

Secrétariat des Commissions

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

---

**Compte-rendu de la séance du 23 avril 2015**

**Approuvé le 28 mai 2015**

---

**PARTICIPANTS**

**Membres de la Commission :**

Nicolas ALBIN  
Gwenaëlle ALLAIN-VEYRAC  
Michel BIOUS  
Isabelle DEBRIX  
Christian FLAISSIER  
Claire GUY  
Hélène POLLARD  
Willy ROZENBAUM  
Stéphane TELLEZ  
Albert TRINH-DUC

**Excusés :**

Jean-Benoît CHENIQUE  
Christophe DUGUET  
Pierre-Yves HATRON  
Martine TEBACHER ALT

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

Cécile DELVAL, directrice de l'évaluation  
Mahmoud ZUREIK, Directeur de la stratégie et des affaires internationales

**Secrétariat de la Commission :**

Magali RODDE  
Corinne CHARDAVOINE

**Participant externe :**

Serge KOUZAN

**Participants de l'ANSM :**

Benjamin BURRUS, Direction des médicaments en neurologie, psychiatrie, antalgie, rhumatologie, pneumologie, ORL, ophtalmologie, stupéfiants

Marie COULON, Direction des médicaments en neurologie, psychiatrie, antalgie, rhumatologie, pneumologie, ORL, ophtalmologie, stupéfiants

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

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

Elsa GRANGIER, Direction des médicaments en neurologie, psychiatrie, antalgie, rhumatologie, pneumologie, ORL, ophtalmologie, stupéfiants

Françoise MANCEL, Direction de l'évaluation

Alexandre MOREAU, Directeur adjoint des médicaments en oncologie, hématologie, immunologie et néphrologie

Swanny PERRIN, Direction des médicaments anti-infectieux, en hépato-gastroentérologie, en dermatologie, et des maladies métaboliques rares

Martine REIDIBOYM, Direction des médicaments en neurologie, psychiatrie, antalgie, rhumatologie, pneumologie, ORL, ophtalmologie, stupéfiants

**Prestataires :**

Anne GRIFFON, rédacteur société Ubiquis

Lisa BLIN, Films de l'Arche

Claude POUPARD, Films de l'Arche

Julien ROCTON, Films de l'Arche

## Ordre du jour réalisé

<b>1. APPROBATION DU COMPTE-RENDU DE LA COMMISSION DU 19 MARS 2015</b> .....	<b>4</b>
<b>2. ANNONCE DES CONFLITS D'INTERETS</b> .....	<b>4</b>
<b>3. DOSSIERS THEMATIQUES</b> .....	<b>4</b>
3.1 Demandes d'autorisation temporaire d'utilisation de cohorte	4
3.1.1 Sebelipase alpha.....	4
3.1.2 Nivolumab .....	8
3.1.3 Mepolizumab.....	15

Le président ouvre la séance à 13 heures 10.

## **Introduction et point d'actualité**

### **1. Approbation du compte-rendu de la commission du 19 mars 2015**

Gwenaëlle ALLAIN VEYRAC demande que soit ajouté à son intervention, page 17 du compte-rendu, « qu'il ne sera pas possible d'effectuer des études sur des données incomplètes ».

*Sous réserve des modifications apportées par les membres de la Commission, le compte-rendu de la commission du 19 mars 2015 est adopté à l'unanimité.*

*Pour : Nicolas ALBIN, Gwenaëlle ALLAIN-VEYRAC, Michel BLOUR, Hélène POLLARD, Stéphane TELLEZ  
Albert TRINH-DUC, Willy ROZENBAUM*

Albert TRINH-DUC souhaite aborder un point lié à l'organisation. Il indique que lors de la précédente réunion, la commission a rendu un avis favorable pour l'extension de l'ATU de cohorte du nivolumab dans le traitement du mélanome malin avancé et métastatique. Depuis, le *New England Journal of Medicine* a publié les résultats d'études concernant le nivolumab et le pembrolizumab lesquelles ont montré des résultats supérieurs à l'ipilimumab en termes d'efficacité. Il s'enquiert de la capacité de la commission à actualiser les modifications d'indication.

Cécile DELVAL indique qu'il est possible, à tout moment, de modifier les conditions d'une ATU de cohorte, que ce soit en raison d'un événement scientifique nouveau ou d'un événement de vigilance.

Un évaluateur de l'ANSM ajoute qu'il a été acté, pour ne pas empêcher la mise sous traitement des patients en attente, que des ATU nominatives pourraient être ouvertes en première ligne. S'il est possible de modifier une ATU de cohorte à tout moment, l'extension d'indication doit être formulée à la demande du laboratoire. La décision peut intervenir sous quelques jours.

Albert TRINH-DUC, s'il défend la position que les dossiers doivent systématiquement être discutés en Commission, juge également important de tenir compte des résultats d'études majeures dans les meilleurs délais.

Willy ROZENBAUM suggère d'attendre la présence d'Alexandre Moreau pour discuter du dossier.

Nicolas ALBIN indique avoir participé au groupe de travail consacré au sujet. Il observe que 4 ATU successives ont été examinées s'agissant du nivolumab et du pembrolizumab, prouvant la réactivité de la commission et sa capacité à réévaluer des ATU en fonction des données de la science. Le Groupe de travail partageait l'avis que, pour les patients B-RAF non mutés, il était préférable de prescrire, en première ligne, un anti PDL-1 plutôt que de l'ipilimumab. Toutefois, il ne disposait pas des données de l'étude qui vient d'être publiée dans le NEJM. C'est la raison pour laquelle il a proposé, pour ne pas entacher la mise sous traitement, de proposer le traitement par anti PDL-1 aux patients intolérants à l'ipilimumab. Cette solution a permis d'ouvrir la prescription des anti PDL-1 en première ligne chez les patients B-RAF non mutés.

### **2. Annonce des conflits d'intérêts**

Cécile DELVAL ne recense pas de conflits d'intérêts nécessitant la non-participation des membres à la commission. La commission peut siéger en l'état.

Hélène POLLARD s'étonne que les déclarations qu'elle a faites après 2013 n'aient pas été prises en compte.

Cécile DELVAL s'engage à procéder à une mise à jour.

### **3. Dossiers thématiques**

#### **3.1 Demandes d'autorisation temporaire d'utilisation de cohorte**

##### **3.1.1 Sébélipase alpha**

Nathalie DUMARCET présente une demande d'autorisation temporaire d'utilisation de cohorte pour sébélipase alpha dans la prise en charge du déficit en lipase acide lysosomale (LAL).

Comme dans la plupart des maladies liées à un déficit enzymatique, il existe deux formes distinctes du déficit en LAL :

- **Une forme précoce néonatale d'évolution rapide, la plus sévère, historiquement considérée comme un syndrome séparé (maladie de Wolman).**  
L'incidence est d'environ 1.89 par million de personnes par an et les nourrissons atteints vivent rarement après l'âge de six mois. Les manifestations cliniques habituellement observées sont un retard de croissance, ainsi qu'une atteinte hépatique sévère, avec hépatomégalie massive, élévation des transaminases, hyperbilirubinémie, coagulopathie, et hypoalbuminémie.
- **une forme plus tardive (enfants et adultes), forme la plus fréquemment décrite**  
L'incidence de cette forme est estimée entre 1 pour 7 et 1 pour 25 par million. Les manifestations de la maladie peuvent être variables : les manifestations hépatiques dominent généralement le tableau clinique avec hépatomégalie, élévation des transaminases, lésion hépatique chronique, augmentation dans les tissus hépatiques des esters de cholestérol, fibrose et cirrhose.

En France on estime qu'il y a environ une vingtaine de patients. A ce jour il n'y a pas de traitement efficace disponible. Dans les formes tardives, une greffe hépatique est proposée au patient. Il n'y a pas de traitement disponible pour les nouveau-nés.

La sébélipase alpha a été qualifiée de médicament orphelin en 2010. Un dossier de demande d'AMM centralisée est en cours d'évaluation au niveau européen. En France, l'ANSM a accordé deux demandes d'ATU nominatives

Quatre études sont à l'appui de la demande :

- une étude de phase 1 (LAL-CL01) : ouvert, 4 semaines, N=9,
- deux études pivotales de phase 3 : LAL-CL02 (randomisée, double aveugle, versus placebo, adultes et enfants âgés de plus de 4 ans, 20 semaines puis extension, N=66) et LAL-CL 03 (ouvert, simple bras, enfants de moins de 2 ans, 208 semaines, N=9)
- Une étude d'extension de l'étude LAL-CL01 (LAL-CL04)

L'étude LAL CL03 est une étude en ouvert multicentrique, menée sur la forme précoce de la maladie chez les petits enfants. Le schéma correspondait à une dose variant de 0.35 à 3mg/kg/semaine en intraveineuse sur une durée de 208 semaines. 9 patients y ont été inclus. Le critère principal d'évaluation était le taux de survie à l'âge de 12 mois.

Les critères d'évaluation secondaires étaient la survie à 24 mois, l'âge au moment du décès, le développement staturo-pondéral et les paramètres hépatiques.

A 12 mois, la survie s'élève à 67 %. Aucun des 21 patients non traités de la cohorte historique n'a survécu au-delà de 8 mois.

L'étude LAL CL02 est une étude de phase 3 multicentrique, internationale, randomisée versus placebo évaluant l'efficacité et la sécurité de sébélipase alpha chez les enfants et les adultes âgés de plus de 4 ans atteints d'un déficit en LAL.

Le schéma d'administration est une injection en intraveineuse de 1mg/kg/semaine. Les patients ont été randomisés afin de recevoir soit sébélipase Alfa (n = 36) soit un placebo (n = 30) pendant 20 semaines. Le critère primaire d'évaluation était la normalisation des ALAT, les critères secondaires s'intéressaient à l'atteinte hépatique, les triglycérides et le cholestérol.

En ce qui concerne les résultats, une normalisation des paramètres hépatiques et lipidiques a été observée. Versus placebo, on observe des résultats statistiquement significatifs avec une amélioration de tous les paramètres et notamment une diminution de moitié du taux d'ALAT chez les patients traités.

Les données de sécurité sont rassurantes. Les 3 décès observés sont liés à une décompensation hépatique, une hémorragie péritonéale et un arrêt cardiaque. L'effet indésirable le plus fréquemment observé est la réaction à la perfusion qui peut s'expliquer par la fabrication du produit réalisée à partir de blanc d'œuf de poule.

Au vu des résultats, l'avis de la Commission est sollicitée sur la mise en place d'une ATU de cohorte pour Kanuma® (sébélipase alpha) dans le traitement enzymatique substitutif (TES) à long terme chez les patients atteints d'un déficit en lipase acide lysosomale (LAL). La posologie proposée est de 1 à 3 mg/kg toutes les 2 semaines en perfusion intraveineuse. Le traitement sera strictement réservé à l'usage hospitalier. Un rapport de synthèse devra être effectué tous les trois mois. Une surveillance hépatique ainsi qu'une surveillance des réactions à perfusion devront être opérées.

Willy ROZENBAUM demande des précisions sur le statut du traitement au niveau européen.

Nathalie DUMARCET répond que le traitement est en cours d'évaluation.

Albert TRINH-DUC se demande si l'octroi d'une ATU de cohorte diminue les chances des patients d'être inclus dans les études cliniques. Il s'interroge sur l'opportunité des patients d'être inclus dans les études plutôt que de bénéficier du traitement dans le cadre de l'ATUc.

Un évaluateur de l'ANSM indique que les inclusions dans les études cliniques sont closes depuis quelques mois. Elle précise qu'un patient a été traité dans le cadre d'une ATU nominative au mois de mars. Il s'agissait d'un nourrisson.

Cécile DELVAL précise que l'Agence privilégie l'inclusion des patients dans les essais cliniques. Ce n'est cependant pas toujours possible et, dans ce cas, les patients peuvent rentrer dans l'ATU de cohorte.

Un évaluateur de l'ANSM ajoute que 20 patients sont diagnostiqués en France et 6 sont inclus dans les essais cliniques et continueront à être traités dans ce cadre. Deux patients ont été traités dans le cadre d'une ATU nominative. L'ATU cohorte concernera au mieux, quelques patients et, hypothétiquement, des nourrissons ou des adultes venant d'être diagnostiqués.

Hélène POLLARD demande confirmation que les deux enfants qui ont bénéficié d'une ATU nominative sont toujours en vie.

L'évaluateur de l'ANSM le lui confirme.

Hélène POLLARD s'interroge sur la raison pour laquelle la tranche des enfants âgés de plus de 2 ans et de moins de 4 ans n'est pas prise en compte.

Nathalie DUMARCET explique que lorsque la forme est précoce et évolutive, le diagnostic est posé avant la naissance et, dans tous les cas, avant 2 ans. Pour les formes plus lentes, le dépistage intervient plus tardivement. Le design des deux études retranscrit la réalité. En revanche elle ajoute que si l'AMM est accordée, elle couvrira toutes les tranches d'âge.

Michel BIOUR précise que le PGR devrait prévoir la mise en place d'un registre, seul moyen de suivre les patients. D'un point de vue éthique, il s'interroge sur l'avenir des nourrissons atteints de la pathologie et sur la durée de leur survie lorsqu'ils sont traités.

Willy ROZENBAUM demande quel est le plus long suivi opéré.

L'évaluateur de l'ANSM répond que le seul recul dont il est possible de disposer est celui du premier nourrisson qui a été traité en 2011 dans le cas d'une ATU nominative qui présentait un caractère exceptionnel. Le prescripteur et le laboratoire s'étaient engagés à inclure l'enfant dès qu'un essai clinique serait ouvert en France. L'engagement a été tenu, aujourd'hui l'enfant va bien et présente un développement staturo-pondéral tout à fait acceptable et une évolution quasi normale. C'est le patient traité pendant la plus longue période au niveau mondial.

Hélène POLLARD croit savoir que la durée de vie du produit est assez courte. Elle demande s'il est possible d'envisager des injections plus rapprochées, notamment pour les formes précoces.

Claire GUY ajoute que le schéma posologique n'est pas clair pour les nourrissons. En conséquence, elle s'interroge sur la possibilité d'adaptation pour les formes précoces de la maladie.

Un évaluateur de l'ANSM indique que la possibilité est laissée d'augmenter les injections jusqu'à 3 mg/semaine en fonction de la réponse. Faire des statistiques sur la base d'une cohorte de six enfants paraît difficile.

Michel BIOUR rappelle que la baisse de l'activité des transaminases constitue un des critères d'efficacité. Il pourrait par conséquent être proposé d'adapter la posologie en fonction de cette baisse, y compris pour les adultes.

L'évaluateur de l'ANSM précise que les conditions étaient celles de l'essai clinique pour la dose d'1mg/kilo. En fonction de la réponse du patient, il est possible de porter la dose à 3 mg/kilo.

Cécile DELVAL met en avant le fait qu'il est difficile de justifier une escalade de dose, étant donné qu'aucun critère ne définit le changement de dose.

Willy ROZENBAUM indique que pour la surveillance des NASH (stéohépatite non-alcoolique), les fibroscan l'IRM sont les outils diagnostic les plus utilisés. Selon lui, le choix des transaminases pour la surveillance hépatique est lié au fait qu'aucun critère d'évaluation validé n'a été identifié dans cette pathologie.

Nathalie DUMARCET précise que les décès des 2 nourrissons sont survenus après la première dose à 0,35 mg/kg dans un cas et suite à un arrêt cardiaque dans le 2<sup>e</sup> cas.

Albert TRINH-DUC s'enquiert de l'espérance de vie des patients atteints de la forme tardive de la maladie.

Willy ROZENBAUM rappelle que la surveillance des transaminases était le critère majeur pour les hépatologues. Cette pathologie n'a peut-être pas bénéficié des évaluations des nouvelles avancées dans ce domaine. Il est nécessaire de valider la corrélation entre les marqueurs biologiques choisis et la pathologie.

Michel BIOUR ajoute que ces nouvelles techniques concernent surtout les hépatopathies chroniques avancées.

Albert TRINH-DUC demande à quel stade de la maladie sont inclus les patients dans l'étude LAL CL 02.

Nathalie DUMARCET n'a pas en tête le critère d'inclusion. De son point de vue, les patients ont nécessairement une atteinte hépatique bien avancée dans la mesure où l'exploration est allée aussi loin.

Albert TRINH-DUC jugerait étonnant que le traitement soit à la fois efficace au début de la maladie et à un stade avancé de fibrose hépatique.

Michel BIOUR met en avant le fait que, chez l'adulte, le traitement ne fait que stabiliser la fibrose hépatique.

Hélène POLLARD demande confirmation que l'ATUc ne va concerner que deux patients. Elle se demande s'il n'est pas possible de poursuivre les ATU nominatives jusqu'à obtention de l'AMM.

Nathalie DUMARCET répond que le laboratoire doit instruire la demande déposée par le laboratoire.

Albert TRINH-DUC demande s'il existe une association de patients pour cette pathologie. Le cas échéant, il souhaite savoir si elle a été associée à la réflexion et a pu quantifier le nombre de patients atteints de cette maladie en France.

Un évaluateur de l'ANSM indique que, sauf erreur de sa part, 22 patients sont aujourd'hui dénombrés en France dont 6 sont d'ores et déjà inclus dans un essai clinique. 2 enfants ont bénéficié du traitement dans le cadre d'une ATU nominative. A ce stade, il n'est pas possible de savoir combien de patients rejoindront l'ATUc dans l'année à venir. Cette ATUc durera *a priori* un an et demi.

Michel BIOUR souhaite savoir si le PGR prévoit de rechercher les anticorps neutralisant qui ont été détectés chez certains patients.

Nicolas ALBIN demande un éclairage sur la fabrication du traitement, lequel est issu de la purification de protéines issues de poules transgéniques. Il demande si l'ANSM dispose d'un recul suffisant concernant d'autres médicaments fabriqués selon les mêmes méthodes. Il appréhende peu cette technique mais ce point ne remet pas en question l'intérêt du médicament.

Cécile DELVAL propose d'apporter une réponse écrite à cette question.

Hélène POLLARD indique que dans le cadre de la requalification d'un vaccin contre le Chikungunya, l'Agence avait été particulièrement exigeante sur les données qui concernaient la traçabilité, les matières premières et les excipients de conservation.

Albert TRINH-DUC indique que l'étude menée chez le nourrisson montre une efficacité exceptionnelle du traitement. En revanche, les résultats de la seconde étude ne font état que d'une diminution de moitié des transaminases. Ce résultat est-il pertinent et justifie-t-il un traitement pendant une durée indéterminée ? En d'autres termes, la diffusion du traitement aux formes tardives est-elle utile ?

Willy ROZENBAUM répond qu'il est évident que le bénéfice clinique d'une diminution de moitié des transaminases n'est pas pertinent. Ce critère d'évaluation a été retenu de manière assez consensuelle faute d'alternatives. Le fait que soit observée de manière concomitante une action sur le bilan lipidique démontre que le produit a une action sur l'origine de la maladie. Il est par conséquent possible d'escompter qu'un bénéfice clinique puisse se manifester à terme. Les indicateurs sont faibles mais vont tous dans le même sens.

Albert TRINH-DUC s'interroge sur la pertinence de mettre le médicament sur le marché de façon précoce.

Willy ROZENBAUM ne voit pas à l'inverse ce qui justifie de retarder sa mise à disposition.

Michel BIOUR observe que chez l'adulte le diagnostic est fait relativement tardivement sur la base d'une symptomatologie biologique hépatique. Faut-il laisser les patients évoluer de la fibrose à la cirrhose ou leur offrir la possibilité d'utiliser un médicament qui pourrait permettre de les stabiliser ?

Albert TRINH-DUC affirme que son objectif n'est pas de faire perdre des chances aux patients, mais de s'assurer qu'ils tirent un bénéfice à mettre en place le traitement précocement. Pour les patients tardifs, la nécessité de mettre en œuvre le traitement précocement ne lui apparaît pas évident. Il préférerait avoir les résultats des études pour avoir plus de données. Tous les résultats actuels sont conditionnels.

Willy ROZENBAUM observe que le délai de mise à disposition du produit, en cas d'obtention de l'AMM, sera de deux ans.

Michel BIOUR souligne que l'étude comportait un groupe placebo. Le suivi des patients sera réalisé au cas par cas, le but étant de stabiliser voire d'améliorer la maladie. Les patients vont être traités dans des centres de référence par des hépatologues ayant l'habitude de suivre ce type de pathologie.

Willy ROZENBAUM propose de procéder au vote.

Cécile DELVAL indique que deux options sont proposées aux membres de la Commission, à savoir séparer les groupes d'âge ou voter un avis plus global intégrant l'ensemble des patients. Elle précise que l'ANSM a anticipé les réserves qu'ont pu émettre certains membres.

Nicolas ALBIN souligne que compte tenu des faibles populations concernées, il paraît difficile de segmenter les données. La maladie étant extrêmement rare, il lui paraît difficile de discriminer les populations.

Albert TRINH-DUC met en avant le fait que les résultats du traitement ne sont pas du tout les mêmes en fonction des populations.

Willy ROZENBAUM demande qui se prononce en faveur de la séparation des populations.

*Albert TRINH-DUC et Stéphane TELLEZ sont favorables à ce que les populations soient séparées. Les autres membres émettent un avis défavorable.*

Les membres procèdent au vote.

*La Commission rend un avis favorable, par 8 voix pour et 2 abstentions, à l'utilisation de Kanuma® (sébélipase alfa) dans le cadre d'une ATU de cohorte dans l'indication « Traitement enzymatique substitutif (TES) à long terme chez :*

*1/ des patients de tout âge atteints d'un déficit en lipase acide lysosomale (LAL)*

*OU*

*2/ les jeunes enfants ayant une évolution rapide de la maladie : diagnostic pré-natal ou avec une cassure de la courbe de croissance. »*

*Pour : Nicolas ALBIN, Gwenaëlle ALLAIN-VEYRAC, Michel BIOUR, Isabelle DEBRIX, Christian FLAISSIER, Claire GUY, Hélène POLLARD, Willy ROZENBAUM*

*Abstentions : Stéphane TELLEZ, Albert TRINH-DUC*

### **3.1.2 Nivolumab**

Alexandre MOREAU rappelle que plusieurs inhibiteurs font actuellement l'objet d'une demande d'AMM : les inhibiteurs de PD1 tels que nivolumab et pembrolizumab qui bloquent l'interaction entre les récepteurs PD-1 et ses ligands (PD-L1, PD-L2), mais également les inhibiteurs de PDL-1 qui bloquent le ligand au niveau de la cellule tumorale et des cellules infiltrantes.

Un article du *New England Journal of Medicine* vient de paraître sur le pembrolizumab utilisé dans le traitement du mélanome. Compte tenu du contexte, il propose d'organiser prochainement une réunion exclusivement consacrée aux 4 ou 5 produits actuellement en discussion et en développement.

Le Nivolumab est un anticorps monoclonal humanisé (IgG4) anti-PD1. Il a été développé dans le traitement du cancer de poumon non à petites cellules épidermoïdes.

Il s'agit d'un cancer très fréquent (30 000 décès par an), le taux de survie à 5 ans dépend du stade de la maladie (25 % au stade 2, 5 % au stade 3). La prise en charge de la maladie repose en première ligne sur un doublet de platine sans pemetrexed, en 2<sup>e</sup> ligne sur une monothérapie base de docetaxel ou erlotinib et au choix du clinicien en 3<sup>e</sup> ligne.



La demande d'extension de l'ATUc en cours concerne le traitement en monothérapie des patients adultes ( $\geq$  18 ans) atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules de type épidermoïde de stade IIIb ou IV après échec d'une ligne de traitement à base de sels de platines.

L'effectif attendu est de 2 000 à 3 000 patients. Pour l'instant, le traitement n'est plus utilisé dans le cadre d'essais cliniques dans l'indication revendiquée. Un peu moins de 150 demandes d'ATU nominatives ont été formulées en troisième ligne. L'AMM est en cours de discussion au niveau européen. Elle a été obtenue au Japon en juin 2014 dans le traitement du mélanome non résecable. Aux Etats-Unis, le médicament a été autorisé à la fois dans le traitement du cancer du poumon et du mélanome.

Les données cliniques sont principalement issues de trois études dont l'une présente un caractère confidentiel à ce stade. L'AMM en cours de discussion se fonde sur les études CA209063 et MDX1106-03. La première est une étude de phase II et la seconde une étude de phase 1 d'escalade de doses. Ces études ont permis l'inclusion de patients qui étaient en 3<sup>e</sup> ligne de traitement.

L'étude CA209017 est une étude de phase III, randomisée, ouverte évaluant l'efficacité et la tolérance de nivolumab 3 mg/kg toutes les 2 semaines, *versus* docétaxel, dans le traitement du cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) de type épidermoïde localement avancé ou métastatique chez les patients ayant déjà reçu une ligne de chimiothérapie à base de sels de platine. Un peu moins de 300 patients ont été inclus dans l'étude. Le traitement était administré jusqu'à progression. Le critère primaire d'évaluation est la survie globale. Les critères secondaires sont le taux de réponse, PFS, etc.

Un article a été publié cette semaine dans le *New England Journal of Medicine*. Il s'agit d'une étude qui compare le pembrolizumab à l'ipilimumab dans le traitement du mélanome métastatique en première ligne. Selon lui, la courbe projetée est une démonstration de ce qu'est l'immunothérapie et illustre le fait qu'elle met du temps à agir. Offrir ce type de traitement à des lignes très tardives peut représenter une perte de chance pour les patients les plus fragiles à qui il est peut-être préférable d'administrer une chimiothérapie plus classique dont l'activité serait plus rapide. Pour autant, le taux de réponse de 12 % est supérieur à ce qui est observé en 3<sup>e</sup> ligne ou 4<sup>e</sup> ligne.

Les conclusions du CHMP sont fondées sur les résultats des études cliniques de phase 2 et de phase 1 d'escalade de doses.

Cette demande d'extension d'indication de l'ATUc est passée en groupe de travail. Les discussions du groupe ont essentiellement porté sur l'opportunité d'inclure l'indication à la 3<sup>e</sup> ligne et au-delà sachant que 150 ATU nominatives ont été accordées en troisième ligne. Deux options se sont faites jour :

- soit l'on considère que les données en 3<sup>e</sup> ligne sont fragiles et on limite l'ATU de cohorte à la 2<sup>e</sup> ligne. Dans ce cas, il faudrait arrêter de donner des ATU nominatives ;
- soit l'ATUc est autorisée en 2<sup>e</sup> ligne, en 3<sup>e</sup> ligne et au-delà afin de permettre aux patients qui font actuellement des demandes d'ATU nominatives en 3<sup>e</sup> ligne d'être traités.

Nicolas ALBIN précise que la prescription des anti-PDL-1 n'est actuellement pas réglementée en fonction de l'expression de PD-L1. Le traitement s'adresse aux patients atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules de type épidermoïde, soit un sous-groupe de patients pour lesquels il n'y a pas de thérapie validée biomarqueurs dirigés. La question de la 2<sup>e</sup> ligne est clairement posée, avec des données démontrées et des résultats comparés non pas à un placebo, mais à un produit actif, à savoir le taxotère. Les résultats sont d'ailleurs tout à fait encourageants avec un avantage en survie globale et un taux de réponse de 20 % dans un groupe et 9 % dans l'autre, un avantage en PFS. Pour la 3<sup>e</sup> ligne en revanche, il semble difficile, avec 15 % de réponse, de satisfaire au cadre de l'ATU, sachant qu'il existe des alternatives. D'autres médicaments, dans le traitement du cancer du poumon, disposent d'une AMM en 3<sup>e</sup> ligne. En d'autres termes, Nicolas ALBIN indique qu'il lui paraît difficile de justifier l'urgence d'accéder à ce médicament en troisième ligne. Il ajoute que selon lui il n'y a à ce jour pas d'immunothérapie qui soit efficace dans le traitement du cancer du poumon.

Willy ROZENBAUM demande des précisions sur les traitements utilisés en 3<sup>e</sup> ligne.

Nicolas ALBIN explique que les premières recommandations de pratiques cliniques dans le traitement du cancer du poumon viennent d'être publiées par l'Inca. C'est la première fois qu'un document fédératif et national est publié qui permet de correctement cibler la stratégie thérapeutique. Pour le cancer du poumon, il s'agit d'abord de savoir si le cancer est épidermoïde ou pas. En cas d'adénocarcinome, il faut faire une recherche de mutation. En cas de mutation, il convient de proposer des thérapies stratifiées en première ligne (Tarceva, Iressa) ; après la première ligne, la stratégie est la même qu'un épidermoïde, c'est-à-dire un doublet platine (taxol/platine ou taxotère/platine). En 2<sup>e</sup> ligne, les médicaments qui disposent d'une AMM sont la gemcitabine, la navelbine, le taxotère. En troisième ligne, il y a peu de médicaments disponibles (taxotère, gemzar, gemcitabine...).

Willy ROZENBAUM souhaite savoir s'il reste des traitements de 3<sup>e</sup> ligne pour un patient qui a reçu tous les produits enregistrés en 1<sup>ère</sup> et 2<sup>e</sup> lignes.

Nicolas ALBIN répond que si le patient a reçu du taxol platine en 1<sup>ère</sup> ligne et du taxotère en 2<sup>e</sup> ligne, il peut par exemple recevoir de la gemcitabine en 3<sup>e</sup> ligne.

Willy ROZENBAUM demande pourquoi des ATU nominatives ont été accordées en 3<sup>e</sup> ligne alors qu'il existe *a priori* des alternatives.

Alexandre MOREAU répond qu'il s'agit d'ATU compassionnelles sachant que la demande d'AMM est fondée sur des résultats issus de la 3<sup>e</sup> ligne. Le produit semble toléré et les résultats en taux de réponse sont plutôt encourageants.

Un évaluateur de l'ANSM évoque également le cas de patients dont la situation clinique ne leur permet pas d'avoir recours à une autre chimiothérapie. Ces patients sont ainsi en situation d'absence d'alternative.

Cécile DELVAL s'enquiert de la durée de survie en 3<sup>e</sup> ligne.

Alexandre MOREAU évoque moins de deux mois de PFS en 3<sup>e</sup> ligne. Il souligne que les résultats doivent être observés avec précaution dans la mesure où la méthodologie utilisée s'avère contestable. La durée de vie attendue des patients est assez faible. Les ATU nominatives ont été accordées à des patients qui en réalité sont au-delà de la 3<sup>e</sup> ligne.

Isabelle DEBRIX n'est pas certaine que beaucoup de médicaments a le libellé d'AMM en 3<sup>e</sup> ligne. Par ailleurs, compte tenu des problèmes de toxicité des autres traitements, les anti-PD1 lui paraissent représenter un véritable espoir.

Michel BLOUR partage l'avis que le traitement peut être une opportunité en 3<sup>e</sup> ligne pour les sujets qui ont une mauvaise tolérance hématologique avec les anticancéreux. Même si l'effet est retardé, les effets indésirables sont moindres et la qualité de vie est meilleure.

Alexandre MOREAU met en avant le fait que, compte tenu de la durée de vie attendue des patients, l'immunothérapie peut également constituer une perte de chance. C'est la raison pour laquelle il estime qu'il n'est pas possible de peser le rapport bénéfice/risque, lequel est totalement « patient dépendant ».

Willy ROZENBAUM demande si un essai comparatif est mené en 3<sup>e</sup> ligne.

Alexandre MOREAU répond par la négative.

Willy ROZENBAUM observe par conséquent qu'il ne sera pas possible de déterminer si le traitement constitue ou non une perte de chance.

L'évaluateur de l'ANSM rappelle que, pour le traitement du mélanome, l'indication réserve le médicament aux patients dont l'espérance de vie est supérieure à trois mois et dont l'état général est encore conservé avec un ECOG entre 0 et 1.

Albert TRINH-DUC juge important de distinguer la 2<sup>e</sup> ligne de la 3<sup>e</sup> ligne et plus. Il convient à son sens de déterminer si l'ATUc doit être limitée à la 2<sup>e</sup> ligne.

Cécile DELVAL rappelle que plus de 160 ATU nominatives ont été accordées en 3<sup>e</sup> ligne. Si la décision est prise de restreindre l'ATU de cohorte à la 2<sup>e</sup> ligne, quel sort sera réservé à ces patients sous ATU nominative ?

Willy ROZENBAUM formule l'hypothèse que, dans le cadre de l'AMM, les prochains cancers du poumon seront traités par ce type d'association en 2<sup>e</sup> ligne, il n'y aura ainsi plus de raison de l'utiliser en 3<sup>e</sup> ligne. L'ATU de cohorte permet de gérer la période de transition en adressant les patients en 2<sup>e</sup> et 3<sup>e</sup> ligne.

Albert TRINH-DUC a le sentiment que les membres de la commission sont incités à prendre en compte les patients traités en 3<sup>e</sup> ligne, au motif que des ATU nominatives ont été accordées à titre compassionnel.

L'évaluateur de l'ANSM met en avant le fait que les ATU s'adressent aux patients pris en charge tous les jours, lesquels pourront être en 2<sup>e</sup> ligne de traitement, mais aussi en 5<sup>e</sup> ligne. Cette thérapeutique nouvelle permet de prendre en charge les patients qui ont encore une espérance de vie suffisante et dont l'état général est conservé, ce qui limite le nombre de patients ciblés. En moyenne, une cinquantaine de patients par mois pourrait bénéficier de ce médicament dont un certain nombre ne peut plus recevoir de chimiothérapie suite à des problèmes d'intolérance.

Willy ROZENBAUM rappelle que la restriction d'une ATUc a pour effet de fermer les ATU nominatives. Au-delà de l'aspect scientifique, sur le plan éthique, la décision est complexe à prendre.

Albert TRINH-DUC observe que les données en 3<sup>e</sup> ligne sont très partielles. Il peut difficilement être démontré que le médicament présente un réel bénéfice pour le patient en 3<sup>e</sup> ligne.

Willy ROZENBAUM observe qu'il n'y aura pas de données supplémentaires permettant d'évaluer le rapport bénéfice/risque en 3<sup>e</sup> ligne.

Alexandre MOREAU confirme qu'il n'y aura pas de données supplémentaires. Il précise que les données disponibles ont été fournies pour l'AMM en 2<sup>e</sup> ligne et plus (2+) uniquement. Elles devaient également servir à un post doublet platine. Les études cliniques et les résultats démontrent une tendance positive de ce produit qui ont conduit à accorder des ATU nominatives. Alexandre MOREAU rappelle que l'ibrutinib a obtenu une AMM en 2<sup>e</sup> ligne en hématologie avec des données comparatives en hématologie portant sur moins de 100 patients.

Albert TRINH-DUC répond que la situation perdurera tant que les agences et l'Europe accepteront d'accorder des AMM sur la base d'études cliniques avec un faible niveau de preuves.

Nicolas ALBIN indique qu'une ATU a été accordée pour le nivolumab dans le traitement du mélanome sur la base de données de phase 1B extensive. Il indique avoir vérifié, pour aider la commission dans sa décision, que les médicaments disponibles n'avaient pas d'AMM en 3<sup>e</sup> ligne.

Willy ROZENBAUM note que l'argument rationnel selon lequel l'immunothérapie, dans la mesure où la réponse n'est pas immédiate, pourrait induire une perte de chance pour des patients en 3<sup>e</sup> ligne dont l'espérance de vie est limitée ne sera pas démontré.

Nicolas ALBIN a besoin d'un éclaircissement réglementaire. Il demande s'il est possible de ne pas accorder une ATUc et de poursuivre les ATU nominatives.

L'évaluateur de l'ANSM indique que ce débat a déjà eu lieu à plusieurs reprises. Si la commission estime que le rapport bénéfice/risque n'est pas suffisant pour accorder une ATUc, les ATU nominatives n'auront pas davantage lieu d'être.

Albert TRINH-DUC indique qu'une solution pourrait consister à limiter l'ATU à la 2<sup>e</sup> ligne.

Cécile DELVAL indique qu'il conviendra dans ce cas de justifier la décision, la demande du laboratoire étant formulée pour une 2<sup>e</sup> ligne et plus.

Alexandre MOREAU ajoute que les données fournies sont essentiellement des données de 3<sup>e</sup> ligne.

Willy ROZENBAUM ne doute pas que le médicament sera d'abord utilisé en 2<sup>e</sup> ligne par les cliniciens. L'utilisation en 3<sup>e</sup> ligne va s'éteindre progressivement. Il n'y a en outre pas de signaux négatifs justifiant un refus en 3<sup>e</sup> ligne. Il n'y a par ailleurs pratiquement aucune alternative thérapeutique enregistrée en 3<sup>e</sup> ligne.

L'évaluateur de l'ANSM rappelle qu'il n'y a presque pas d'alternative thérapeutique enregistrée en 3<sup>e</sup> ligne.

Albert TRINH-DUC souhaite revenir sur le niveau d'expression du ligand PDL-1. Il demande confirmation que l'efficacité est supérieure quand le ligand s'exprime davantage.

Alexandre MOREAU met en avant le fait que la significativité est liée à la taille de l'effectif.

Albert TRINH-DUC indique que l'article du *NEJM* met en évidence le fait que l'efficacité est très nette si l'expression est plus élevée. A partir du moment où le seuil de 1 est atteint, il est difficile de savoir si le résultat est dû ou non au hasard.

Alexandre MOREAU partage cette interprétation des statistiques. Avec le niveau d'expression choisi (inférieur à 5 %), il apparaît qu'une population de patients répond (niveau d'expression de 1 à 5 %) alors que l'autre ne répond pas. C'est la raison pour laquelle le *hasard ratio* n'est pas significatif (0,6/0,7), mais sous tendance significative.

Nicolas ALBIN rappelle qu'il n'existe pas de test d'interaction entre le biomarqueur PD-L1 et l'effet médicament, qu'il existe des incertitudes sur la valeur seuil à retenir pour l'expression PD-L1. Il déconseille par conséquent à la commission de se déterminer en fonction du statut PDL-1.

Willy ROZENBAUM fait remarquer qu'il n'y a aucune donnée dans le dossier permettant d'établir la stabilité du marqueur.

Albert TRINH-DUC tient à préciser que la littérature et les méthodologies évoluant, il lui paraît indispensable d'avoir un regard anticipateur.

Alexandre MOREAU estime que le sujet pourra être abordé de façon plus approfondie quand d'autres médicaments anti-PDL-1 seront présentés à la commission. Il existe des stratifications par rapport au taux d'expression du PDL-1 sur les cellules tumorales, mais également sur les cellules infiltrantes. Certains produits se comparent aux premières lignes de traitement du cancer du poumon non à petites cellules et à tous les doublets possibles. Pour l'heure, il apparaît compliqué de stratifier alors que les études n'ont pas été construites pour le faire.

Albert TRINH-DUC rappelle que s'agissant du mélanome, l'autorisation avait été accordée sous réserve que le niveau d'autonomie du patient soit suffisant. Il demande pourquoi cette restriction n'est pas formulée s'agissant du cancer du poumon. En effet, l'efficacité du traitement étant retardée, il paraît indispensable que les patients aient un ECOG inférieur à 1 et ne présentent pas de métastases cérébrales. En d'autres termes, les restrictions définies dans le cadre du traitement du mélanome peuvent-elles être dupliquées s'agissant du cancer du poumon ?

Nicolas ALBIN indique que la proposition de restreindre l'accès au traitement aux patients qui présentent un ECOG inférieur à 1 lui paraît pertinente dans la mesure où le cancer du poumon impacte une fonction vitale. Les patients peuvent s'altérer très vite et présenter un état général précaire.

Albert TRINH-DUC demande si les patients qui présentent un score de performance ECOG supérieur à 1 pourront poursuivre les ATU nominatives.

Alexandre MOREAU indique que plutôt que de proposer une restriction assez forte sur l'état général du patient, il serait plus simple de refuser directement la 3<sup>e</sup> voire la 4<sup>e</sup> ligne.

Claire GUY indique que le RCP soumis aux membres et concernant le nivolumab dans deux indications (mélanome et hormonothérapie dans le traitement du cancer bronchique) mentionne ces restrictions.

Willy ROZENBAUM précise que le document est un projet et une évolution de celui établi pour l'indication traitement du mélanome. Il se méfie de critères qui lui semblent difficiles à évaluer.

Albert TRINH-DUC n'a pas le sentiment que le score de performance ECOG inférieur à 0 ou 1 est un critère difficile à évaluer par les cliniciens. .

Willy ROZENBAUM indique que ces critères sont difficiles à évaluer pour le prescripteur, ils restent subjectifs.

Albert TRINH-DUC estime qu'il ne s'agit pas d'une raison suffisante pour ne pas en fixer.

Isabelle DEBRIX affirme que la définition des critères d'arrêt des chimiothérapies lui paraît davantage relever des missions des personnes chargées de la rédaction des recommandations médicales. Elle observe que le médicament est sans doute mieux toléré qu'une chimiothérapie. Pour ces raisons, elle n'est pas favorable à réduire les critères d'accès.

Nicolas ALBIN indique que plus l'on avance dans les lignes, plus le score de performance ECOG s'altère. Il ne trouve pas d'information sur le score ECOG des patients dans la phase II de l'étude. Il indique que tous les dossiers de nième ligne ne peuvent être discutés en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP).

Albert TRINH-DUC considère que ce dernier argument plaide en faveur de sa position.

Willy ROZENBAUM rappelle que la prescription de ces médicaments est discutée de manière collégiale dans le cadre de Réunions de concertation pluridisciplinaires. Il demande confirmation que Monsieur Trinh Duc insiste pour qu'une restriction soit mise en option.

Albert TRINH-DUC répond qu'il s'appuie sur les données présentées lesquelles mettent en évidence l'importance que les patients aient conservé un niveau d'autonomie suffisant et n'aient pas de métastases cérébrales.

L'évaluateur de l'ANSM indique que la question des métastases cérébrales a déjà été évoquée. Il a été clairement indiqué que les patients qui présentent des métastases cérébrales symptomatiques font partie des patients qui n'ont pas une espérance de vie supérieure à trois mois. Il paraissait par conséquent inutile de renchérir.

Willy ROZENBAUM observe que l'avis soumis aux membres de la commission ne comporte aucune restriction d'indication. Il demande s'il n'est pas possible de se fonder sur le libellé du RCP.

L'évaluateur de l'ANSM indique que le libellé de l'indication dans le traitement du mélanome a été proposé par l'ANSM. Il comporte les restrictions concernant le score de performance ECOG et l'espérance de vie. Il reste à déterminer si ces restrictions sont liées au médicament de façon générale ou limitées à l'indication mélanome.

Michel BIOUR observe que le médicament commence à produire des effets entre le 3<sup>e</sup> et le 4<sup>e</sup> mois.

Willy ROZENBAUM précise que les données auxquelles Michel Biour fait référence concernent le mélanome.

Albert TRINH-DUC indique que c'est la pharmacocinétique du médicament qui explique le décalage observé. Ce dernier n'est pas lié à la pathologie traitée.

Alexandre MOREAU le confirme. Ce type de produit est « patient dépendant ». Il est par conséquent impossible d'établir une indication qui pourra bénéficier à tous les patients.

Willy ROZENBAUM demande si la commission doit se positionner sur la façon dont doit être rédigé le RCP.

Cécile DELVAL souligne la nécessité que la commission se positionne sur le périmètre de l'indication de l'ATU de cohorte, sachant que le RCP sera adapté à ce périmètre. Trois points sont à clarifier :

- le score de performance ECOG ;
- l'espérance de vie ;
- la ligne.

Nicolas ALBIN indique qu'une solution pourrait être que la commission se positionne sur la ligne prise en compte.

Willy ROZENBAUM confirme qu'il est possible de procéder à un vote en deux étapes, la première consistant à voter la limitation ou non de l'indication à la deuxième ligne.

Michel BIOUR observe que cela ne permettra pas de régler la question des patients bénéficiant d'ATU nominatives.

L'évaluateur de l'ANSM précise que, sauf problème de pharmacovigilance majeur, les traitements initiés en ATU nominative ne sont pas suspendus. En revanche, il n'y aura pas de nouveaux patients inclus au-delà de la 2<sup>e</sup> ligne.

Cécile DELVAL observe que la situation sera très difficile à gérer par l'Agence.

L'évaluateur de l'ANSM le confirme, précisant que certains patients en 3<sup>e</sup> ou 4<sup>e</sup> ligne ont un état général encore conservé. Elle tient en outre à rappeler qu'il n'existe pas d'alternative thérapeutique en 3<sup>e</sup> ligne.

Willy ROZENBAUM propose de voter l'avis suivant et que la commission se positionne en fonction du résultat :

*« Compte tenu des éléments présentés, la commission est-elle favorable à l'utilisation de Nivolumab dans le cadre d'une ATU de cohorte dans l'indication « Traitement en monothérapie des patients adultes (≥ 18 ans) atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules de type épidermoïde de stade IIIb ou IV après échec d'une ligne de traitement à base de sels de platines ? »*

Albert TRINH-DUC tient à préciser que sa proposition ne visait pas à limiter l'indication à la 2<sup>e</sup> ligne. Il souhaite ouvrir le traitement à la 2<sup>e</sup> ligne et plus, mais introduire des critères restrictifs figurant dans le RCP à savoir un score de performance ECOG 0-1.

Willy ROZENBAUM propose que la commission se détermine dans un premier temps sur la proposition générale. En cas de vote défavorable, une autre proposition pourra être étudiée avec des critères limitatifs.

Céline DELVAL observe que la commission, en restreignant l'indication aux patients qui ont une espérance de vie supérieure à trois mois et un ECOG 0-1, prend le risque de fermer la 3<sup>e</sup> ligne.

Willy ROZENBAUM propose de procéder à deux votes.»

*La Commission, après en avoir délibéré, est favorable, par 8 voix pour, une abstention et une voix contre, à l'utilisation de Nivolumab dans le cadre d'une ATU de cohorte dans l'indication « Traitement en monothérapie des patients adultes (≥ 18 ans) atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules de type épidermoïde de stade IIIb ou IV après échec d'une ligne de traitement à base de sels de platines ».*

*Pour : Gwenaëlle ALLAIN-VEYRAC, Michel BIOUR, Isabelle DEBRIX, Christian FLAISSIER, Claire GUY  
Hélène POLLARD, Stéphane TELLEZ, Willy ROZENBAUM*

*Abstention : Nicolas ALBIN*

*Contre : Albert TRINH-DUC*

Willy ROZENBAUM propose d'introduire comme critère restrictif une espérance de vie supérieure à trois mois. Il ne lui paraît pas nécessaire de préciser l'ECOG.

Nicolas ALBIN observe qu'un ECOG altéré est le signe d'une espérance de vie diminuant. Il lui paraît suffisant de mentionner l'ECOG.

Albert TRINH-DUC partage l'avis qu'il serait préférable de s'aligner sur le RCP et de conserver l'ECOG comme critère limitatif.

Willy ROZENBAUM soumet au vote le rajout de la mention « chez des patients ayant un ECOG inférieur à 2 ».

Cécile DELVAL craint que la situation soit très difficile à gérer.

Claire GUY suggère de reprendre l'indication adoptée pour le mélanome et de rajouter une espérance de vie supérieure à trois mois comme critère limitatif.

Nicolas ALBIN précise que l'espérance de vie de trois mois pour le mélanome est lié au délai d'action de l'immunothérapie. Il ajoute qu'un patient ECOG 1 est légèrement diminué dans ses activités courantes, un patient ECOG 2 passe moins de 50 % de son temps allongé et un patient ECOG 3 passe plus de 50 % de son temps allongé. A son sens, le score de performance ECOG est un critère utile de décision du traitement.

Willy ROZENBAUM propose d'introduire comme restriction un score de performance ECOG inférieur à 2.

*La Commission, après en avoir délibéré, est favorable, par 7 voix pour, 2 abstentions et une voix contre, à ce que l'ATU de cohorte dans cette indication soit ouverte aux patients présentant un indice de performance ECOG de 0 ou 1.*

*Pour : Nicolas ALBIN, Gwenaëlle ALLAIN-VEYRAC, Christian FLAISSIER, Claire GUY, Hélène POLLARD  
Stéphane TELLEZ, Albert TRINH-DUC*

*Abstentions : Michel BIOUR, Willy ROZENBAUM*

*Contre : Isabelle DEBRIX*

Alexandre MOREAU demande confirmation qu'il devra désormais refuser les demandes d'ATU nominatives formulées pour les patients ECOG 2 en 2<sup>e</sup> ou 3<sup>e</sup> ligne.

Françoise MANCEL confirme qu'il sera en mesure de refuser une ATU nominative chez un patient ECOG 3 au motif que les données nominatives ne permettent pas de présumer d'un rapport efficacité/sécurité favorable dans la situation du patient.

Nicolas ALBIN observe que l'Agence a eu moins de réticence à introduire des critères limitatifs dans l'indication de traitement du mélanome.

Cécile DELVAL répond que sur le plan clinique il est plus difficile de trouver des patients atteints d'un cancer du poumon présentant un score de performance ECOG 0-1 en 3<sup>e</sup> ligne. Un patient atteint d'un mélanome a une espérance de vie plus longue et connaît une altération de son état général moins importante qu'un patient atteint d'un cancer du poumon.

L'évaluateur de l'ANSM observe toutefois que la majorité des 150 patients bénéficiant d'une ATU nominative avaient un ECOG compris entre 0 et 1.

Michel BIOUR souligne la nécessité de corriger la rubrique 4.8 du projet de RCP, l'information sur l'hépatite immunologique n'est pas compréhensible.

Alexandre MOREAU s'engage à revoir ce chapitre. Par ailleurs, il demande si les membres de la commission souhaitent qu'il commente les articles qui ont été distribués sur table.

Albert TRINH-DUC propose de reporter la discussion à une prochaine commission.

Alexandre MOREAU indique que, suite à la publication, la décision a été prise d'ouvrir les ATU nominatives au pembrolizumab en première ligne. La situation est en revanche plus complexe pour les patients BRAF

mutés pour lesquels des alternatives thérapeutiques existent. Pour l'heure, les ATU nominatives sont ouvertes aux seuls patients BRAF sauvages.

Albert TRINH-DUC affirme que les ATU nominatives ne sont pas en ligne avec l'ATUc. En effet, les anti-PDL-1 sont positionnés en 1<sup>ère</sup> ligne alors que, au moins pour le nivolumab, la prescription ne peut intervenir qu'après avoir fait le constat d'une intolérance à l'ipilimumab. Il s'étonne que des ATU nominatives soient octroyées alors qu'une ATUc borde la prescription.

Alexandre MOREAU précise qu'il est prévu d'examiner une extension de l'ATUc lors du prochain GTOH. Il souligne l'importance de ne pas occasionner une perte de chance pour les patients.

Nicolas ALBIN souligne la réactivité de l'Agence qui, sans attendre les résultats des études cliniques révélés par *NEJM* il y a 15 jours, a ouvert le traitement aux patients en 1<sup>ère</sup> ligne intolérants à l'ipilimumab.

Willy ROZENBAUM observe qu'il conviendrait de modifier l'ATUc.

Nicolas ALBIN répond que l'ATU a déjà été modifiée trois fois.

Alexandre MOREAU explique qu'il y avait un embargo sur les données jusqu'à la date de leur publication dans le *NEJM*. Il ajoute que l'extension de l'ATUc est à l'ordre du jour du prochain GTOH. La décision a été prise de ne pas attendre la publication des données au motif que différer la décision constituait une perte de chance.

L'évaluateur de l'ANSM indique que la situation actuelle ne pose aucun problème sur le plan réglementaire. Une ATUc est en cours. Le laboratoire récuse l'inscription du patient à l'ATUc. Le prescripteur demande une ATU nominative et il revient à l'Agence de statuer.

Willy ROZENBAUM estime que l'Agence pourrait également, comme cela a été fait pour d'autres produits, faire le choix d'élargir l'indication de l'ATUc.

### 3.1.3 Mepolizumab

*Pour ce dossier, des résultats d'études non publiées présentant un caractère confidentiel et faisant l'objet d'interrogations en cours ont été présentées aux membres de la commission. Ces informations ont été occultées du compte-rendu.*

Un évaluateur de l'ANSM indique que la demande d'ATUc cohorte déposée par le laboratoire GSK porte sur le mepolizumab dans l'indication libellée de la façon suivante :

*"Traitement additionnel des patients adultes (18 ans et plus) ayant un asthme sévère éosinophilique et ne pouvant être traités de manière satisfaisante par les traitements disponibles (corticostéroïdes oraux, omalizumab).*

*Un asthme sévère éosinophilique est défini par un taux sanguin d'éosinophiles  $\geq 300$  cellules/ $\mu$ L au cours des 12 derniers mois ou  $\geq 150$  cellules/ $\mu$ L lors de l'initiation du traitement, mal/non contrôlé malgré un traitement depuis au moins 12 mois par corticostéroïdes inhalés à forte dose ( $\geq 880$   $\mu$ g/j de propionate de fluticasone ou équivalent) associé à un  $\beta_2$  mimétique de longue durée d'action, associé ou non à un autre traitement de fond de l'asthme, et avec des antécédents de  $\geq 2$  exacerbations au cours de l'année précédente.*

*Le patient doit remplir l'ensemble des conditions suivantes :*

- ne peut diminuer son traitement par corticostéroïdes oraux à une dose  $\leq 5$  mg/j de prednisone ou équivalent et/ou présente des signes et/ou symptômes d'intolérance aux corticostéroïdes oraux ;*
- ne peut être traité par omalizumab :
  - soit que les caractéristiques de son asthme ne correspondent pas à celles requises pour bénéficier d'un traitement par omalizumab,*
  - soit qu'il est considéré comme non répondeur à l'omalizumab (évalué après 16 semaines selon les critères définis dans le RCP d'omalizumab).**
- ne peut être inclus dans un essai clinique en cours."*

La posologie préconisée est de 100 mg administré en sous-cutané toutes les 4 semaines.

Le mepolizumab (SB 240563) est un anticorps monoclonal humanisé (IgG1, kappa) produit sur cellules ovariennes de Hamster (CHO), qui se fixe sur l'interleukine 5 (IL-5), principale interleukine impliquée dans la production, la maturation et l'activation des polynucléaires éosinophiles.

Cette fixation bloque sa liaison à la chaîne & du complexe récepteur de l'IL-5 exprimé sur la surface cellulaire des éosinophiles entraînant une inhibition de la voie de signalisation de l'IL-5 ce qui a pour but de limiter la production et la durée de vie des éosinophiles sanguins et tissulaires.

Il s'agit de la première demande d'enregistrement d'un médicament anti IL5 dans le traitement de l'asthme.

Il est à noter que d'autres anticorps monoclonaux recombinants anti-IL5 sont en cours de développement et font l'objet d'études cliniques de phase III internationales (incluant la France) en cours de recrutement dans l'asthme sévère (benralizumab et le reslizumab). D'autres anticorps monoclonaux agissant sur la voie des Th2 anti-interleukines IL4 et IL13 font également l'objet d'essais cliniques en cours dans le traitement de l'asthme sévère (lebrikizumab, tralokinumab, dupilumab).

A ce jour, le mépolizumab n'a d'autorisation de mise sur le marché dans aucun pays. Un dossier de demande d'AMM européenne en procédure centralisée est en cours d'évaluation pour la spécialité Nucala® (mepolizumab) 100 mg poudre pour solution injectable par voie sous cutanée.

En France aujourd'hui, 3 études cliniques utilisant le mépolizumab dans l'asthme sévère sont en cours sur le territoire français.

- 1 étude multicentrique internationale de phase IIIb (200 862), randomisée, en double aveugle contre placebo (24 semaines), ayant pour principal objectif l'évaluation de l'effet sur la qualité de vie du mépolizumab en traitement additionnel chez des patients d'au moins 12 ans d'âge présentant un asthme sévère à éosinophiles défini selon les mêmes critères que dans les études cliniques pivots MENSA et SIRIUS. En France, le recrutement a débuté en mars 2015 et il est prévu d'inclure 30 patients sur le territoire. Une phase d'extension est également prévue pour les patients ayant participé à cette étude

- 2 études d'extension sont en cours ayant permis l'accès au mépolizumab pour les patients qui ont participé aux études cliniques randomisées les plus récentes DREAM, MENSA, et SIRIUS. Le recrutement dans ces études d'extension est terminé avec 64 patients poursuivant un traitement (sur un total de 150 patients ayant reçu initialement du mépolizumab dans le cadre de ces 3 études en France).

Serge KOUZAN explique que l'asthme est une maladie inflammatoire chronique des voies aériennes avec de nombreuses cellules médiatrices. L'obstruction bronchique, par opposition à la bronchite chronique tabagique, est réversible. La morbidité de l'asthme est essentiellement due aux exacerbations qui entraînent des insuffisances respiratoires qui peuvent engendrer un coût médical et social (traitements, hospitalisations). Lorsque l'asthme devient grave, il peut survenir des épisodes d'insuffisance respiratoire aiguë qui nécessitent l'hospitalisation du patient. La maladie peut être mortelle en particulier lorsque le bronchospasme est négligé. Avant l'avènement des corticoïdes inhalés, dans les années 70-80, l'utilisation des bêta-mimétiques (Ventoline®, etc.) sans corticothérapie associée masquait l'inflammation sous-jacente et donc le risque de bronchospasme sévère, ce qui pouvait résulter en la survenue de morts brutales.

La problématique du traitement de l'asthme réside dans la iatrogénie de la corticothérapie qui, si elle s'avère par voie inhalée, est importante lorsqu'elle est administrée par voie générale et au long cours. Chez quelques patients, la maladie peut évoluer vers une insuffisance respiratoire chronique avec une réversibilité qui va se réduire au fil du temps. Dans ce cas, la problématique rejoint celle de la BPCO.

La fréquence de la maladie a doublé depuis trente ans, certainement sous l'effet de modifications environnementales. De nombreuses hypothèses sont émises (hygiène, piscines, paracétamol, tabagisme parental ou *in utero*, obésité, etc.) sans que personne ne soit réellement en mesure d'expliquer cette augmentation de la prévalence. Il existe en outre un gradient géographique, l'asthme étant plus présent dans les pays nordiques que dans le sud et dans les pays industrialisés de l'ouest que de l'est.

L'avènement de la corticothérapie inhalée dans les années 80 s'est traduit par une diminution réelle et régulière de la mortalité à l'asthme. Toutefois, l'asthme sévère n'a pas diminué et la morbidité et les coûts induits restent inchangés.

Le traitement de l'asthme se fait par paliers selon les recommandations établies dans des consortiums tels que le GINA (Global INitiative for Asthma) en augmentant les thérapeutiques médicamenteuses pour obtenir le contrôle des symptômes évalués sur la limitation des activités, les réveils nocturnes, le recours à des traitements bronchodilatateurs de courte durée d'action, l'existence d'exacerbations. Le patient est alors identifié comme contrôlé ou non. Dans les stades les moins sévères le traitement repose sur la corticothérapie inhalée à faible dose. Au fur et à mesure de la perte de contrôle de l'asthme, la corticothérapie est augmentée et/ou elle est associée à des bêta-mimétiques de longue durée d'action. Il peut être adjoint au traitement d'autres molécules telles que le tiotropium ou le montelukast et éventuellement la théophylline. Si ces traitements sont inopérants, le patient atteint le palier 5 avec un asthme caractérisé par des exacerbations fréquentes, une amputation de la fonction respiratoire, un handicap et des hospitalisations fréquentes. Le praticien doit alors se résoudre à administrer un traitement corticoïde oral, avec la iatrogénie qui en découle et éventuellement discuter l'introduction du traitement par omalizumab (Xolair) qui cible les anticorps IgE.

La corticothérapie inhalée, introduite dans les années 80, a significativement diminué la mortalité dans l'asthme.

*Claire GUY quitte la séance à 16 heures 15.*



Malgré tout il persiste entre 5 et 10 %, des patients chez qui les stratégies thérapeutiques actuelles ne marchent pas et qui présentent un asthme persistant sévère. Ce dernier se définit comme une maladie difficile à contrôler, bien que le diagnostic ait été posé correctement et que la thérapeutique soit optimale. L'asthme sévère nécessite une prise en charge par des centres compétents, avec une approche standardisée. Après avoir éliminé les cas de diagnostic inapproprié (12 à 30 % des cas : dysfonctionnement des cordes vocales, tumeur trachéale, etc.), il convient d'identifier les comorbidités qui favorisent l'asthme telles que le tabac, le reflux gastro-œsophagien ou l'aspergillus. Dans l'approche de l'asthme sévère, une étape fondamentale consiste à s'assurer que les patients ne sont pas sous-traités. A titre d'exemple, une étude française a montré que chez des patients asthmatiques non contrôlés, 25 % n'ont que de la Ventoline® à la demande, 39 % ont une corticothérapie intermittente et seulement 22 % ont accès aux traitements proposés par les recommandations. Une autre étude montre que parmi 100 patients recensés pour un asthme difficile, 18 sont atteints d'une autre pathologie, 21 nécessitent simplement une optimisation de leur traitement, 38 sont cortico-sensibles, les 25 restant sont effectivement atteints d'un asthme sévère cortico-résistant.

Les asthmes sévères cortico-résistants concernent 5 à 10 % des patients, mais représentent trois quarts des dépenses (médicaments, hospitalisation, coûts indirects). C'est un ensemble très hétérogène qui va regrouper en réalité plusieurs maladies.

Les schémas conceptuels dans l'asthme ont évolué ces dernières décennies en fonction des déconvenues expérimentales et notamment de la rediscussion du rôle de l'éosinophile. Dans les schémas physiopathologiques, les cellules inflammatoires, notamment lymphocytes TH2 et TH1, éosinophiles, polynucléaires jouent un rôle pour lequel persiste encore des inconnues. Dans la voie TH2, les éosinophiles sont attirés par l'interleukine 5 (IL5). Dans une autre voie TH2 interviennent les interleukines 4 et 13 (IL4 et IL13) qui vont avoir une action sur l'épithélium avec notamment un marqueur, la périostine. Il existe également une voie non TH2, dans laquelle le neutrophile et les muscles sont les cellules effectrices. Par ailleurs, l'interaction entre les déficits de l'épithélium et les cellules inflammatoires joue un rôle important, y compris les facteurs tels que le tabagisme, les bactéries et les virus qui modifient les réactions de l'immunité. En outre, il existe une susceptibilité génétique de l'asthme complexe et encore non élucidée.

Il est difficile de connaître les cellules impliquées dans le processus inflammatoire bronchique d'un patient donné. Cela nécessiterait notamment un lavage alvéolaire ou une expectoration induite, techniques dont l'exécution et la lecture sont difficiles et qui peuvent être mal tolérées. Par ailleurs, à côté des médiations immunologiques, des compartiments anatomiques remaniés peuvent jouer un rôle pathogène, par exemple les modifications histologiques permanentes de la membrane basale et du muscle bronchique (la technique de thermoplastie bronchique, à visée destructrice, semble diminuer les exacerbations) ; de plus, l'innervation autonome, sympathique et para-sympathique interviennent (avec l'introduction récente du tiotropium dans l'algorithme de traitement).

Il y a quelques années, le concept de base reposait sur le fait que la partie TH2 de l'immunité était prédominante. Les éosinophiles étaient considérés comme les cellules à l'origine des lésions et de l'apparition des symptômes. Ainsi la guérison devait reposer sur l'élimination des éosinophiles.

La méthodologie dans l'asthme a également changé. Dans les études cliniques, le gold standard des années 90 était le VEMS (avec ou sans provocation allergénique) et qui servait notamment pour l'obtention de l'AMM. Il y avait également des études reposant sur le sevrage de la corticothérapie, dont la méthodologie est difficile car, dans la pratique, les patients sont sur-traités, ce qui nécessite de diminuer la corticothérapie à la dose minimale efficace avant de débiter l'essai. De plus, il peut être observé un effet «essai clinique» non négligeable.

Dans les années 2000, des médicaments qui n'ont pas montré d'activité sur le VEMS ont été mis sur le marché, dont le plus connu est le Xolair® (omalizumab). Le traitement visait à diminuer le nombre d'exacerbations, et ciblait les patients ayant un taux d'IgE élevé. Après l'AMM, il a été observé que seule la moitié des patients ciblés sont répondeurs au Xolair et que des marqueurs d'activation pouvaient être pertinents, en particulier, le NO exhalé, la périostine et les éosinophiles dans le sang ou l'expectoration.

Le mépolizumab est une molécule dont le développement date des années 2000. Il a été initié selon le modèle standard dans le traitement des asthmes modérés, qui étaient encore symptomatiques en dépit de la corticothérapie inhalée. L'essai princeps publié en 2007 s'est révélé négatif. Les études montraient que le médicament supprimait l'éosinophilie sanguine, par contre il n'y avait aucun effet sur le VEMS ni sur les symptômes.

Il a alors été tenté de rechercher des sous-groupes de patients homogènes afin de trouver des phénotypes, qui idéalement devraient partager la même histoire naturelle, les mêmes caractéristiques physiologiques, cliniques et génétiques, pour qu'il y ait une réponse prévisible au traitement. En fait, de nombreux facteurs jouent un rôle : tabac, hormones, virus et bactéries, obésité, activité physique, exposition environnementale, etc. L'approche historique basée sur le concept d'asthme intrinsèque et extrinsèque a été abandonnée compte tenu de l'identité des cellules inflammatoires impliquées, et il en est de même pour celle basée sur

la prédominance de population inflammatoire effectrice (neutrophile, éosinophile, etc.). Dans les nouvelles approches, un certain nombre de caractéristiques émergent, en particulier l'âge de début de la maladie. Il y a des tentatives pour individualiser des agrégats : VEMS, âge de début de la maladie. Les 5 groupes qui ressortent ne sont pas homogènes, et tous les types de cellules médiatrices sont impliqués dans chacun des groupes. Aujourd'hui, il n'est donc pas possible d'isoler des groupes distinctifs par des caractéristiques propres de mécanismes, de clinique et donc de sensibilité à un médicament.

Actuellement, quelques marqueurs de prédictivité de réponse semblent intéressants : la périostine (action sur le voie IL4 et IL13). Les marqueurs de pilotage de l'inflammation éosinophilique (par exemple le NO exhalé) ne sont en revanche pas admis dans les recommandations. Les échecs successifs ont finalement permis de réévaluer le rôle de l'éosinophile, aujourd'hui considérée comme un co-facteur dans les problèmes épithéliaux, musculaire de la bronche ou autre et seulement dans certains sous-groupes.

Willy ROZENBAUM remercie Serge Kouzan pour sa présentation, laquelle illustre parfaitement la complexité de la pathologie.

*Christian FLAISSIER quitte la séance à 16 heures 35.*

La description du dossier mépolizumab est abordée.

En ce qui concerne les données animales, l'évaluateur de l'ANSM précise que le dossier est complet répondant aux guidelines en vigueur. Il n'a pas été identifié d'organe cible. Des anticorps antimépolizumab ont été observés chez 2 singes sur 65 traités, sans association d'effets indésirables, ce qui traduit un potentiel antigénique faible. Les études animales de reprotoxicité, n'ont pas révélé d'effets délétères sur la fertilité et la reproduction (souris, singe), mais le mépolizumab passe la barrière placentaire chez le singe (concentrations plasmatiques de mépolizumab mesurée chez les nouveau-nés 2,4 fois plus élevées que chez les mères).

Au plan de la pharmacocinétique, s'agissant d'une protéine, le métabolisme du mépolizumab est ubiquitaire (pas d'étude sur l'insuffisance rénale ni dans l'insuffisance hépatique). La demi-vie du produit étant de 16 à 22 jours, le rythme des administrations a été déterminé à une injection toutes les 4 semaines. Il n'a pas été conduit d'étude d'interactions médicamenteuses.

Le développement clinique du mépolizumab dans l'asthme consiste en 3 anciennes études utilisant des doses élevées par voie intraveineuse allant jusqu'à 750 mg, et 4 études plus récentes : une étude de recherche de dose sur 12 semaines, 2 études évaluant les effets de mépolizumab sur les exacerbations d'asthme (DREAM et MENSA) et une étude mesurant l'épargne cortisonée avec mépolizumab chez les patients cortico-dépendants (SIRIUS).

L'étude de recherche de doses menée chez 70 patients asthmatiques a montré une réduction significative des éosinophiles circulants similaires avec les doses de 75 mg IV, 250 mg SC et 125 mg SC. La biodisponibilité absolue du mépolizumab par voie sous cutanée de 75 % mesurée dans une étude de pharmacocinétique a déterminé le choix d'une dose de 100 mg par voie sous cutanée pour la poursuite du développement clinique.

Les études MENSA et SIRIUS ont utilisé la même posologie de 100 mg par voie sous-cutanée qui est celle préconisée dans le cadre de la demande d'ATUc.

L'étude DREAM, multicentrique, randomisée contre placebo double aveugle, a comparé l'administration intraveineuse de mépolizumab 75 mg, 250 mg et 750 mg pendant 52 semaines (soit 12 injections). L'étude MENSA, multicentrique, randomisée contre placebo, a comparé mépolizumab 75 mg intraveineuse et mépolizumab 100 mg sous-cutané pendant 28 semaines (soit 8 injections). Les effectifs dans chaque groupe de traitement étaient de l'ordre de 150 à 200 patients. Les critères d'inclusion définissant un asthme sévère étaient identiques dans les 2 études, à savoir, un syndrome obstructif persistant (VEMS < 80 %) et des antécédents d'au moins 2 exacerbations sévères nécessitant une corticothérapie systémique et/ou hospitalisation ou admission dans un service d'urgence dans les 12 derniers mois, malgré un traitement de fond par corticoïdes inhalés à fortes doses (soit > 800 µg/jour pour les adultes ou > 400µg/jour pour les adolescents, équivalent de fluticasone) associée aux autres traitements de fond (LABA, antileucotriène, théophylline). La définition du phénotype éosinophilique pour l'inclusion était différente entre les 2 études. Dans l'étude DREAM les patients devaient présenter une éosinophilie sanguine  $\geq 300$  cellules/ $\mu$ l ou un taux d'éosinophiles dans l'expectoration > 3 % ou un taux de NO exhalé > 50 ppb ou l'existence d'une détérioration rapide après réduction  $\geq 25$  % de la dose des corticoïdes inhalés ou oraux dans les 12 mois précédents. Dans l'étude MENSA, les patients devaient avoir soit une éosinophilie sanguine  $\geq 300$  cellules/ $\mu$ l dans les 12 mois précédents l'inclusion soit 150 cellules/ $\mu$ l à l'inclusion.

Un effet significatif du traitement mépolizumab sur la fréquence de survenue des exacerbations aux environs de 50 % de réduction par rapport au placebo est observé de façon constante dans les études cliniques (études individuelles et meta-analyses); ce qui correspond à une diminution du taux annuel moyen d'exacerbations de 2,40 (placebo) à 1,24 (mépolizumab) dans l'étude MENSA et de 1,75 (placebo) à 0.87

(mépouzumab) dans l'étude DREAM. Un profil équivalent d'efficacité a également été observé sur les exacerbations nécessitant une hospitalisation ou une visite en service d'urgence.

Les analyses en sous-groupes révèlent un effet significatif seulement pour les sous-groupes de patients ayant des antécédents de plus de 2 exacerbations (non significatif pour des ATCD de 2 exacerbations) dans l'année précédant l'inclusion et des taux d'éosinophiles circulants à l'inclusion > 500 cellules/ $\mu$ l.

L'étude SIRIUS, multicentrique, double aveugle, randomisée contre placebo, visant à évaluer l'effet sur l'épargne cortisonnée orale a inclus 69 asthmatiques adultes et adolescents de plus de 12 ans traités par mépouzumab 100 mg sous-cutanée (placebo : N= 66 patients). Les critères d'inclusion définissant l'asthme sévère à éosinophiles étaient ceux de l'étude MENSA mais tous les patients inclus devaient être cortico-dépendants (au moins 5 mg/jour équivalent prednisone en continu). Une phase d'optimisation de 3 à 8 semaines préalable était prévue afin de rechercher pour chaque patient la dose de corticoïde oral minimale efficace avant l'initiation du traitement par mépouzumab 100 mg sous-cutanée ou le placebo. Après une phase d'induction de 4 semaines suivant la première injection, le traitement était poursuivi sur 16 semaines à raison de 1 injection sous cutanée toutes les 4 semaines (soit 6 injections de 100 mg au total) avec tentative de diminuer la corticothérapie orale.

Le critère principal était l'évaluation pendant les semaines 20 à 24 du pourcentage de diminution de la corticothérapie orale par rapport à la valeur à l'initiation du traitement par mépouzumab, avec maintien du contrôle de l'asthme.

Les résultats montrent que les corticoïdes ont pu être d'avantage diminués dans le groupe traité par mépouzumab que dans le groupe placebo, mais la différence entre les groupes, bien que statistiquement significative reste modeste (*odd ratio* de 2.39 (IC95 % : 1.25, 4.56 ; p= 0.008). Il n'a pas été possible de diminuer la corticothérapie orale pour 36 % des patients (N = 25) traités par mépouzumab contre 56 % (N=37) dans le groupe placebo. La proportion de patients sevrés des corticoïdes oraux était faible et identique entre le groupe mépouzumab et le groupe placebo (environ 10 %), pouvant suggérer, pour ces derniers, et hors d'un possible effet "étude clinique", un doute sur l'assurance de leur réelle cortico-dépendance et ainsi sur la validité de la phase d'optimisation.

La proportion de patients ayant atteint la dose de  $\leq$  5 mg d'équivalent prednisone était de 54 % (37/69) dans le groupe traité par mépouzumab (contre 32 % [21/66] dans le groupe placebo (p=0025). L'effectif de cette étude est faible (135 patients au total), et la durée d'observation est courte.

Sur l'ensemble des études cliniques réalisées, l'effet du mépouzumab sur l'obstruction bronchique est variable avec un effet sur le VEMS très marginal et le plus souvent non significatif par rapport au placebo.

Le mépouzumab a été globalement bien toléré. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés dans les études cliniques dans l'asthme sont les maux de tête et les inflammations nasopharyngées. Moins fréquemment des cas d'eczéma et de congestion nasale sont également décrits. Les réactions au site d'injection (douleur, érythèmes, gonflements, prurit, sensations de brûlure) ont été rapportées avec une intensité légère à modérée, régressant en quelques jours. Il existe un risque de réactions d'hypersensibilité immédiate ou d'apparition retardée (réaction de type IV). Il n'a pas été décrit de choc anaphylactique.

La présence d'anticorps anti mépouzumab à des taux les plus souvent faibles, a été observée. Le principal risque étant la survenue d'une réaction d'hypersensibilité immédiate ou retardée, le protocole de surveillance recommande une surveillance du patient d'une heure après chaque injection. Le mépouzumab est contre-indiqué en cas d'hypersensibilité au mépouzumab. Hormis l'efficacité du produit, il n'est, *a priori*, pas requis de surveillance spécifique.

Au total, au vu des essais cliniques disponibles, le mépouzumab induit une diminution très significative des éosinophiles circulants. Un effet du mépouzumab 100 mg en injection sous-cutanée toutes les 4 semaines est observé sur les exacerbations d'asthme (environ 50 % de diminution du taux annuel), mais cet effet prédomine dans le sous-groupe de patients ayant un taux d'éosinophiles circulant à l'inclusion  $\geq$  500 cellules/ $\mu$ l et des antécédents de plus de 2 exacerbations annuelles ayant nécessité une corticothérapie orale. Il n'est pas démontré d'effet significatif du mépouzumab sur le syndrome obstructif. La tolérance du mépouzumab est bonne, avec néanmoins peu de recul sur l'utilisation à long terme.

En conclusion, au vu des résultats des analyses en sous-groupes (non publiées) dans chacune des études et des interrogations qu'elles soulèvent à ce jour, la population cible pour laquelle le bénéfice clinique est attendu reste à définir.

*Stéphane TELLEZ quitte la séance à 16 heures 40.*

Willy ROZENBAUM souligne la complexité du dossier, et notamment la difficulté à définir la population cible. Il demande à Serge Kouzan s'il existe un réel besoin de traitement complémentaire au regard de la pharmacopée actuelle.

Serge KOUZAN note que le médicament pourrait concerner 200 ou 300 patients par an pour lesquels il existe d'autres choix thérapeutiques : deux autres molécules anti-IL5 sont en cours de développement ainsi que deux molécules anti-IL4 et anti-IL13. Les patients qui présentent un asthme sévère cortico-résistant médié de façon prédominante par TH2 ont des alternatives de traitement. La mise en place d'un programme de distribution indiscriminé aura pour effet de tarir les essais cliniques sans répondre à un réel besoin de santé publique.

*Serge Kouzan quitte la séance.*

Willy ROZENBAUM n'a pas le sentiment qu'il existe un besoin urgent de mettre à disposition le médicament.

Michel BIOUR s'interroge sur l'existence d'une corrélation entre le taux d'éosinophilies périphériques et tissulaires.

L'évaluateur de l'ANSM répond qu'étant donné que la mesure dans l'expectoration est complexe, cette donnée est difficile à évaluer. Le taux d'éosinophile sanguin correspond à un critère d'inclusion utilisé dans les études cliniques réalisées par le laboratoire pour cibler une population d'asthme à éosinophiles.

Willy ROZENBAUM précise que les critères d'évaluation principaux sont bien d'une part le nombre d'exacerbations et d'autre part l'épargne cortisonique.

Gwenaëlle ALLAIN VEYRAC a le sentiment que le médicament peut présenter un grand intérêt sous réserve que la population cible soit trouvée.

Albert TRINH-DUC souligne le fait que le critère retenu par la firme, à savoir le taux d'éosinophiles sanguins, ne permet *a priori* pas de discriminer la population cible bénéficiant du traitement.

Hélène POLLARD émet l'hypothèse que le laboratoire a voulu contrer la concurrence en déposant une demande avant les autres.

Un évaluateur de l'ANSM observe que le produit est en développement depuis de nombreuses années.

Willy ROZENBAUM souligne la difficulté de développer des essais dans le cadre de cette pathologie. Il propose de porter l'avis suivant aux voix :

*« Au vu des données disponibles, la commission est-elle favorable à l'utilisation de mépolizumab dans le traitement de l'asthme sévère à éosinophile dans le cadre d'une ATU de cohorte ? »*

*La Commission, après en avoir délibéré, a rendu un avis défavorable à l'unanimité à l'utilisation de mépolizumab dans le cadre d'une ATU de cohorte dans le traitement de l'asthme sévère à éosinophile compte tenu d'une part des alternatives disponibles notamment par le biais des essais cliniques en cours dans le traitement de l'asthme sévère utilisant des anticorps anti interleukines, et d'autre part des interrogations sur la définition de la population cible pour laquelle un bénéfice est attendu.*

*Contre : Nicolas ALBIN, Gwenaëlle ALLAIN-VEYRAC, Michel BIOUR, Isabelle DEBRIX, Hélène POLLARD, Albert TRINH-DUC, Willy ROZENBAUM.*

En l'absence de questions subsidiaires, le Président clôt la séance à 17 heures 10.

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

Willy ROZENBAUM