L'ATUc concernerait 250 patients par an. Une réduction du risque de progression ou de décès de 46 % a été observée dans le bras talazoparib, avec un gain de 3 mois en PFS, et les résultats apparaissent également positifs sur les critères taux de réponse objectif et durée de la réponse. Une tendance positive est observée sur l'OS, malgré le caractère immature des données et les biais liés aux traitements ultérieurs. Le talazoparib apporte également une amélioration de la qualité de vie et une augmentation du délai de détérioration de l'état général et des symptômes mammaires. Son profil de risque est consistant avec celui des autres inhibiteurs PARP.

Le rapport bénéfice/risque est donc considéré comme positif, sous réserve d'un suivi des paramètres hématologiques.

Le GTOH du 22 juin 2018 a ainsi rendu un avis positif pour ce produit, dans l'indication révisée suivante, sur laquelle la Commission est invitée à se prononcer :

*« Traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique chez les patients adultes porteurs de mutation germinale et/ou somatique du gène BRCA, et négatifs pour le récepteur du facteur HER2, ayant reçu au moins une chimiothérapie par anthracycline et/ou taxane en situation néoadjuvante, adjuvante ou métastatique. Les patients RH+ ne doivent plus être éligibles à une hormonothérapie ».*

Il est en effet apparu nécessaire d'ouvrir l'ATUc aux patients porteurs d'une mutation somatique, les données précliniques et cliniques n'ayant pas mis en évidence de différence d'action des anti-PARP sur cette population. L'ANSM a par ailleurs reçu des demandes d'ATUc pour des mutations somatiques, et l'usage du produit dans le cancer de l'ovaire est autorisé pour ces patients.

Michel BIOUR s'enquiert de la différence entre mutations germinales et mutations somatiques.

L'évaluateur de l'ANSM explique que les mutations germinales correspondent aux mutations héréditaires constitutionnelles, tandis que les mutations somatiques sont uniquement exprimées sur la tumeur.

Albert TRINH-DUC souhaite savoir si la demande initiale d'ATUc portait uniquement sur les mutations germinales.

L'évaluateur de l'ANSM explique que les tests permettant de tester les mutations somatiques n'étaient alors pas disponibles. À l'heure actuelle, la mutation est systématiquement testée au niveau de la tumeur. En cas de résultat positif, un test génétique est effectué.

Marc BARDOU remarque que la notion de « tendance positive » sur l'OS n'a pas de sens. Alors qu'il est fréquemment reproché aux industriels d'entraver l'évaluation de l'OS, cette formulation tend à les encourager en ce sens. De la même façon, la qualité de vie n'est pas évaluée en termes d'amélioration, mais en temps écoulé avant la dégradation de la qualité de vie, ce qui ne constitue pas nécessairement un élément cliniquement pertinent pour les patients.

Albert TRINH-DUC demande comment s'explique le fait que certains patients se soient vu prescrire un second anti-PARP.

L'évaluateur de l'ANSM explique que cette prescription intervient après la sortie de l'étude. Elle a concerné 1 % des patients du bras talazoparib, possiblement en raison d'une mauvaise tolérance au produit.

Michel BIOUR s'enquiert de la biologie hépatique des patients inclus dans l'étude, et d'éventuels effets de grade 3 ou 4 sur les transaminases.

L'évaluateur de l'ANSM répond que le tableau des effets indésirables reliés au traitement ne rapporte pas d'augmentation des enzymes hépatiques. Une augmentation des ASAT de grade 3 et 4 a été observée chez 1% des patients dans le bras talazoparib, versus 1,6 % des patients dans le bras chimiothérapie.

Serge ANE remarque que 18 % des patients traités par chimiothérapie ont reçu un inhibiteur PARP. Il demande s'il existe une indication en ce sens, l'olaparib étant normalement indiqué pour le seul cancer de l'ovaire.

L'évaluateur de l'ANSM explique que ce traitement ultérieur est intervenu uniquement pour les patients sortis de l'étude, et donc du contexte de l'essai.

Marc BARDOU s'étonne qu'il n'ait pas été proposé à ces patients d'utiliser le talazoparib. Il souhaite par ailleurs obtenir des précisions sur les 10 ATUn non renouvelées.

L'évaluateur de l'ANSM répond que ces ATUn n'ont pas atteint la date de renouvellement.

Marc BARDOU s'enquiert du parcours thérapeutique des patientes s'étant vu octroyer une ATUn.

L'évaluateur de l'ANSM répond que ces patientes ont suivi plusieurs lignes de chimiothérapie incluant une ligne par un dérivé de platine le plus souvent.

Marc BARDOU propose d'ajouter à l'indication énoncée précédemment une mention concernant les patientes résistantes aux platines, qui ne seraient pas éligibles au traitement et auxquelles des ATUn ont été refusées.

Albert TRINH-DUC souhaite par ailleurs savoir pourquoi certains des critères d'inclusion de l'étude, et notamment le fait de présenter un ECOG inférieur ou égal à 2, n'ont pas été repris dans l'indication.

L'évaluateur de l'ANSM explique que, si l'étude se doit de porter sur une population homogène, certaines patientes en moins bon état général pourraient, dans la vraie vie, bénéficier du traitement.

Vincent GAZIN ajoute que l'ANSM souhaitait également conserver une cohérence avec le libellé de l'indication pour l'olaparib, qui se trouve en cours d'instruction européenne.

*Nathalie MORGENSZTEJN et un évaluateur de l'ANSM rejoignent la séance.*

Albert TRINH-DUC souligne toutefois que le périmètre de l'ATUc devrait rester conforme à la population étudiée.

Marc BARDOU souhaiterait d'ailleurs que toutes les ATUc mentionnent spécifiquement, *a minima*, les populations pour lesquelles aucune donnée n'est disponible.

*La Commission, après en avoir délibéré, approuve à l'unanimité l'autorisation temporaire d'utilisation de cohorte (ATUc) de TALAZOPARIB dans l'indication suivante :*

*« Traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique chez les patients adultes porteurs de mutation germinale et/ou somatique du gène de prédisposition au cancer du sein (BRCA), et négatifs pour le récepteur du facteur de croissance épidermique humain 2 (HER2), ayant reçu au moins une chimiothérapie par anthracycline et/ou taxane en situation néoadjuvante, adjuvante ou métastatique, et en l'absence de résistance aux sels de platine. Les patients RH+ ne doivent plus être éligibles à une hormonothérapie ».*

*La Commission souhaite préciser qu'il n'y a pas de données disponibles sur les patients dont le score ECOG est supérieur à 2.*

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

*L'évaluateur de l'ANSM et Vincent GAZIN quittent la séance.*

### **3.3 CARTCells – Point sur les ATUc (pour information)**

Comme convenu lors de l'examen des dossiers de demande d'ATU de cohorte pour Kymriah® et Yescarta®, Nathalie MORGENSZTEJN donne un retour sur les étapes de mise en place de ces ATU de cohorte. Pour rappel, Kymriah® et Yescarta® sont les deux premiers dossiers d'AMM présentés sur la base d'un concept Chimeric Antigen Receptor (CAR). Kymriah® est indiqué pour la leucémie aiguë lymphoblastique de l'enfant et de l'adulte jusqu'à 25 ans, ainsi que pour le lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) chez l'adulte, en commun avec Yescarta®. Le CHMP a rendu des opinions favorables pour ces deux AMM. Nathalie MORGENSZTEJN précise que les CARTCells disposent d'une AMM depuis environ un an aux États-Unis, l'indication de Kymriah® dans le LDGCB étant plus récente et datant de mai 2018 (extension d'indication).

Le protocole d'utilisation thérapeutique (PUT) de l'ATUc comprendra un encadré pour préciser qu'il n'y a pas de données sur les patients non inclus dans les études, et notamment ceux dont le statut ECOG est supérieur ou égal à 2, et que ces populations doivent faire l'objet d'une vigilance accrue. Cette mention figurera dans le RCP et dans les fiches d'accès.

S'agissant des patients VIH+, pour Yescarta®, il a été admis que même si la population n'avait pas été incluse dans l'étude, les risques de recombinaison restaient un risque théorique, et que ces patients devaient pouvoir bénéficier du traitement au regard de leur pronostic péjoratif. En revanche, pour Kymriah®, le laboratoire a indiqué ne pas avoir déployé les mesures de précaution nécessaires à la manipulation des poches à son niveau, et donc ne pas être en capacité de produire le médicament pour ces populations. Les patients VIH+, de même que VHB+ et VHC+ pour les mêmes raisons, ne pourront donc, dans un premier temps, être traités que par Yescarta®.

Par ailleurs, le tocilizumab faisant partie de l'algorithme de prise en charge des relargages cytokiniques, il importe de garantir son accès aux patients. L'EMA s'est donc rapproché du laboratoire Roche afin qu'il étende l'indication de façon à permettre l'utilisation du RoActemra® dans le contexte des CARTCells. Dans l'attente de cette accessibilité, les deux laboratoires s'assureront de la disponibilité du tocilizumab aux hôpitaux, de façon que, dès lors qu'un traitement par CARTCells sera entamé, ils disposent d'au moins quatre doses en service de réanimation.

Dans la mesure où l'ANSM n'a pas en charge l'organisation des soins, Nathalie MORGENSZTEJN indique par ailleurs avoir organisé le 25 mai à une réunion regroupant la Direction générale de l'offre de soins (DGOS), la Direction générale de la Santé, l'Institut national du Cancer (INCa), et l'Agence régionale de Santé d'Ile-de-France pour s'assurer que toutes ces institutions avaient mis en œuvre les mesures nécessaires pour élaborer des critères de sélection des centres. L'INCa élaborera ainsi un document détaillant les prérequis pour les centres, notamment en termes d'environnement sécurisé et de répartition sur le territoire national, afin que la sélection de ces derniers ne soit pas laissée aux seuls industriels. En attendant la finalisation de ce document, seront ciblés les centres inclus dans les essais cliniques.

Marc BARDOU s'interroge sur la raison pour laquelle seule l'ARS Ile-de-France a participé à cette réunion. Par ailleurs, il demande si, au-delà des exigences techniques liées aux greffes de moelle, d'autres prérequis devront être maîtrisés du fait de la nature même des cellules à réinjecter, et donc si tous les centres de greffe seront éligibles.

Nathalie MORGENSZTEJN indique que la participation de l'ARS Ile-de-France a été proposée par l'INCa. Par ailleurs, elle croit savoir que le laboratoire fait signer divers engagements aux centres, et qu'il est attendu que les centres de greffe soient en capacité de répondre à des exigences techniques. Une discussion entre les laboratoires et l'INCa, sous l'égide de la DGOS portera sur ces points.

Driss BERDAI ajoute que des contraintes particulières sont également liées au circuit du médicament. Ces points ont déjà fait l'objet de réflexions pour les centres ayant participé aux essais cliniques et font l'objet de dispositions spécifiques en termes de traçabilité, de conservation, etc.

Nathalie MORGENSZTEJN confirme que les organismes génétiquement modifiés font l'objet de dispositions particulières, qui ont déjà été discutées dans le cadre des essais cliniques, et qui seront déclinées auprès des centres. L'AMM a par ailleurs déjà fait intégrer dans les ATU de cohorte les documents de réduction des risques établis dans le cadre de l'AMM.

Marc BARDOU demande si le nombre de patients susceptibles d'être pris en charge en France est connu.

Nathalie MORGENSZTEJN n'a pas d'estimation précise.

Marc BARDOU remarque que, si ce nombre s'avérait limité pour des raisons de disponibilité du produit, des conditions de priorisation dans l'accès au traitement devraient être définies.

Nathalie MORGENSZTEJN se rapprochera de l'INCa à ce sujet. Elle observe cependant qu'il pourrait s'avérer difficile d'effectuer une priorisation parmi les patients, dans la mesure où le traitement sera réservé aux patients en dernière ligne. Les deux laboratoires se sont en tous les cas rapprochés des centres de référence et estiment être en mesure de couvrir la majorité des patients.

Hélène POLLARD craint que le choix de soigner chaque patient revienne au laboratoire, et non au clinicien.

Nathalie MORGENSZTEJN assure que le document rédigé par l'INCa définira les critères de sélection des centres habilités à prescrire le traitement, et que les modalités de sélection des patients seront elles aussi définies au niveau institutionnel.

Marc MARTIN confirme que le laboratoire ne décidera pas quels patients pourront bénéficier du traitement. Une fois l'indication définie, le rôle des institutions consiste justement à assurer une équité dans l'accès au traitement, même si des critères de priorités devront potentiellement être définis si la disponibilité du produit s'avère insuffisante.

*Nathalie MORGENSZTEJN et l'évaluateur de l'ANSM quittent la séance.*

### **3.4 Demande d'autorisation temporaire d'utilisation de cohorte (ATUc) Myalepta (métréleptine) (pour information)**

Un évaluateur de l'ANSM explique que la métréleptine est un analogue recombinant de la leptine humaine. Cette dernière est sécrétée par les adipocytes, et son taux dépend étroitement de la masse adipeuse. Il s'agit d'une hormone anorexigène, qui régule la sensation de faim, et a également une grande activité endocrine. Un déficit de leptine donne lieu à une hyperphagie, qui entraîne généralement une aggravation des troubles métaboliques et rend les traitements conventionnels contre le diabète et les dyslipidémies peu efficaces.

L'activation des récepteurs de la leptine humaine permet, en cas de déficit, de :

- corriger l'hyperphagie ;
- améliorer le métabolisme glucidique via une amélioration de la production de glucose hépatique et de l'absorption du glucose périphérique musculaire ;
- améliorer le métabolisme lipidique à travers une stimulation de l'oxydation des acides gras et une augmentation de la sensibilité à l'insuline, et donc une résolution de l'insulino-résistance.

La demande d'ATUc déposée par le laboratoire porte sur l'indication « *traitement substitutif pour traiter les complications associées à un déficit en leptine chez les patients atteints de lipodystrophie* », dans une posologie établie en fonction du poids et du sexe des patients. L'évaluateur de l'ANSM précise que cette maladie est diagnostiquée de la très petite enfance à l'enfance, et que les femmes représentent environ trois quarts des cas.

La lipodystrophie (LD) est une perte partielle ou complète de tissu adipeux sous-cutané, liée à un déficit en leptine en raison d'une mutation génétique. Les LD généralisées congénitales et acquises sont diagnostiquées à l'âge de deux ou trois ans, tandis que les LD partielles familiales et acquises se diagnostiquent en moyenne chez les enfants âgés de huit et dix ans. La maladie touche moins d'une personne sur 100 000.

Outre un déficit de leptine et une perte de tissu adipeux, les malades présentent un syndrome métabolique pouvant inclure un diabète de type 2 insulino-résistant, une hypertriglycéridémie sévère, et/ou une stéatose hépatique, une hyperphagie importante, ou encore un aspect cushingoïde, acromégaloïde ou progéroïde.

*Isabelle YOLDJIAN rejoint la séance. Michel BLOUR quitte la séance.*

L'évaluateur de l'ANSM indique que, l'absence de tissu adipeux étant irréversible, cette maladie est incurable. Le traitement, symptomatique, comprend des règles hygiéno-diététiques strictes, un traitement de la dyslipidémie et du diabète, un suivi psychologique, voire des interventions de chirurgie esthétique.

S'agissant de l'évaluation du rapport bénéfice/risque de la métréleptine, les investigations ont été menées dans les années 1990, et les injections se sont révélées inefficaces en l'absence de déficit en leptine. Des études ont par la suite été menées dans le déficit en leptine, notamment dans le cadre de LD, via deux grandes études institutionnelles.

L'étude principale, la NIH, qui a inclus 107 patients atteints de lipodystrophie en 14 ans. Il s'agit d'une étude ouverte à simple bras, dont les critères d'évaluation primaires reflètent les deux grandes comorbidités liées à cette pathologie, à savoir le diabète insulino-résistant (à travers l'évolution du taux d'hémoglobine glyquée), et les hypertriglycéridémies (à travers l'évolution des triglycérides sériques). Les résultats obtenus apparaissent cliniquement et statistiquement significatifs, indépendamment de la LD considérée. S'agissant des LD généralisées, par exemple, la moitié des patients ont pu se passer de leur insulinothérapie pendant le traitement de métréleptine, ce qui a d'ailleurs engendré de nombreux cas d'hypoglycémie.

Albert TRINH-DUC s'enquiert des taux d'hémoglobine glyquée et de triglycérides sériques observés en *baseline*.

L'évaluateur de l'ANSM répond que le taux d'hémoglobine glyquée s'établissait à 8,8 pour les LD généralisées. Il reviendra vers la Commission à propos du taux de triglycérides sériques.

Parmi les effets indésirables les plus préoccupants, figurent trois cas d'apparition de lymphomes T, dont deux cas concernant des patients présentant déjà un déficit immunitaire. Aucune imputabilité n'ayant été

clairement établie avec le médicament, les investigations restent en cours. 88 % des patients ont par ailleurs développé des anticorps anti-métréleptine. Les investigations restent en cours pour savoir si ces anticorps peuvent neutraliser la métréleptine injectée, voire la leptine sécrétée de façon endogène dans les cas de LD partielles.

Le produit est utilisé de façon compassionnelle dans 25 pays. Il dispose d'une AMM au Japon depuis 2013 et aux États-Unis depuis 2014, dans des indications et posologies similaires à celles du dossier d'ATUc. 150 patients sont suivis dans ces deux pays, et aucun signal de nature à modifier le rapport bénéfice/risque n'a pour l'heure été identifié. En Europe, le produit a acquis le statut de médicament orphelin en 2012, et le CHMP a émis un avis positif pour l'AMM sous circonstances exceptionnelles, et est assortie de nombreuses mesures de suivi post-AMM, comme la création d'un registre, l'établissement d'une prospective, et une analyse d'immunogénicité rétrospective sur les essais cliniques de phase III. La prescription est réservée aux prescripteurs ayant l'habitude de prendre en charge les troubles métaboliques. En France, elle sera probablement restreinte au milieu hospitalier, aux pédiatres et aux endocrinologues.

*Marie-Alix ALIX quitte la séance.*

L'évaluateur de l'ANSM ajoute que les indications retenues dans l'AMM centralisée sont les suivantes :

« *Traitement substitutif pour traiter les complications associées à un déficit en leptine chez les patients atteints de LD :*

- *avec une LD généralisée congénitale (syndrome de Berardinelli Seip) ou acquise (syndrome de Lawrence) confirmée chez les adultes ou enfants âgés de 2 ans et plus ;*
- *avec une LD partielle familiale ou acquise (syndrome de Barraquer Simons) confirmée chez les adultes ou enfants âgés de 12 ans et plus et chez lesquels les traitements standard n'ont pas permis d'obtenir un contrôle métabolique suffisant. »*

En France, l'ANSM délivre des ATUc depuis 2009, environ 50 patients ayant été inclus. Elle a mis en place, en fin d'année 2016, un PUT incluant 16 patients déjà suivis et ayant donné lieu à deux rapports de tolérance. Il en est ressorti un cas d'hypoglycémie sévère chez un enfant de sept ans.

L'ATUc sera octroyée sur les considérations suivantes :

- le CHMP a récemment rendu un avis favorable à la délivrance d'une AMM centralisée, et des études post-AMM ont été diligentées ;
- le médicament possède un statut orphelin et les patients se trouvent souvent dans une impasse thérapeutique ;
- les données du PUT national s'avèrent rassurantes, tout comme les expériences américaine et japonaise.

L'ATUc sera accordée sur la même posologie et les mêmes indications que celles acceptées dans le cadre de l'AMM centralisée, pour assurer une continuité de soins entre la fin des ATUc et la commercialisation de Myalepta®.

Albert TRINH-DUC demande si les patients sont tous identifiés.

L'évaluateur de l'ANSM répond que l'épidémiologie reste en réalité assez peu claire, avec des estimations comprises au niveau national entre 1 personne sur 100 000 et 1 personne sur 1 million.

Driss BERDAI demande si la prévalence caractérisant les maladies orphelines correspond aux chiffres d'utilisation observés en France.

L'évaluateur de l'ANSM explique qu'en fonction du type de LD considéré, l'évaluation de la prévalence en France est comprise entre 1/100 000 et 3/100 000, ce qui, rapporté à la population française, excéderait largement les 50 ATUc délivrées en 9 ans. Tous les patients ne sont donc traités par métréleptine.

*La prochaine réunion se tiendra le 4 octobre 2018.*

*En l'absence de questions diverses, le Président clôt la séance à 17 heures 12.*

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

Marc BARDOU