

Secrétariat des Commissions

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

Compte-rendu de la réunion du 10 octobre 2013

PARTICIPANTS

Membres de la Commission :

Nicolas ALBIN
Gwenaëlle ALLAIN-VEYRAC
Michel BIOUR
Jean-Benoît CHENIQUE
Isabelle DEBRIX
Christophe DUGUET
Claire GUY
Pierre-Yves HATRON
Hélène POLLARD
Willy ROZENBAUM
Martine TEBACHER ALT
Albert TRINH-DUC

Participants de l'ANSM :

Cécile DELVAL
Pierre DEMOLIS
Christelle DESITTER
Cécile DOP
Nathalie DUMARCET
Béatrice GUILLOT-RAIMBAUD
Françoise MANCEL
Corinne KIGER
Liliana MILOSEVIC-KAPETANOVIC
Pascale MAISONNEUVE
Alexandre MOREAU
Florent PERIN-DUREAU
Philippe VELLA

Secrétariat de la Commission :

David MORELLE, chef du pôle coordination conseil et commissions (STRAT)
Corinne CHARDAVOINE, gestionnaire, pôle coordination conseil et commissions (STRAT)
Patricia ESTRELLA, gestionnaire, pôle coordination conseil et commissions (STRAT)
Magali RODDE, coordinatrice, pôle coordination conseil et commissions (STRAT)
Audrey SERRA, coordinatrice, pôle coordination conseil et commissions (STRAT)

Ordre du jour

I.	Approbation du compte-rendu de la commission du 19 septembre 2013	3
II.	Médicaments biosimilaires – Etat des lieux (rapport – septembre 2013)	4
III.	Retour d'informations des dossiers examinés par le CHMP lors de sa réunion de septembre 2013	8
IV.	Dossiers thématiques	9
	Demandes d'autorisation temporaire d'utilisation de cohortes (ATU)	9
	1.Vimizim (elosulfase alfa)	9
	2.Mylotarg (gentuzumab ozogamicine)	13

La séance est ouverte à 13 heures 10 sous la Présidence de Willy ROZENBAUM.

I. Approbation du compte-rendu de la commission du 19 septembre 2013

Willy ROZENBAUM invite les membres de la Commission à faire part de leurs éventuelles remarques sur le compte rendu de la Commission du 19 septembre 2013.

Albert TRINH-DUC souhaite que le terme « à minima » soit retiré de son intervention « *il fait remarquer que les études présentées aboutissent à des résultats négatifs à minima pour le critère principal* » en page 18. Par ailleurs, il regrette que ses objections exprimées avant le vote quant à la qualité des données n'aient pas été reprises, car elles justifient son vote négatif. Le dossier Ikervis s'appuie sur deux principales études. La première, Ciccanove, prenait comme critère principal un critère clinique (l'évaluation de la douleur) et para-clinique. L'étude s'était révélée négative mais le laboratoire avait proposé une deuxième étude en sélectionnant uniquement les patients les plus atteints. Cette étude Sensika, menée sur 246 patients, s'est là encore appuyée sur un critère primaire composite clinique et paraclinique, mais en prenant « *ocular surface disease index* » comme critère clinique, et non pas l'évaluation de la douleur. Ce critère principal n'avait pas été atteint, avec un $p = 0,23$ qui ne traduisait aucune tendance. Le laboratoire avait alors retravaillé ses données en post-hoc et réussi à les faire paraître favorables pour le médicament. Il indique avoir préféré remettre son jugement aux preuves apportées par les études cliniques plutôt qu'à l'avis d'expert de Pierre-Yves Hatron qui considère que le médicament a apporté un certain bénéfice à ses patients. Au cours de ses études, il a appris que la médecine est basée sur les preuves des études cliniques randomisées en double aveugle correctement menées sur un unique critère principal. C'est pour cette raison que son vote a été défavorable à la demande d'ATU.

Par ailleurs, il rappelle avoir interpellé Cécile Delval lors de cette précédente réunion sur le dossier baclofène. Cette dernière a indiqué que le dossier était en cours et serait ré-abordé en Commission. Or une dépêche de l'APM publiée lundi 7 octobre a annoncé que la RTU du baclofène a été autorisée en citant précisément les positions des différents experts. La crainte de Nicolas ALBIN sur l'éventuel détournement des positions des experts s'est révélée fondée. Lorsque le dossier baclofène avait été traité avant l'été, la Commission n'avait pas pu trouver de consensus sur son usage en fonction de l'âge et avait placé une barrière à 65 ans. Cette absence de consensus figure également dans l'APM du 7 octobre, ce qui montre que le journaliste s'est bien appuyé sur le compte rendu. Par ailleurs, il souhaite savoir si le sujet de l'utilisation en fonction de l'âge pourra à nouveau être discuté en commission dans la mesure où d'après l'APM, la décision de la RTU a été prise.

Pierre-Yves HATRON précise que son avis ne se basait pas sur les études examinées mais sur l'expérience clinique et les études antérieures qui portaient sur une molécule identique au nom différent, le Restasis. Le Restasis a fait la preuve de son efficacité et a reçu une AMM dans d'autres pays, et notamment les Etats-Unis, dans l'indication du syndrome sec liée au syndrome de Gougerot-Sjögren.

Albert TRINH-DUC remercie Pierre-Yves Hatron de cette précision. Il avait été d'ailleurs indiqué qu'une demande d'AMM avait été déposée en Europe pour le Restasis mais n'avait pas été obtenue.

Concernant le baclofène, Cécile DELVAL indique que l'ANSM ne contrôle pas les publications de la presse. Elle confirme officiellement que la RTU du baclofène est toujours en cours d'instruction. L'ANSM est en voie de finalisation du protocole de suivi, qui a tenu compte des remarques de la Commission. Si les échanges avec les industriels sont finalisés, il est prévu de présenter le dossier finalisé à la Commission en décembre. Sa prise de parole ce jour peut être considérée comme un démenti officiel.

Willy ROZENBAUM souligne l'importance de ces comptes rendus et rappelle que la possibilité d'un relevé de décision avait été évoquée afin de clarifier les décisions.

David MORELLE déplore la fréquente confusion entre l'avis rendu par la Commission et la décision prise par l'Agence. Les journalistes lisent le compte rendu mais ne l'interprètent pas toujours correctement. David MORELLE revient à l'approbation du procès-verbal et précise que l'avis sur Ikervis adressé aux membres de la Commission comportait une erreur de rédaction et ne correspondait pas à la question posée à la Commission. L'avis correctement rédigé est donc remis sur table ce jour.

Le procès-verbal de la Commission du 19 septembre 2013 est approuvé à l'unanimité, sous réserve des remarques formulées par M. TRINH-DUC.

II. Médicaments biosimilaires – Etat des lieux (rapport – septembre 2013)

Willy ROZENBAUM signale qu'une explosion des médicaments biosimilaires est attendue au cours des prochaines années, avec des enjeux spécifiques et des possibilités de confusion avec les génériques, alors que leur développement diffère fortement. L'ANSM considère qu'il est opportun de réaliser un point d'information sur les biosimilaires, dans la mesure où la commission aura prochainement des avis à rendre sur ces produits. Un rapport sur les biosimilaires est d'ailleurs en ligne sur le site internet de l'ANSM depuis quelques jours.

Alexandre MOREAU indique que l'Agence Européenne du Médicament s'est déjà penchée sur la question des biosimilaires et a publié dès 2005 un premier *guideline* assez général. Au fur et à mesure du développement de ces produits, qui sont en premier lieu des cytokines (EPO, G CSF) et hormones de croissance, des *guidelines* spécifiques ont été élaborés. Le message essentiel du rapport est de montrer qu'un biosimilaire n'est pas un générique. Alors qu'il est demandé dans le cadre d'une demande d'autorisation de mise sur le marché au mieux une étude de bioéquivalence pour les génériques classiques, le développement d'un produit biosimilaire est plus complexe et exige la démonstration d'une équivalence basée sur des études cliniques. Le concept de biosimilarité s'applique à tout produit biologique. L'arrivée sur le marché des biosimilaires de produits plus complexes comme les anticorps monoclonaux ou les produits indiqués dans des pathologies orphelines, en pédiatrie ou indiqués dans des populations très limitées (facteurs de coagulation), rend la démonstration de la similarité plus ardue.

Pour les biosimilaires, le procédé de fabrication est le produit, ce qui peut conduire à des produits différents. Réglementairement, on distingue les concepts de similarité (pour un médicament dit classique) et de biosimilarité. Il est également important de bien préciser les concepts de substitution et d'interchangeabilité. L'interchangeabilité représente la possibilité de donner à un malade un médicament A alors que le médicament B a été prescrit. La substitution consiste à passer de A à B en cours de traitement, pour revenir éventuellement à A. Les agences européennes ne la recommandent pas, pour des raisons de traçabilité et de sécurité. Ces médicaments biologiques très innovants sont également immunogènes. A titre d'exemple, il cite des cas d'érythroblastopénie liés à la modification de la formulation d'Epex voici une dizaine d'années. Certains patients ont en effet développé des anticorps anti-érythropoïétine, ce qui a poussé les agences de santé et les industriels à s'interroger sur les modes de production de ces produits.

La démonstration de la similarité est plus complexe que pour un générique. Pour un médicament biosimilaire, le dossier « qualité » est équivalent voire plus poussé que celui d'un médicament classique. Il est parfois demandé de fournir des données non cliniques et systématiquement des données issues de phase III en clinique et enfin de réaliser un suivi de sécurité équivalent à celui demandé pour un médicament classique.

Les produits biosimilaires autorisés depuis 2006/2007 sont les érythropoïétines (EPO), une hormone de croissance et des G CSF. Les tentatives d'autorisation d'insuline n'ont pas abouti pour l'instant. La France s'est positionnée très tôt sur ce sujet et a été rapporteur de la première EPO biosimilaire. Elle a souhaité l'être pour la seconde, mais il est apparu que l'activité du produit était meilleure que celle de l'EPO α de référence et que son activité ne rentrait pas dans les marges d'équivalence demandées. La notion de *biobetter* fait référence au fait qu'un produit légèrement supérieur en activité ne peut être considéré comme un biosimilaire. Dans ce cas, les firmes doivent se lancer dans un développement classique dit « stand alone ».

Les *guidelines* consacrés aux époétines biosimilaires précisent que « l'efficacité et la sécurité doivent être démontrées via au minimum deux études cliniques (phases 3) randomisées ». La première étude de phase 3 chez l'insuffisant rénal anémique distingue une phase de correction de l'anémie et une phase de maintenance de l'anémie, par voie sous-cutanée qui permet de mieux détecter les problèmes d'immunogénicité. La deuxième étude de phase 3 doit être menée chez les patients atteints de cancer et anémiques, par voie intraveineuse. L'apparition de ces *guidelines* rédigés par l'Agence européenne a été notamment motivée par l'apparition de problèmes d'érythroblastopénie.

La deuxième génération de biosimilaires concerne les anticorps monoclonaux. Ces produits sont dans les *pipelines* depuis plusieurs années et concernent notamment le domaine de l'oncologie. Un biosimilaire du

Remicade a obtenu un avis positif du CHMP. La phase d'approbation par Bruxelles et la phase de remboursement sont en cours, ainsi ces produits n'arriveront pas sur le marché avant fin 2014 voire début 2015.

Un anticorps monoclonal (mab) est plus qu'un fab ou un fab'2. Au titre des anticorps anti-CD 20, on trouve le Mabthera (rituximab), l'Arzerra (ofatumumab) et le Gazyva (obinutuzumab). Ces produits ciblent le même épitope mais présentent des différences de glycosilation, de déamidation, d'agrégation ou encore de glycation, qui peuvent potentiellement avoir un impact direct sur la demi-vie du produit, son affinité, son avidité, sa cytotoxicité, son interaction avec le complément, son rôle pro-apoptotique et sur sa sécurité (immunogénicité potentielle). Au titre des anti-TNF α , on trouve par exemple le Remicade (infliximab) indiqué dans la maladie de Crohn mais pas l'Enbrel (etanercept).

Plusieurs recommandations ont été formulées pour les anticorps monoclonaux similaires, avec la publication d'un guide par l'Agence européenne. Les firmes qui les développent doivent choisir la population la plus homogène possible, afin de permettre la réduction de la variabilité dans les critères cliniques sélectionnés pour démontrer la similarité. Le problème vient du fait que ces produits sont parfois indiqués dans d'autres indications que celles qui ont permis d'obtenir une AMM. Ainsi, les anti CD 20 sont indiqués dans certains types de lymphome et de leucémie, mais également dans la polyarthrite rhumatoïde. La population la plus stable dans laquelle on peut détecter une différence entre deux produits est celle touchée par la polyarthrite rhumatoïde. Il s'agit donc de convaincre les médecins hématologues que le produit qu'ils vont administrer à leurs patients a été principalement étudié chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde et pas forcément dans des populations relevant de l'oncologie. Ce concept n'est pas toujours facile à faire accepter. Ces produits sont pourtant aussi bien voire mieux développés que d'autres produits biologiques. Si la phase III pour les anti CD 20 est principalement menée dans la polyarthrite rhumatoïde, il est également demandé aux laboratoires de réaliser des *bridging studies* permettant d'extrapoler d'une population à une autre, ainsi que des études de phase 2 en oncologie. Les firmes tentent de se distinguer dans le développement de ces anti CD 20 et proposent d'autres options. Une firme peut affirmer que la population atteinte de lymphome folliculaire est la plus stable et une autre firme l'affirmer pour une population différente. Les firmes seront les seules à porter ce risque.

En termes d'efficacité, la sélection des marges d'équivalence est propre à chaque produit. Certains critères d'efficacité importants ne sont pas toujours réalisables compte tenu du délai de développement du produit. Certaines firmes ont souhaité développer des anticorps anti HER 2, biosimilaire d'Herceptin, mais ont réalisé qu'on pouvait avoir des résultats assez rapidement dans une population de patientes atteintes de cancer du sein au stade néoadjuvant, qui est stable et homogène, mais que Herceptin n'avait pas les indications. Les agences se sont interrogées pour déterminer si un biosimilaire pouvait avoir des indications différentes du médicament de référence. Aucune réponse n'a été apportée pour le moment. Un biosimilaire peut avoir moins d'indications, mais la question d'en avoir davantage en raison d'une démonstration d'efficacité est autre. Ces comparaisons sont désormais possibles dans la mesure où Roche a obtenu une extension d'indication pour l'Herceptin dans le néoadjuvant.

La sécurité de ces biosimilaires fait partie intégrante des études cliniques, avec un fort accent sur les problèmes d'immunogénicité. Pour les érythropoïétines par exemple, il est demandé d'avoir les données issues de plus de 150 patients sur un an au minimum ou plus de patients sur 6 mois.

En résumé, ce rapport vise à faire comprendre ces données à tous les intervenants (prescripteurs, laboratoires et patients) en insistant sur le fait que les biosimilaires ne sont pas des génériques et que l'AMM leur est accordée sur la base de données complètes portant à la fois sur la sécurité, la qualité et l'efficacité cliniques impliquant de longues études qui sont évaluées. Leurs indications peuvent être moindres que celles d'un médicament de référence (exemple de l'Eprex dont le premier biosimilaire n'a pas eu l'indication du traitement de l'anémie chez le patients présentant une insuffisance rénale par la voie sous-cutanée du fait des cas d'érythroblastopénie rapportés avec Eprex). De plus, le suivi des effets indésirables est spécifique à chaque produit avec la mise en place d'un plan de gestion de risque. Enfin, la substitution n'est pas recommandée.

Alexandre MOREAU conclut sa présentation en citant une dépêche relative au projet de loi de financement de la Sécurité Sociale qui ambitionne notamment la mise en place « d'un répertoire des biosimilaires ». L'arrivée des biosimilaires laisse espérer une baisse de coût de l'ordre de 15 à 30 %.

Nicolas ALBIN demande si les médicaments dont le produit actif est encapsulé sont des biosimilaires et si leur développement est identique.

Alexandre MOREAU répond qu'il s'agit de produits « chimiques » classiques, ce ne sont pas des biosimilaires.

Pierre-Yves HATRON suppose que la motivation des firmes qui développent des produits biosimilaires n'est pas l'innovation thérapeutique mais est purement financière.

Alexandre MOREAU estime que cette motivation est équivalente à celle des firmes qui produisent des médicaments classiques. Certaines firmes développent une branche de biosimilaires, comme l'a fait Novartis en réactivant son ancienne maison mère Sandoz. Le développement peut également être intéressant. Si un produit biologique est associé à un risque d'immunogénicité, le biosimilaire qui s'est développé plus récemment peut montrer sa qualité pharmaceutique. Enfin, l'arrivée des biosimilaires peut apporter une solution aux ruptures de stocks parfois difficiles à gérer.

Cécile DELVAL ajoute que le monde des biosimilaires est en pleine évolution, avec l'arrivée de médicaments destinés à des patients atteints de maladies chroniques ou graves (polyarthrite rhumatoïde, maladie de Crohn, cancers du sein). La mission de l'Agence est de cadrer le bon usage de ces nouveaux médicaments. Les notions d'interchangeabilité, de primo-prescription et de primo-délivrance sont d'autant plus importantes que les malades concernés souffrent de pathologies chroniques pour lesquelles le rapport efficacité/sécurité est étroit. La plupart des biosimilaires est en réserve hospitalière, mais le marché de demain ouvrira peut-être la voie à des prescriptions initiales hospitalières et à des renouvellements de ville. Ce chaînage reliant les différents intervenants (prescripteur, pharmacien et patient) doit être cadré.

Michel BLOUR estime qu'il serait pertinent d'envisager qu'en cas d'échappement avec un produit standard, des essais soient réalisés avec le produit biosimilaire. Il est en effet rarement possible de conserver le même produit et les cliniciens apprécient d'avoir une large palette de produits à leur disposition.

Alexandre MOREAU estime que la notion même d'échappement casse le concept de biosimilarité dans la mesure où l'on considère que le produit n'aurait pas la même activité que le premier traitement, l'équivalence et la similarité n'ayant pas été démontrées. Aucune étude ne sera faite dans le cadre de l'échappement. La glycosylation et l'ensemble du produit doivent être les plus identiques possibles à ceux du produit initial.

Willy ROZENBAUM note que les essais d'équivalence qui sont demandés aux firmes portent sur des patients naïfs et s'étonne que ces essais ne soient pas réalisés chez les patients prétraités. La question de l'interchangeabilité peut se poser, tant dans le cas de patients en échec que dans une considération budgétaire pour un directeur d'hôpital.

Alexandre MOREAU estime qu'un développement est possible chez les patients prétraités, dans la mesure où on peut trouver jusqu'à 7 ou 8 traitements différents pour certains types de cancer. L'ANSM ne peut toutefois pas recommander cette substitution d'une ligne de traitement à une autre.

Nicolas ALBIN considère qu'il n'existe pas de raison de considérer un biosimilaire comme une deuxième ligne, auquel cas il ne s'agit plus d'un biosimilaire. L'arsenal thérapeutique du cancer du sein ne cesse de se muscler. L'Herceptin est validé en première ligne métastatique et il est attendu que la patiente reste sous Herceptin en entretien. Lorsque le cancer évolue, il faut penser « deuxième » ligne et non « biosimilaire ».

Isabelle DEBRIX demande si l'interdiction faite aux pharmaciens de substituer avec un biosimilaire est toujours d'actualité. Par exemple, un médecin peut-il exiger que le produit qu'il prescrit ne soit pas substitué et refuser le biosimilaire ? Les pharmaciens sont-ils tenus de proposer le médicament princeps au prix initial, sachant qu'alors les lois de marchés tombent en lien avec le prix du biosimilaire et du refus de substitution ?

Cécile DELVAL répond que cette réflexion est en cours au sein de l'Agence.

Philippe VELLA précise que la substitution, entendue au sens des médicaments génériques, n'est pas possible à ce jour pour les biosimilaires. La substitution ne peut s'envisager qu'à partir du moment où les médicaments sont inscrits dans le répertoire des génériques. Or les biosimilaires ne sont pas des médicaments génériques. Un projet de répertoire des biosimilaires est lancé.

Isabelle DEBRIX en déduit que le pharmacien doit donc stocker à la fois le princeps et le biosimilaire pour répondre aux demandes des médecins. Si le prix des princeps est aligné, ce n'est pas le cas du biosimilaire, qui est 20 à 30 % moins cher. Dans la mesure où l'interdiction de substitution est objectivée, si l'AP-HP

décide par exemple de prendre un biosimilaire d'un médicament mais qu'un médecin argue de la non substitution, les économies de santé ne seront pas au rendez-vous.

Cécile DELVAL confirme que l'interdiction est valable aujourd'hui. Pour le futur, le principe d'un répertoire des biosimilaires est examiné, d'autant que les pathologies concernées sont de nature différente. La préoccupation est de déterminer comment encadrer l'interchangeabilité. Aujourd'hui, les principes d'utilisation des biosimilaires sont différents de ceux des génériques.

Christophe DUGUET comprend des précédentes discussions qu'aucune étude n'a été réalisée sur la substitution et s'interroge alors sur ce que pourrait apporter ce répertoire.

Cécile DELVAL confirme qu'il est en effet trop tôt de parler de répertoire. Il s'agit bien d'un projet en cours de discussion. La plus grande prudence doit être de mise sur cette notion de répertoire.

Alexandre MOREAU revient sur la notion d'interchangeabilité et de substitution, que l'on doit à Eprex. Si un patient connaît un évènement indésirable alors qu'il était sous Mabthera, puis sous anti CD 20 X et anti CD 20 Y, il est impossible de déterminer quel produit en est la cause. Dans un principe de précaution, il semble plus sûr de ne pas permettre de passer d'un médicament A à un médicament B.

Isabelle DEBRIX demande si le statut de « similaire » existe. Quelques laboratoires déclarent leur produit « similaire » d'une indication dans une indication déjà ancienne.

Alexandre MOREAU estime que le terme « similaire » est employé à tort dans ce cadre. La similarité est un statut européen permettant de protéger certains médicaments dits innovants pour des maladies rares et qui demandent une AMM à un instant t. Pour favoriser l'émergence de tels traitements et soigner les patients atteints de maladies orphelines, une exclusivité est donnée au produit qui empêche tout autre produit de se développer et d'entrer en concurrence avec lui. On parle alors de « similarité », exercice totalement différent de celui de la biosimilarité. Il ajoute que les règles de similarité sont expliquées sur le site de l'EMA.

Albert TRINH-DUC demande à Isabelle Debrix en sa qualité de pharmacienne hospitalière, si les EPO que son établissement achète depuis dix ans sont toujours les mêmes ou s'il tient compte des prix du marché.

Isabelle DEBRIX répond négativement, car les choses ont évolué en 20 ans. Au sein de l'AP-HP, les pharmacies hospitalières se regroupent en groupements d'achats pour passer de meilleurs marchés avec les laboratoires. Si trois EPO sont admises, une pharmacie peut en choisir une seule, deux ou trois. La question précédente portait sur les biosimilaires d'un même produit. Le choix d'un unique biosimilaire pour des raisons financières pourrait mettre les pharmacies en porte-à-faux vis-à-vis des cliniciens. Le choix d'avoir trois EPO relève d'avantage d'un problème de choix de produit dans une même classe au regard du risque de *switch* chez les malades d'un médicament vers un autre.

Albert TRINH-DUC rappelle que lorsque les génériques ont été mis en place, une fourchette de bioéquivalence était requise et resserrée dans le cadre de produits de type hormone ou antibiotique. Il suppose que la marge de bioéquivalence est différente pour chaque biosimilaire et demande qui établit cette fourchette et si elle est validée. Par ailleurs, les essais mis en place ne sont pas réalisés pour chaque indication de la molécule princeps mais lorsqu'une population est considérée comme homogène. Pourquoi ne les avoir autorisés à le faire que sur une seule population ? Dans un essai randomisé contrôlé, les deux groupes peuvent être homogènes, le premier avec le princeps et le second avec le biosimilaire.

Alexandre MOREAU répond tout d'abord que les marges dépendent du produit et de l'indication. Les médicaments génériques ont une marge fixée à 80-125. Pour l'érythropoïétine, une marge de 5 % est autorisée en variation d'hémoglobine. Pour certains anticorps monoclonaux, tout dépend de la pathologie et des marges de 80-125 peuvent être appliquées. En ce qui concerne la population homogène, si l'on administre un médicament anticancéreux en première ligne de traitement métastatique et que le patient survit mais rechute, une deuxième ligne de traitement est donnée, puis une troisième et une quatrième ligne. Si le patient décède au bout de la quatrième ligne de traitement, le critère d'évaluation pour la comparaison du biosimilaire et du produit de référence était la survie globale en première ligne, mais cette première ligne est « polluée » par les suivantes, car il est difficile de déterminer quelle ligne est responsable de la survie. Un groupe de travail de l'EMA réfléchit à la mise en place de ces marges d'efficacité permettant de comparer les produits. Souvent, les firmes demandent à être aidées dans leur développement et souhaitent obtenir un avis scientifique. Un groupe d'experts se prononce alors et interagit avec le groupe biosimilaires et la Commission en charge de ces produits au niveau européen pour valider ces réponses.

L'accompagnement est donc global et évite les mauvaises surprises à l'arrivée du produit. Ce dispositif permet d'éviter les pertes de chance pour les patients, avec un développement le plus optimal possible.

Willy ROZENBAUM demande si l'EPO d'aujourd'hui est la même que celle datant d'il y a vingt ans et suppose que les firmes ne font pas d'essai de bio-supériorité.

Alexandre MOREAU confirme que l'EPO a évolué. Il ne fait par exemple pas intervenir les mêmes stabilisateurs. Il donne l'exemple d'une EPO qui s'est avérée être un *biobetter*, c'est-à-dire plus actif que le produit de référence. Dans ce cas, l'ANSM a orienté réglementairement la firme vers une demande d'autorisation européenne en *stand-alone*, ce qui a nécessité un développement complet du produit.

Willy ROZENBAUM estime qu'il est important d'avoir fait cette mise au point. Les études ne lèveront pas toutes les marges d'incertitude. La réponse se trouve dans la mise en place d'un système de vigilance.

II. Retour d'informations des dossiers examinés par le CHMP lors de sa réunion de septembre 2013

Pierre DEMOLIS présente les trois produits les plus marquants qui ont obtenu un avis favorable au cours du CHMP de septembre et qui devraient obtenir un avis favorable de la Commission européenne dans un délai de deux à trois mois.

Kadcyla (trastuzumab emtansine)

Roche a déposé un dossier pour Kadcyla (trastuzumab emtansine) pour compléter sa gamme d'anti HER 2, développé dans le cancer du sein métastatique en première ligne puis dans le cancer du sein adjuvant et dans le cancer de l'estomac. Roche a décidé de perfectionner son anticorps monoclonal, en le couplant avec une molécule cytotoxique. Il s'agit de trastuzumab couplé à une molécule cytotoxique. En plus de l'activité anti HER 2, le cytotoxique est piloté par l'anti HER 2 pour délivrer l'activité cytotoxique dans les cellules présentant un récepteur HER 2 à des doses assez élevées avec une exposition périphérique relativement faible.

Des essais ont été menés chez des patientes en situation métastatique de cancer du sein, précédemment traitées par de l'Herceptin, soit en situation adjuvante, soit en situation métastatique et qui étaient réfractaires à l'Herceptin. Redonner de l'Herceptin à des patientes atteintes d'un cancer du sein HER2+ qui ne répondent pas à ce traitement ne semble pas pertinent. On peut en revanche leur proposer le traitement avec Kadcyla, d'autant plus si elles ont déjà reçu du trastuzumab voici un certain temps. Le CHMP a dû juger des études où Kadcyla était comparé à une autre molécule anti HER 2 sans anticorps monoclonal (Lapatinib ou Tyverb) et y était supérieur. Le CHMP a eu du mal à se prononcer dans la mesure où l'essai a été mené dans ce qui paraissait être des indications de Tyverb à l'époque et qui n'en sont plus aujourd'hui, ce médicament s'étant révélé à terme moins efficace que l'Herceptin. De ce fait, les essais thérapeutiques ont inclus des patientes qui n'auraient pas toutes dû être traitées par le Tyverb, compte tenu de l'AMM actuelle. Au final, Kadcyla est indiqué en monothérapie chez des patientes adultes atteintes d'un cancer du sein HER2 positif, non résécable, localement avancé ou métastatique et qui ont reçu auparavant du trastuzumab et un taxane en combinaison ou séparément. Les patientes doivent : soit avoir reçu leur traitement précédent en situation avancée ou métastatique, soit avoir récidivé pendant ou dans les six mois suivant un traitement adjuvant.

Nicolas ALBIN considère que l'indication cible clairement l'indication métastatique en deuxième ligne mais ne concerne pas un patient qui a reçu de l'Herceptin en situation adjuvante.

Pierre DEMOLIS confirme que c'est pour cette raison que la récurrence survient rapidement après la tentative de traitement adjuvant.

Xofigo (radium-223)

Xofigo a été soumis pour avis scientifique au CHMP, afin d'améliorer la survie dans le cancer de la prostate hormono-résistant et présentant des métastases osseuses. Le CHMP a estimé que ces indications étaient ambitieuses et a demandé au laboratoire de lui présenter des courbes en survie sans progression. Le laboratoire a souhaité conserver la survie globale comme critère principal de jugement et a examiné le temps libre d'évènements osseux symptomatiques mais pas la survie sans progression. Leur essai contre placebo s'est déroulé correctement et fait ressortir un effet statistiquement significatif sur la survie globale. La communication sera donc probablement axée sur le fait que ce médicament « *augmente la survie dans le cancer de la prostate* ». Toutefois, l'examen détaillé des résultats montre que la différence en termes de survie peut s'expliquer au moins en partie par le fait que les groupes n'étaient pas tout à fait semblables. Le

groupe placebo présentait des atteintes un peu plus sévères, la mortalité constatée n'était ainsi pas forcément liée au cancer. Le bénéfice en survie n'est donc pas expliqué en totalité par le fait que les patients soient traités par Xofigo. Le CHMP a néanmoins donné une opinion positive en raison du retard de plusieurs mois constaté sur les événements squelettiques symptomatiques, qui est pourtant un critère secondaire de jugement. Xofigo recevra donc son AMM lorsque la Commission aura donné son avis et que les précautions entourant un produit radio-pharmaceutique seront satisfaites. L'ANSM veillera à ce que les documents de communication sur ce médicament fassent état de façon éclairante des résultats en survie pour le prescripteur.

Vitekta (elvitegravir)

Vitekta (85 ou 150 mg) est indiqué en association avec d'autres agents dans le traitement de l'infection au VIH chez l'adulte, développé par le laboratoire Gilead. Il peut être combiné avec des inhibiteurs de l'intégrase. Sur des durées de 96 semaines, il s'est montré non inférieur au raltegravir, avec légèrement davantage de succès en matière de charges virales (48 vs 45) et avec une tolérance identique. Cela fait un médicament supplémentaire dans l'arsenal thérapeutique.

Yervoy (ipilimumab)

Parmi les autres dossiers examinés en CHMP, Pierre Demolis cite également celui du Yervoy, immunothérapie dans le mélanome. Yervoy avait obtenu une AMM conditionnelle en deuxième ligne après chimiothérapie car le laboratoire réalisait des développements en première ligne et que les résultats de l'essai étaient difficiles à analyser. Les essais en première ligne ont été largement positifs par rapport à la dacarbazine. Même si le traitement du mélanome en première ligne reste complexe, l'extension d'indication a été accordée.

Nicolas ALBIN estime que le Yervoy sera le seul à avoir l'AMM en première ligne pendant un certain temps, ce qui posera un problème médico-économique majeur.

III. Dossiers thématiques

Demandes d'autorisation temporaire d'utilisation de cohorte (ATU)

1. Vimizim (elosulfase alfa)

Nathalie DUMARCET présente une ATU de cohorte dans le traitement de patients atteints de mucopolysaccharidose de type IV A (maladie de Morquio). La pathologie est marquée par une surcharge lysosomale, liée à une carence en N-acétylgalactosamine 6-sulfatase qui entraîne une accumulation du kératane sulfate (KS) dans les tissus. Elle se manifeste par des dysplasies squelettiques progressives, une limitation de la mobilité, des atteintes respiratoires, cardiaques, de l'audition et de la vision. Il s'agit d'une maladie génétique rare (0,06 cas pour 10000 dans l'Union européenne) sans traitement disponible autre que chirurgical et symptomatique.

Vimizim ne possède aucune AMM dans aucun pays et a obtenu le statut de médicament orphelin en 2009 au niveau européen. Une AMM centralisée a été déposée en avril 2013 et est en cours d'évaluation. Vimizim peut être obtenu de manière exceptionnelle aux USA et une ATU nominative a été délivrée en septembre en France chez un enfant de 14 mois.

Plusieurs études cliniques sont achevées ou en cours. La principale étude de phase 3 est une étude internationale incluant 177 patients âgés de plus de 5 ans. Une étude d'extension permet de traiter les patients inclus dans les études comparatives.

L'étude pivot incluant 177 patients (moyenne d'âge de 13 ans) est multicentrique double aveugle vs placebo, avec deux bras de patients traités par Vimizim soit à 2 mg/kg/semaine, soit à 2 mg/kg une semaine sur deux et un bras placebo. La durée du traitement est de 6 mois. Le critère primaire est le test de marche de 6 minutes (6 MWT) à S24 et d'autres critères secondaires sont évalués, comme le test de montée d'escalier de 3 minutes ainsi que le dosage de KS urinaire.

Dans l'une des études, au test de marche de 6 minutes (6 MWT), les patients traités marchaient 204 m et ont amélioré en 6 mois leur distance de 36 m. Le groupe placebo est quant à lui passé de 212 à 225 m (+ 13,5 m). On note ainsi une différence significative de 23 m entre les deux groupes. On ne trouve pas de différence statistiquement significative sur l'épreuve des marches gravies en trois minutes. On trouve une différence statistiquement significative sur l'excrétion urinaire de KS, le groupe traité en excrétaant moins de KS que le groupe placebo, ce qui pourrait refléter une moindre accumulation du métabolite. Les patients du groupe traité à 2 mg/kg une fois par semaine améliorent leurs résultats sur le test de la marche, contrairement à ceux traités une fois toutes les deux semaines.

Concernant la tolérance, 235 patients ont été traités au total dans 6 études. Aucun décès n'a été rapporté. Deux patients ont dû arrêter leur traitement pour un événement indésirable grave lié à une réaction à la perfusion. En dehors de ces deux patients, ces réactions sont légères à modérées et diminuent avec le temps. Les autres événements les plus fréquents sont : céphalées, nausées, vomissements, pyrexie, frissons, douleur abdominale.

Les conditions de traitement et surveillance proposées pour l'ATU de cohorte sont une posologie de 2 mg/kg/semaine (associées à une prise d'antihistaminique 20 à 30 minutes avant la perfusion). Ces perfusions seront réservées à l'usage hospitalier. Il est demandé que la firme dépose un rapport de synthèse à l'ANSM tous les trois mois et qu'une surveillance particulière soit apportée sur les réactions à la perfusion avec un matériel d'urgence disponible en cas de choc.

Compte tenu des éléments présentés, la Commission est-elle favorable à l'utilisation de Vimizim dans le cadre d'une ATU de cohorte dans le traitement des patients atteints de mucopolysaccharidose de type IV A (syndrome de Morquio A) ?

Albert TRINH-DUC demande si l'ANSM a considéré que le critère clinique (distance parcourue) était vraiment pertinent, car les patients subissent une perfusion de 4 heures par semaine pour gagner une vingtaine de mètres de marche. Il s'interroge sur l'avis des associations de patients.

Michel BLOUR assure que parcourir 20 mètres supplémentaires est important. Ils peuvent permettre d'aller uriner seul et de gagner une certaine liberté. Il revient sur la méthodologie utilisée et considère qu'il ne faut pas mélanger des patients de 2 ans avec des patients de 50 ans ; de même il ne voit pas l'intérêt d'une étude contre placebo dans les maladies orphelines. Les rapporteur et co-rapporteur ont pointé cette anomalie. La question est de savoir si l'on constate une amélioration de la qualité de vie pour le patient. Chaque patient est différent, la maladie ne s'exprime pas de la même manière d'un patient à l'autre. Par ailleurs, il convient d'insister sur la mise en place d'un registre. Dans ce type de maladie, les résultats sont généralement meilleurs si le traitement commence dès le plus jeune âge.

Nathalie DUMARCET explique que c'est la raison pour laquelle une ATU nominative a été accordée à l'enfant de 14 mois. Elle précise que la moyenne d'âge des patients traités dans l'essai s'élève à 13 ans. Elle rappelle que la question posée à la Commission ne concerne pas l'AMM. Dans l'attente de l'avis final européen, peut-on prendre la décision en France d'accorder une ATU de cohorte qui permet de rassembler la quarantaine de patients concernés dans un même protocole ?

Claire GUY suppose que d'autres ATU nominatives peuvent être accordées dans l'attente de l'AMM et d'autres études.

Un évaluateur de l'ANSM ajoute qu'un des avantages de l'ATU de cohorte est d'obtenir un recueil organisé des informations et une remontée d'informations vers l'ANSM et les prescripteurs, ce qui permet d'avoir plus de données sur l'évolution et les effets indésirables du produit.

Willy ROZENBAUM considère que les 20 m supplémentaires apportent de l'autonomie aux malades. Il s'enquiert de l'avis des associations de patients.

Christophe DUGUET partage la remarque relative à l'amélioration de la qualité de vie. Les patients sauront rapidement si l'équilibre qualité de vie / traitement est bénéfique. Par ailleurs, les effets à long terme ne sont pas encore connus. Enfin, le fait de pouvoir donner un accès aux patients avec un suivi est intéressant. Il se déclare favorable à une ATU de cohorte et s'interroge également sur la lisibilité du système pour les patients si l'Agence considérait que l'ATU nominative est possible, mais pas l'ATU de cohorte.

Hélène POLLARD se dit favorable à l'ATU de cohorte qui permettra une traçabilité et un suivi à plus long terme de ces patients et apportera des informations complémentaires pour l'obtention d'une AMM.

Michel BLOUR rappelle que l'ATU de cohorte ne permet pas de réaliser un suivi à long terme. Il est impératif de proposer à la firme de créer un registre.

L'évaluateur de l'ANSM ajoute que l'ATU de cohorte permet d'avoir un début de suivi (qui sera traité, où, quand et comment), qui pourra être reporté dans le futur registre.

Michel BOUR estime qu'il est nécessaire d'orienter les patients et d'aller vers un centre de référence pour travailler sur la qualité de vie. Il demande si l'âge des patients concernés par l'ATU est limité (moins de 5 ans, 10 ans, 18 ans). Les essais cliniques ne distinguent pas de sous-groupes par tranche d'âge. Il indique que le centre de référence qui fera les prescriptions donnera son avis.

L'évaluateur de l'ANSM précise que dans les études, l'aîné des patients était âgé de 49 ans. Le centre de référence pourra donner son avis mais ne fera pas exclusivement les prescriptions. Il doute que le centre de référence puisse limiter l'accès à ce traitement dans le cadre d'une ATU ou de l'AMM. Il ne sait pas sur quels critères se baser pour placer une limite d'âge à l'accès au traitement dans le cadre de l'ATU de cohorte.

Willy ROZENBAUM rappelle que l'espérance de vie dépasse rarement 40 ans et souligne le manque de données.

Albert TRINH-DUC note que l'étude d'extension a démarré à partir de 24 semaines. Comment explique-t-on que l'effectif a diminué de moitié entre la 36^{ème} et la 48^{ème} semaine ?

Nathalie DUMARCET explique que les autres patients n'ont pas encore atteint la 48^e semaine.

Michel BOUR signale que ce type de produit fait apparaître la formation d'anticorps neutralisants, qui ne posent pas de problème selon l'industriel. Traiter des patients présentant ces anticorps neutralisants avant de recevoir l'AMM pourrait être une perte de chance.

Nathalie DUMARCET indique qu'à ce jour, il n'y a pas de différence d'efficacité globalement entre les patients qui ont ces anticorps et ceux qui n'en ont pas.

Albert TRINH-DUC s'étonne qu'une seule demande d'ATU nominative ait été déposée.

L'évaluateur de l'ANSM répond que le nombre de patients en France est limité. Il s'agit d'un très jeune enfant récemment diagnostiqué et qui peut bénéficier pleinement de ce traitement. Les médecins qui le suivent ont considéré qu'il y aurait une perte de chance à retarder sa mise sous traitement. Il semble qu'il y ait une file active de patients plus âgés, les prescripteurs attendent la mise en place de l'ATU de cohorte et du protocole de manière à ce que le suivi démarre avec le traitement.

Martine TEBACHER ALT demande si l'ATU de cohorte a déjà été discutée dans d'autres pays européens.

L'évaluateur de l'ANSM rappelle que l'ATU de cohorte est un processus français. Ce produit n'a visiblement pas été mis à disposition en Allemagne. Au moment du dépôt en juin, le seul accès précoce était aux USA (mis en place en juin).

Albert TRINH-DUC s'étonne que les médecins de l'enfant estiment qu'il existe un risque de perte de chance à ne pas donner ce traitement, compte tenu de l'absence d'amélioration sur le périmètre de marche, le manque d'informations sur l'évolution de la maladie et sur les effets.

L'évaluateur de l'ANSM précise que cette demande d'ATU nominative émane d'un centre reconnu dans la prise en charge des mucopolysaccharidoses. Pour ces pathologies, plus le traitement est réalisé tôt, plus les chances de retarder l'évolution de la pathologie sont grandes. Un essai clinique est en cours chez les enfants de moins de 5 ans (étude 007).

Pierre-Yves HATRON fait une analogie avec l'hypertension artérielle pulmonaire, pour laquelle les médicaments possèdent une AMM depuis 10 ans sur le seul critère du périmètre de marche. Le critère de survie apparaît seulement maintenant parce qu'il y a 10 ans de recul. Il est ainsi illusoire d'avoir un paramètre de survie pour un médicament qui arrive sur le marché.

Michel BOUR rappelle que dans l'essai clinique, l'âge des patients inclus débutait à 5 ans. L'intérêt est de traiter les enfants le plus tôt possible, mais il n'existe pas de données chez les enfants de moins de 5 ans. L'ATU nominative a ainsi été accordée « à l'aveugle ».

Willy ROZENBAUM propose de passer au vote et demande si la formulation de la question telle qu'elle a été exprimée convient aux membres de la Commission. Les remarques formulées sur la limitation d'âge et sur le suivi de l'ATU par un registre peuvent-elles être intégrées ?

Nathalie DUMARCET rappelle qu'il existe par définition un registre des données dans une cohorte.

Michel BIOUS suggère de dire que cette ATU de cohorte est conditionnée par des données de sécurité chez l'enfant dans l'étude 007.

L'évaluateur de l'ANSM suppose que les résultats de l'étude 007 arriveront postérieurement à l'AMM, l'ATU de cohorte aura donc été arrêtée. En cas de problème, il est prévu qu'une ATU de cohorte puisse être arrêtée à tout moment. Elle précise que la mise en place de la cohorte ne rend pas caduque l'ATU nominative.

Willy ROZENBAUM estime qu'il est plus sûr d'obtenir des données sur ce qui se passe chez l'enfant de moins de cinq ans dans une ATU de cohorte que dans une ATU nominative, moins contrainte.

Albert TRINH-DUC ne veut pas être incité à accorder une ATU de cohorte pour des enfants de moins de 5 ans alors qu'il n'existe aucune donnée. Si un problème se pose un jour, on demandera à la Commission sur quelles données elle a basé son vote.

L'évaluateur de l'ANSM indique qu'il est tout à fait possible de dire que l'on ne dispose pas de données chez l'enfant de moins de cinq ans et qu'il est de ce fait impossible de mettre le produit à disposition chez ces enfants.

Cécile DELVAL considère que ce positionnement rendrait alors difficile l'attribution de nouvelles ATU nominatives chez d'autres très jeunes enfants.

L'évaluateur de l'ANSM ajoute qu'elles seraient en effet refusées.

Willy ROZENBAUM reconnaît que les arguments sont contradictoires.

Pierre-Yves HATRON invite à réfléchir où se trouve la perte de chance : ne pas avoir le traitement précocement ou développer un effet secondaire ?

Hélène POLLARD note que l'essai 006 a démarré en 2012 chez des enfants de moins de 5 ans mais n'a enregistré que deux inclusions.

Un évaluateur de l'ANSM précise que 15 patients étaient concernés par l'étude, dont l'inclusion est close. Les données ne sont pas encore disponibles.

Christophe DUGUET rappelle que, vu la prévalence de la maladie, la Commission discute du potentiel de traitement dans l'actuelle cohorte d'ici l'obtention de l'AMM d'une poignée de patients de moins de 5 ans. Compte tenu du potentiel qui apparaît avec ce traitement, il est d'avis de ne pas mettre de condition d'âge et de réserver cette prescription à un centre de référence, qui permet un suivi centralisé le plus pointu possible.

Pierre-Yves HATRON assure qu'il n'est pas possible de réserver une prescription à un centre de référence. En revanche, les centres de référence sont épaulés par des centres de compétence répartis sur tout le territoire, qui leur réfèrent et prescrivent avec son accord.

L'évaluateur de l'ANSM confirme que les prescriptions réservées aux centres de référence n'existent pas. Cette obligation peut s'appliquer à la prise en charge. Comme ceci a déjà été décidé pour d'autres mucopolysaccharidoses, l'ANSM peut faire en sorte que le patient ne puisse avoir accès au traitement qu'après avis écrit du centre de référence.

Willy ROZENBAUM propose d'ajouter cette précision à l'avis et met ce dernier au vote : *Compte tenu des éléments présentés, la Commission Initiale est-elle favorable à l'utilisation de Vimizim dans le cadre d'une ATU de cohorte dans le traitement des patients atteints de mucopolysaccharidose de type IV A (syndrome de Morquio A) après accord écrit d'un centre de référence.*

La Commission émet un avis favorable, par 10 voix pour et 2 abstentions :

Pour : Nicolas ALBIN, Gwenaëlle ALLAIN-VEYRAC, Michel BIOUS, Isabelle DEBRIX, Christophe DUGUET, Claire GUY, Pierre-Yves HATRON, Hélène POLLARD, Martine TEBACHER ALT, Willy ROZENBAUM.

Abstentions : Albert TRINH-DUC et Jean-Benoît CHENIQUE

2. Mylotarg (gemtuzumab ozogamicin)

Pierre DEMOLIS rappelle que le Mylotarg est un anticorps monoclonal anti-CD 33 couplé à un antibiotique cytotoxique (calichéamicine). Il a bénéficié d'une désignation de médicament orphelin et s'est vu tantôt refuser tantôt accorder son AMM dans les différents pays, puis le laboratoire a retiré sa demande d'AMM en 2010 aux USA. Son indication initiale était le traitement des leucémies aiguës myéloïdes avec CD 33 positifs, en première rechute, chez des patients âgés de plus de 60 ans, qui ne sont pas considérés comme candidats à d'autres chimiothérapies cytotoxiques. Le fractionnement des doses était plus agressif que celui proposé aujourd'hui. La FDA et l'agence japonaise lui avait accordé une AMM conditionnelle, qui a été suspendue après les résultats d'essais cliniques qui s'étaient révélés décevants tant sur le plan de l'efficacité que de la tolérance. Dans ce contexte, le Mylotarg était associé à des thrombopénies qui limitaient son usage, à des pancytopenies et à des maladies veino-occlusives et à une efficacité assez médiocre. Le CHMP a confirmé son avis négatif en 2008 après un appel du laboratoire. En France, les patients ont pu avoir accès au Mylotarg au travers d'ATU nominatives données sous la forme d'un schéma fractionné beaucoup mieux toléré. N'étant pas dans le cadre d'une ATU de cohorte, il était difficile de se faire une idée de l'amélioration de la tolérance et de l'efficacité. Un essai clinique a permis de mener ce travail. L'ATU de cohorte demandée aujourd'hui s'assortit d'un engagement du laboratoire de déposer une demande d'AMM centralisée qui sera soumise en 2015 au plus tard, avec une indication différente : le traitement concerne des patients plus jeunes, âgés de 50 à 70 ans, atteints de leucémies aiguës myéloïdes *de novo*, en association avec la daunorubicine et la cytarabine et avec une posologie moins intense et plus fractionnée.

Cette nouvelle indication se base sur une étude française randomisée multicentrique de phase 3 (MyloFrance), menée sur 278 patients présentant des fonctions rénales trop dégradées ou des anomalies du bilan hépatique. MyloFrance a plus particulièrement examiné la sécurité du produit et notamment la maladie veino-occlusive. Le critère principal de jugement était *l'event-free-survival*. Sur une période de deux ans, on relève deux fois moins d'événements chez les patients sous Mylotarg que chez les patients du groupe contrôle (17 % vs 40 %). En termes de survie globale, les données ne sont pas totalement analysables mais la tendance est très positive, à la limite de la significativité statistique : la probabilité de survie à deux ans est nettement supérieure pour le groupe Mylotarg (53 %) par rapport au groupe contrôle (42 %). Le médicament fonctionne clairement chez les patients à bas risque ou à risque intermédiaire du point de vue de la cytogénétique. La différence est peu marquée chez les patients à risque plus sévère.

Consulté sur ce dossier, le Groupe de travail Oncologie Hématologie (GTOH) a considéré que l'amélioration de la survie sans événement et de la survie sans rechute étaient des éléments suffisants pour considérer que le bénéfice était cliniquement significatif pour le patient. Il considère qu'il existe une forte présomption d'efficacité du Mylotarg, même si l'effet favorable peut être discuté chez certaines catégories de patients. Le GTOH propose donc que les patients ayant une cytogénétique favorable ou intermédiaire ou ne présentant pas de troubles hépatiques ou plaquettaires soient concernés par l'indication de cette ATU de cohorte.

En résumé, il s'agit d'un médicament connu sur lequel l'ANSM avait une opinion mitigée car proposé dans une indication différente de celle proposée aujourd'hui (ligne ultérieure, patients de plus mauvais pronostics, plus âgés et avec des doses plus intenses, tolérance médiocre et efficacité peu visible). L'étude MyloFrance a été menée dans une autre ligne de traitement, plus précoce, chez des patients éventuellement plus jeunes, moins exposés aux effets indésirables et avec un bénéfice net. Il est difficile de présenter des comparaisons inter-études de tolérance.

Concernant la tolérance du Mylotarg donné à cette population, selon la posologie proposée et dans cette indication, les thrombopénies apparaissent deux fois moins nombreuses. Trois cas de maladies veino-occlusives ont été rapportés dans le groupe traité par Mylotarg dont deux ont entraîné un décès, sur un effectif total de 130 patients. Quelques soucis de qualité pharmaceutique ont été rencontrés, aussi le laboratoire s'engage-t-il, dans le cadre de l'ATU de cohorte, à faire fabriquer le Mylotarg dans un site alternatif non concerné par ces problèmes de qualité pharmaceutique.

Compte tenu des éléments présentés, la Commission est-elle favorable au choix des critères retenus par le GTOH en vue d'accepter cette ATU de cohorte ?

Michel BLOUR précise que l'on parle aujourd'hui davantage de SOS (syndrome d'obstruction des sinusoides) que de VOD (maladie veino-occlusive) phénomène connu avec les anti-cancéreux. Les critères de diagnostics positifs du SOS ou de la VOD varient considérablement d'une étude à l'autre, ce qui complexifie les comparaisons entre études. Par ailleurs, lorsque le SOS évolue vers un décès, on ne sait pas si ce dernier est dû à la maladie hépatique ou la pathologie associée. Le Mylotarg est un produit

hépatotoxique qui se manifeste par une atteinte des sinusoides. Compte tenu du risque, les fréquences maximales observées atteignent 25 %. Cette fréquence est dose dépendante et varie également en fonction du schéma d'administration. D'autres facteurs peuvent intervenir : les antécédents hépatiques, la prise antérieure de certains médicaments anticancéreux et l'existence d'une greffe de moelle antérieure. L'intérêt de l'étude est qu'il s'agit de patients *a priori* naïfs, ce qui réduit les risques. La question posée est celle du rapport bénéfice/risque : peut-on prendre le risque de thrombopénie ou de maladie veino-occlusive sachant que l'évolution est défavorable dans 40 à 50 % des cas ?

Pierre DEMOLIS indique que les problèmes soulevés par Michel Biour se sont également posés sur le dossier du défibrotide, examiné récemment par le CHMP. Le défibrotide est prescrit comme traitement curatif ou préventif des maladies veino-occlusives (VOD). Comment réaliser le diagnostic et dire que le décès est relié ou non à une VOD ? Il a semblé au CHMP que les critères appliqués pour réaliser le diagnostic et suivre l'évolution n'étaient pas acceptables dans tous les cas et que les résultats apportés par le défibrotide étaient sensibles à la présentation des critères. Le CHMP avait pour cela donné un avis négatif. Il ajoute que le risque de VOD peut être majoré chez des patients antérieurement soumis à des traitements cytotoxiques ou à des radiothérapies ou qui ont eu des hépatites.

Martine TEBACHER ALT précise que les américains ont récemment publié un récapitulatif des maladies veino-occlusives recensées sur leur territoire, dans lequel l'incidence paraît plus faible que celle attendue. Il serait intéressant d'avoir un état des lieux complet du laboratoire au niveau international. Elle note que la greffe de cellules souches, risque de maladie veino-occlusive, fait partie du traitement des lymphomes. Or les patients, qui sont *de novo*, risquent d'en avoir. Enfin, si elle reconnaît la tendance non significative de bénéfice dans l'étude Mylofrance, elle se dit gênée par la restriction inhabituelle à un sous-groupe de patients.

Pierre DEMOLIS rappelle que l'ATU de cohorte est donnée sur des éléments préliminaires. La question posée à la Commission est d'indiquer où elle présume que le bénéfice/risque est favorable. L'ANSM aura une meilleure visibilité lorsqu'elle aura à examiner le dossier d'AMM et sera amenée à poser des questions dans un mécanisme contradictoire sur plus d'un an. Lorsqu'on regarde le forest plot, chez les patients avec une cytogénétique péjorative par exemple, la présomption ne paraît pas très nette, c'est pour cette raison qu'il est proposé de limiter l'indication. De même, on peut décider de limiter l'indication de l'ATU de cohorte aux patients qui n'ont pas d'antécédents de maladies hépatiques chroniques ou qui n'ont pas déjà reçu de traitement hépatotoxique et notamment des chimiothérapies anticancéreuses, car la présomption de rapport bénéfice/risque favorable n'est pas suffisante dans cette population. Pour le moment, l'ANSM essaie de proposer un recueil systématique des données chez ces patients dans la population qui semble avoir la meilleure présomption d'un rapport bénéfice/risque positif. L'ATU de cohorte donne la possibilité de recenser les événements indésirables comme les VOD. Au cours de l'instruction du dossier d'AMM au niveau européen, il veillera à ce que le suivi soit international sur l'ensemble de ces facteurs. Si ce médicament doit obtenir l'AMM, il faudra peut-être ne pas le considérer comme un facteur de risque de problèmes directs mais comme constituant un antécédent déclenchant de facteur de risque dans le cadre d'une thérapie ultérieure. Il conviendra alors de demander au laboratoire de prendre la responsabilité de surveiller ce qu'il advient des patients traités par Mylotarg et en rechute.

Claire GUY s'enquiert de l'incidence et des délais d'apparition des maladies veino-occlusives et demande si l'ATU de cohorte recensera ces cas.

Michel BIOUS estime qu'il existe un biais, avec deux décès sur trois cas. L'article ne précise pas les critères examinés. Le pic d'incidence est de 25 % et le délai d'apparition est de deux jours à 4 mois.

Pierre DEMOLIS confirme que l'ATU de cohorte donnera connaissance des cas français, ils doivent toutefois être correctement documentés.

Martine TEBACHER ALT note que l'hépatotoxicité est assez importante et que d'un point de vue cinétique, il y a un grand nombre de métabolites, dont un très cytotoxique (via une réaction de Bergmann) et qui s'internalise avec la formation d'un dérivé diradicalaire du benzène. Elle souhaite des explications de la part du laboratoire sur ce dérivé diradicalaire du benzène,

Après avoir entendu les pharmaco-vigilants, Willy ROZENBAUM invite les cliniciens à s'exprimer.

Nicolas ALBIN souligne les avantages cliniques rapportés, en *event-free-survival* et en survie globale. Concernant les effets secondaires et notamment l'hématotoxicité, il rappelle qu'il s'agit de patients avant tout hémato-incompétents. Il doute alors du caractère déterminant du critère de la toxicité hématologique dans l'analyse du dossier. Les VOD sont fréquentes en dehors de ce médicament et il lui paraîtrait gênant de se

priver de ce médicament en raison d'un effet secondaire qui existe en dehors du produit. Il cite l'exemple de l'oxaliplatine, qui est un médicament majeur dans un désert thérapeutique pour le traitement du cancer du colon et qu'il n'a vu que très rarement provoquer une VOD.

Willy ROZENBAUM considère que sur des critères solides de survie globale, le bénéfice de ce médicament semble bien établi, sachant que cette unique étude a été publiée dans le *Lancet*. La Commission peut éventuellement être rassurée sur le fait que ces VOD ne peuvent pas grever le pronostic, au-delà de la période d'étude, et suggère que des précisions soient apportées sur les bonnes indications, tout en reconnaissant que cela n'est peut-être pas possible dans le cadre d'une ATU de cohorte.

Nicolas ALBIN rappelle qu'en hématologie la prise en charge de ces patients est restreinte à des centres universitaires régionaux. La réflexion sur l'indication et la prise en charge du traitement est sérieuse et sécurisante, dans un monde hématologique très fédéré, qui fait de la recherche clinique avec des essais communs. Ces éléments lui paraissent rassurants pour accorder une ATU de cohorte.

Isabelle DEBRIX demande si les patients de l'étude ont reçu du défibrotide en préventif ou en curatif. Que fait-on en pratique sur les VOD ? La tendance consiste à utiliser systématiquement du défibrotide avec un médicament qui peut provoquer ces fibroses. Lorsque le défibrotide aura reçu son AMM, son utilisation dans ce cas sera hors AMM.

Willy ROZENBAUM doute que les patients aient reçu du défibrotide, l'étude ayant commencé en 2009.

Pierre DEMOLIS répond qu'il s'agit actuellement d'études nominatives. Lorsque l'AMM tombera, il ne sera plus envisageable d'accorder des ATU et il s'agira alors d'usage hors AMM.

Martine TEBACHER ALT cite également la forte hématotoxicité relevée. La cinétique du dossier révèle de nombreux métabolites, dont le dérivé diradiculaire benzène qui est très cytotoxique et s'internalise. Elle souhaiterait que le laboratoire apporte des précisions quant à ces multiples métabolites, qui pourraient expliquer la VOD et la cytotoxicité.

Pierre DEMOLIS considère que cette question importante trouvera sa place lors de la demande d'AMM plutôt que lors de la demande d'ATU de cohorte.

Willy ROZENBAUM invite les membres de la Commission à apporter d'éventuelles modifications à la formulation de la question qui leur est posée.

Michel BIOUS se déclare gêné par le libellé « *troubles biologiques hépatiques ou plaquettaires* » dans la mesure où les atteintes plaquettaires sont systématiques.

Pierre DEMOLIS rappelle qu'il s'agit des critères de non inclusion de l'essai.

Nicolas ALBIN confirme qu'il est nécessaire d'enlever le terme « *plaquettaires* », qui serait un frein dans l'essai.

Michel BIOUS propose que les transaminases soient à moins de 2N et la bilirubinémie à 1,5N. Il rappelle que l'incidence est plus élevée chez les patients ayant une atteinte hépatique préexistante. L'objectif est de prendre le moins de risque possible. Lorsque la VOD survient, le risque de décès n'est pas négligeable.

Pierre DEMOLIS estime qu'il existe néanmoins un bénéfice avec ce traitement, avec les critères d'inclusion de l'essai qui sont 2,5 fois la normale pour SGOT ou SGPT et 2 fois la normale pour la bilirubine totale. Lorsque ces critères sont dépassés, les patients sont exclus.

Michel BIOUS précise qu'un autre critère important est la prise de poids associée.

Willy ROZENBAUM demande quel traitement est proposé si ce produit n'est pas donné en première intention.

Nicolas ALBIN répond qu'une bithérapie est proposée, qui entraîne également des VOD.

Willy ROZENBAUM résume en disant qu'il s'agit d'une situation présentant un sur-risque éventuel car dans l'essai, on ne trouve pas de différence statistiquement significative entre les deux bras.

Nicolas ALBIN estime que si l'ATU de cohorte n'est pas accordée, cela revient à priver les patients d'un médicament potentiellement intéressant. La possibilité doit être laissée aux praticiens de l'utiliser, dans un environnement hyper-sécurisé.

Cécile DELVAL se dit favorable au fait de rester collé à la population étudiée.

Albert TRINH-DUC partage cette position.

Michel BIOUR rappelle qu'il est nécessaire de réaliser deux mesures du bilan biologique avant d'initier le traitement.

Nicolas ALBIN assure que le bilan hépatique de ces malades est hautement surveillé. Le traitement de la leucémie aiguë peut être un traitement d'urgence.

Willy ROZENBAUM considère qu'il est compliqué de faire entrer la notion de traitement d'urgence dans le cadre de l'ATU de cohorte.

Un évaluateur de l'ANSM assure qu'il est possible de s'organiser avec le laboratoire afin que les pharmacies potentiellement concernées disposent d'un stock de Mylotarg ou que le laboratoire réponde en temps réel à une demande, avec un téléphone joignable 24h/24h.

Nicolas ALBIN rappelle que la leucémie peut exiger un traitement d'urgence.

Willy ROZENBAUM note la proposition d'ajouter la nécessité de procéder à deux examens successifs dans les critères du protocole. Il considère que ces patients subissent déjà obligatoirement deux prélèvements. Il est préférable de mettre l'accent sur l'alerte mais pas nécessairement d'alourdir les critères d'inclusion.

Pierre-Yves HATRON estime qu'il convient de reprendre les critères de l'étude. Dans la vraie vie, la prise en charge de ces patients relève de l'urgence.

Pierre DEMOLIS redonne lecture de l'indication proposée, qui associe la demande du laboratoire et la recommandation du GTOH : « *traitement de patients de 50 à 70 ans atteints de leucémie myéloïde aiguë de novo précédemment non traitée, en association avec la daunorubicine et la cytarabine, chez les patients ayant une cytogénétique favorable ou intermédiaire, les patients FLT3-ITD ainsi que les patients n'ayant pas de troubles biologiques hépatiques* ».

Willy ROZENBAUM invite la Commission à se prononcer sur le choix des critères retenus par le GTOH en vue d'accepter cette ATU de cohorte. Le suivi du bilan hépatique complètera cet avis.

La Commission Initiale se prononce favorable à l'unanimité des votants sur le choix des critères retenus par le GTOH en vue d'accepter l'ATU de cohorte.

Pour : Nicolas ALBIN, Gwenaëlle ALLAIN-VEYRAC, Michel BIOUR, Jean-Benoît CHENIQUE, Isabelle DEBRIX, Christophe DUGUET, Claire GUY, Pierre-Yves HATRON, Hélène POLLARD, Willy ROZENBAUM, Martine TEBACHER ALT, Albert TRINH-DUC.

La séance est levée à 16 heures 10. La prochaine séance est prévue le 7 novembre 2013.