

Secrétariat des Commissions

Commission évaluation initiale du
rapport entre les bénéfices et les
risques des produits de santé N° 15

Compte rendu de la séance du 17 mai 2018

PARTICIPANTS

Membres de la Commission :

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

Membres de la Commission excusés :

Isma AZIBI
Jacques JOURDAN
Nathalie TELLIER

Directeur général de l'ANSM ou son représentant :

Marc MARTIN

Secrétariat de la Commission :

Marie-Lise MIGUERES
Magali RODDE

Participants de l'ANSM :

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

Laetitia BELGODERE, Direction des médicaments en oncologie, hématologie, immunologie et néphrologie

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

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

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

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

Caroline SEMAILLE, Direction des vaccins, médicaments anti-infectieux, médicaments en hépatogastroentérologie, dermatologie, de thérapie génique et des maladies métaboliques rares

Stéphane VIGNOT, Direction des politiques d'autorisation et d'innovation

Prestataires :

Thierry MARCOS, 3.0. Productions

Alba GARCIA, 3.0. Productions

Pierre Chanel KILAMA, Codexa

Ordre du jour réalisé

1	APPROBATION DU COMPTE RENDU DE LA COMMISSION DU 29 MARS 2018	4
2	DOSSIERS THEMATIQUES	4
2.1	Demandes d'autorisation temporaire d'utilisation de cohorte (ATUc) CART Cell : Kymriah / Yescarta (pour avis)	4
2.2	Demande d'autorisation temporaire d'utilisation de cohorte (ATUc) Apalutamide (pour avis)	15

Le quorum est atteint avec huit membres présents.

Le Président ouvre la séance à 13 heures 05.

1 Approbation du compte rendu de la commission du 29 mars 2018

Sous réserve de la prise en compte des demandes de modifications transmises, le compte rendu de la réunion de la commission initiale du 29 mars 2018 est approuvé par sept voix pour et une abstention

Michel BIOUR précise s'être abstenu, n'étant pas présent lors de la précédente commission.

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

Abstention : Michel BIOUR.

Annnonce des conflits d'intérêts (pour information)

Marie-Lise MIGUERES fait part d'un risque de conflit d'intérêts pour Hélène POLLARD, lors de la présentation du dossier Yescarta de Gilead. À ce titre, cette dernière sera invitée à sortir au moment de la délibération et du vote.

Marc BARDOU souligne que le débat lui reste évidemment ouvert.

2 Dossiers thématiques

2.1 Demandes d'autorisation temporaire d'utilisation de cohorte (ATUc) CARTCells : Kymriah et Yescarta (pour avis)

Introduction

Marc BARDOU indique que Nathalie Morgensztejn va dans un premier temps présenter une introduction générale puis la Commission sera amenée à rendre un avis sur deux dossiers.

Nathalie MORGENSZTEJN indique qu'il s'agit de deux produits de thérapie génique qui ciblent les patients à des stades avancés de la maladie, sans alternative thérapeutique.

Les CARTCells sont des produits de thérapie génique. Il s'agit en effet de cellules transduites par un matériel génétique en relation directe avec l'effet thérapeutique. Ils correspondent à une stratégie thérapeutique *ex vivo* (transduction du matériel génétique sur les cellules prélevées sur le patient) : si les cellules à transduire peuvent être celles d'un donneur, il s'agit ici d'une approche autologue (réinjection des cellules au patient chez qui elles ont été prélevées pour être transduites). Dans cette approche d'immunothérapie anti-cancéreuse, les cellules du patient sont génétiquement modifiées pour obtenir une efficacité anti-tumorale. Pour information, en janvier 2018, les CARTCells ont été déclarés médicament de l'année. Une AMM a été donnée pour un CARTCells (Kymriah) pour la première fois aux États-Unis en août 2017.

Les développements ont débuté par des académiques notamment pour le Kymriah à l'Université de Pennsylvanie et ont été repris au niveau industriel. Aujourd'hui, plusieurs développements des CARTCells sont en cours, par différents laboratoires, lesquels ciblent les cancers hématologiques. Kymriah et Yescarta s'avèrent être les plus avancés, avec pour cible le CD19, exprimé sur les cellules B uniquement. Ceci implique une transduction avec un vecteur viral intégratif pour escompter un effet prolongé d'un traitement en administration unique.

En termes de structure, Kymriah et Yescarta sont des lymphocytes T autologues transduits avec un vecteur viral non répliquatif intégratif (lentiviral, pour le premier, rétroviral, pour le second) :

- codant pour un récepteur chimérique avec une partie murine ;
- avec une partie extracellulaire qui reconnaît l'antigène CD19 des cellules B ;
- et une partie intracellulaire qui permet l'activation des lymphocytes qui détruisent les cellules tumorales B.

Il existe à ce jour trois générations de CARTCells. Ceux de seconde génération font l'objet d'une co-stimulation par un 4-1BB (Kymriah) ou un CD28 (Yescarta) pour activer les lymphocytes T.

Les CARTCells impliquent un mode de production assez long, avec plusieurs étapes. La première correspond à la cytophérèse du patient (prélèvement de cellules sanguines) à l'hôpital. Ensuite, les lymphocytes T sont isolés en laboratoire et mis en présence du vecteur viral (introduction et expression du transgène), sous un contrôle permanent. Après cette phase de transduction, une réintroduction des cellules T est opérée, requérant une lymphe-déplétion préalable (schémas avec cyclophosphamide et fludarabine) pour éviter toute compétition entre les cellules du patient et les cellules transduites, dans le but d'une pleine expansion de ces dernières. Pour finir, les cellules génétiquement modifiées des patients sont réinjectées. Ces processus nécessitent des délais plus ou moins longs. À titre d'exemple, même si la phase de transduction peut durer une dizaine de jours. Le délai médian entre la cytophérèse et la réinjection des cellules transduites est de 45 jours pour Kymriah dans la leucémie aiguë lymphoblastique B (LAL-B) et de 17 jours pour Yescarta. Cette durée dépend de l'acheminement et des contrôles réalisés.

Albert TRINH-DUC demande si la différence de délai médian entre Kymriah et Yescarta est liée à différentes localisations de sites de production ou plutôt à des techniques différentes.

Nathalie MORGENSZTEJN répond que les techniques s'avèrent assez similaires. Dans les faits, ces délais ont été discutés au plan européen.

Nicolas ALBIN note que le délai médian de Kymriah diffère selon l'indication [de 45 jours pour la leucémie aiguë lymphoblastique B (LAL-B)].

Nathalie MORGENSZTEJN précise que celui-ci peut varier, en cas de difficultés à obtenir une sélection des cellules satisfaisante. De plus, pour certains patients, l'amplification n'est pas possible.

Nathalie MORGENSZTEJN explique que ce délai vaut pour des patients n'ayant pu attendre la cytophérèse, du fait d'un pronostic relativement péjoratif. Plus globalement, des traitements de bridging consistant à diminuer la masse tumorale peuvent être dispensés aux patients dans l'attente qu'ils reçoivent le traitement CARTCells.

Marc BARDOU souligne que le délai médian concerne nécessairement les patients ayant reçu le traitement.

Serge ANE s'interroge sur la quatrième étape du processus (expansion cellulaire). Il souhaite savoir s'il est question de multiplication cellulaire.

Nathalie MORGENSZTEJN précise que la lymphodéplétion a été effectuée sur le patient afin de permettre l'expansion des cellules transduites en évitant toute compétition entre les cellules du patient.

Marie-Alix ALIX demande comment les cellules T peuvent être multipliées.

Nathalie MORGENSZTEJN explique qu'une sélection des cellules CD3s'effectue lors de la cytophérèse. Elles sont maintenues en culture avant la transduction, contrôlée. Lors de la réinjection au patient elles ont une expansion compte tenu de la lymphodéplétion et les cellules tumorales se voient réduites par le biais des cellules transduites.

Marc BARDOU ajoute qu'une fois les cellules transduites, elles se multiplient et se divisent *in vitro* avant d'être réinjectées.

Éléments sur le profil de sécurité des CARTCells anti-CD19

Nathalie MORGENSZTEJN indique que plusieurs niveaux de risque existent, identifiés et potentiels. Ils se caractérisent principalement par des syndromes de relargage cytokinique, en lien avec l'activation des cellules T. Un risque de mutagénèse insertionnelle théorique existe également (car il s'agit d'un vecteur intégratif), ainsi qu'un effet de cytopénie et des atteintes neurologiques.

Concernant le syndrome de relargage cytokinique, les effets peuvent aller du syndrome pseudogrippal (très fréquent) à une mise en jeu du pronostic vital, voire un risque fatal. Le délai médian de survenue s'établit à deux ou trois jours et celui de résolution à sept jours. La résolution s'obtient sous réserve d'une prise en charge très rapide et adaptée, en interaction avec les services de réanimation. Au regard de ce risque, des algorithmes de prise en charge des relargages cytokiniques ont été développés assez tôt, avec des publications de référence. Ils impliquent l'utilisation d'un antiIL6, letocilizumab pour lequel l'AMM a été

obtenue aux États-Unis, dans l'indication des relargages cytokiniques des CARTCells. Des corticoïdes sont également impliqués, mais avec un impact potentiellement négatif sur les CARTCells. En synthèse, les algorithmes de prise en charge passent par des vasoconstricteurs et, lorsque l'évolution se dégrade, par l'administration de tocilizumab, puis par les corticoïdes en cas de non-réponse.

S'agissant de la neurotoxicité, elle se manifeste par des convulsions, une encéphalopathie, des tremblements, mais aussi par des œdèmes cérébraux fatals. A noter que les premiers œdèmes cérébraux sont survenus après administration du CARTcells JCAR015 développé par les laboratoires Juno/Celgene. Les essais de JCAR015 ont été suspendus à cause d'un lien supposé avec la fludarabine qui est utilisée pour la lympho-déplétion et qui induit une toxicité neurologique. Après le retrait de cette dernière, les essais ont rapidement repris aux États-Unis, engendrant de nouveaux cas d'œdèmes cérébraux dont l'imputabilité au JCAR015 ne peut être exclue ce qui a conduit à l'arrêt du développement de JCAR015.

Concernant Yescarta et Kymriah, le délai d'apparition médian s'établit entre quatre et six jours et celui de résolution à environ quinze jours. Une surveillance neurologique et une sensibilisation des patients sont appliquées en particulier les premières semaines.

Albert TRINH-DUC s'interroge sur la capacité des neurologues à prédire la survenue d'œdème cérébral ou de convulsions chez des patients qui ne sont pas épileptiques à la base.

Nathalie MORGENSZTEJN explique que la sensibilisation des patients consiste à les rendre attentifs à tout élément anormal de type tremblements. Le neurologue vérifie si les patients ont reçu des traitements préalables de chimiothérapie avec une neurotoxicité particulière, par exemple. Il s'agit d'une simple surveillance, et non d'une prise en charge.

Albert TRINH-DUC souhaite savoir combien de temps les patients recevant l'injection du CARTCell restent hospitalisés.

Nathalie MORGENSZTEJN indique qu'il est clairement indiqué aux patients de rester près du centre. En pratique, les syndromes de relargage et la neurotoxicité se manifestent dans les premiers jours post-administration, concordant avec le délai d'hospitalisation. Dans le cas de la LAL, les jeunes patients peuvent être hospitalisés en attente de rémission.

Albert TRINH-DUC souligne que le taux de réponse globale devra être réabordé ultérieurement. En effet, les patients ne peuvent rester hospitalisés jusqu'à ce que l'effet soit perçu.

Nicolas ALBIN rappelle qu'il est question de leucémies aiguës en deuxième ligne et réfractaires, soit de patients cytopéniques avec environ 30 000 plaquettes, quelques polynucléaires, des transfusions et des épisodes infectieux itératifs, impliquant un environnement médical très proche. Les patients concernés n'ont aucunement le profil des patients ambulatoires.

Dans ce contexte, Albert TRINH-DUC ne comprend pas qu'après un délai de la lymphodéplétion d'environ trois jours, ces patients soient parfois contraints d'attendre jusqu'à plusieurs mois pour obtenir leur traitement. Il souligne le taux de mortalité conséquent entre le screening et la période d'injection.

Nicolas ALBIN reconnaît que la problématique du délai est prégnante. Dans les faits, il est tenté de maintenir les malades en état de rémission avec des traitements non optimaux. Cependant, pour certains, la maladie évolue entre temps.

Nathalie MORGENSZTEJN signale que le risque potentiellement fatal des syndromes de relargage cytokinique et de la neurotoxicité impose une sensibilisation particulière des investigateurs et des patients.

Les autres risques correspondent à l'effet *on target off tumeur* sur les cellules B saines avec des cytopénies et hypogammaglobulinémies justifiant le recours au traitement prophylactique par Immunoglobuline. Le risque de mutagénèse insertionnelle a également été identifié voilà plus d'une dizaine d'années sur les « enfants bulle » atteints d'un déficit immunitaire combiné sévère entraînant des leucémies secondaires. En pratique, celui-ci dépend du type de vecteur viral, du type de cellule transduite et de la pathologie sous-jacente. Concernant les CARTCells, il s'agit d'un risque théorique. De fait, il ne s'agit pas d'un vecteur de première génération, il ne cible pas les cellules souches et le risque est analysé dans le cadre du développement clinique, enfin ce risque fera l'objet d'un suivi au long cours.

Éléments de contexte clinique et thérapeutique des cancers hématologiques ciblés

Il existe deux types de cancers hématologiques ciblés par Yescarta et Kymriah. Yescarta cible le lymphome non hodgkinien agressif chez l'adulte (LNH - lymphome diffus à grandes cellules B) et Kymriah cible en plus du LNH chez l'adulte, la leucémie aiguë lymphoblastique B (LAL) de l'enfant et du jeune adulte.

Le lymphome diffus à grandes cellules B est le plus fréquent des LNH. Son incidence augmente notablement après l'âge de 65 ans, l'âge médian du diagnostic s'établissant à 64 ans. Le LNH existe sous des formes avec localisations SNC particulièrement péjoratives. En première ligne de traitement, l'administration de rituximab et dérivés anthracyclines (R-CHOP) permet une survie d'environ 75 % à six ans. Cependant, certains patients réfractaires rechutent, d'où le recours à une deuxième ligne de traitement : rituximab et dérivés platine (R-ICE), consolidés par une chimiothérapie à forte dose et une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques. Tous les patients ne sont pas éligibles à ce type de prise en charge, de par leur âge ou comorbidité et/ou une réponse insuffisante en deuxième ligne. Après le traitement de 2^e ligne, 60 % des patients rechutent.

La leucémie aiguë lymphoblastique est la plus fréquente des leucémies de l'enfant. Elle survient surtout entre deux et quinze ans et constitue à la fois une urgence diagnostique et thérapeutique. Elle représente une cause de mortalité pédiatrique importante en oncohématologie pour laquelle la population est différenciée en fonction de la présence d'une translocation sur un chromosome *Philadelphie* positif ou négatif. S'il est positif, la prise en charge implique des inhibiteurs de tyrosine kinase. La première ligne de traitement consiste en une multithérapie anticancéreuse avec une guérison pour environ 85 % des patients. Néanmoins, pour les patients qui rechutent, le pronostic devient très péjoratif. La deuxième ligne de traitement consiste ainsi en une chimiothérapie et greffe de cellules souches hématopoïétiques. Finalement, les patients ciblés dans ces développements cliniques correspondent à des situations compassionnelles palliatives.

Albert TRINH-DUC s'enquiert du taux d'échec chez l'enfant après la deuxième ligne.

Nicolas ALBIN répond qu'après une deuxième ligne de traitement pour les lymphomes et les leucémies aiguës, les taux d'échec s'avèrent très importants, très peu de patients pouvant alors être guéris.

Marc BARDOU note que 85 % de patients sont guéris en première ligne. Il souhaite savoir combien guérissent avec la deuxième ligne parmi les 15 % en rechute.

Nicolas ALBIN souligne que la situation d'absence d'alternatives intervient après la deuxième ligne de traitement. À ce stade, l'arsenal thérapeutique se trouve quasiment inexistant.

Albert TRINH-DUC croit savoir que le taux de guérison avoisine celui cité pour le lymphome. De fait, les greffes de cellules ne sont pas miraculeuses.

Nicolas ALBIN signale que la greffe de cellules souches n'est effectuée que sur les patients répondeurs. Ainsi, pour la leucémie aiguë, le traitement n'est consolidé avec une intensification thérapeutique (autogreffe) que chez ces derniers. Il ne sert à rien d'autogreffer un lymphome ne répondant pas à la deuxième ligne. Les lymphomes étaient auparavant greffés après la première ligne. Aujourd'hui, ils sont greffés en deuxième ligne, comme pour la leucémie aiguë, chez les patients répondeurs.

Albert TRINH-DUC s'enquiert de la signification de « répondeurs ».

Nicolas ALBIN précise que si le patient n'est pas répondeur, les ganglions continuent de grossir et la cytopénie s'accélère. Un répondeur implique, au minimum, 50 % de réduction.

Albert TRINH-DUC demande si la solution d'une greffe des cellules souches existe après la troisième ligne.

Nicolas ALBIN répond que la troisième ligne n'existe pas.

Albert TRINH-DUC explique que l'ATU qui sera proposée apparaîtra après la deuxième ligne, donc en troisième ligne. Dans ce cadre, il souhaite savoir si les répondeurs peuvent prétendre à une greffe de cellules souches.

Nicolas ALBIN précise qu'il n'est pas possible de répondre à cette question.

Nathalie MORGENSZTEJN indique la nécessité d'un certain recul pour pouvoir positionner les CARTCells en tant que traitement curatif ou en palliatif dans l'attente d'un prochain traitement ou d'envisager une greffe pour les patients candidats à la greffe.

Hélène POLLARD demande s'il est possible de réinjecter plusieurs fois de suite les CARTCells. En effet, si des problèmes se posent au niveau de la congélation, des cellules de réserve existent.

Nathalie MORGENSZTEJN répond que des réinjections ont en effet eu lieu dans des essais. Dans des cas d'échec et en l'absence d'alternatives, pour les patients non répondeurs ou répondeurs partiels aux CARTCells, des retraitements dans les essais académiques ont été effectués. Néanmoins, il s'agit d'un processus lourd pour les patients.

Driss BERDAI s'interroge sur un médicament au mécanisme d'action plutôt immunitaire : le blinatumomab, autorisé chez l'adulte, mais pas en pédiatrie. Il aimerait savoir si ce dernier présenterait un intérêt, au moins pour une partie des indications visées.

Nicolas ALBIN le croit. Il ajoute que le Blincyto est développé en pédiatrie. En l'absence d'alternatives thérapeutiques, ce médicament ne peut être éliminé de l'arsenal thérapeutique.

Les CARTCells sont reconnues comme des options thérapeutiques pouvant répondre à un besoin thérapeutique majeur. Ces traitements ont ainsi été évalués au niveau européen dans le cadre de procédures d'accès accéléré au marché type *PRIME*, traduisant une attente particulière sur ces traitements. Dans le lymphome non hodgkinien agressif, les réponses de Kymriah et Yescarta sont comparées à une étude historique où il avait été démontré une réponse complète de 7% chez les patients (étude SCHOLAR).

Sur les deux dossiers, les études pivots à l'appui des demandes d'ATU de cohortes sont identiques aux études déposées pour l'obtention des AMM aux États-Unis et en Europe. Concernant les lymphomes diffus à grandes cellules B pour l'adulte, il s'agit de l'essai clinique JULIET pour Kymriah et de l'essai clinique ZUMA-1 pour Yescarta, avec une sous-cohorte de patients atteints de LNH agressifs avec les lymphomes folliculaires transformés impliquant la même prise en charge que le lymphome diffus à grandes cellules.

S'y ajoute l'essai ELIANA, pour Kymriah développé dans la LAL-B chez l'enfant et le jeune adulte. Le suivi peut être soit intégré dans l'étude, jusqu'à quinze ans post administration, ou consister en un suivi sur cinq ans dans le cadre de l'essai clinique pilote, avant que les patients soient transférés dans une étude sur le long terme (soit jusqu'à quinze ans post-administration au total). Pour information, le suivi à long terme fait l'objet de discussions avec notamment des registres visant à le globaliser au niveau européen.

Il apparaît que les deux études de phase 2 avec Yescarta et Kymriah sont des études non comparatives pour lesquelles une comparaison historique est menée avec l'étude Scholar – portant sur plusieurs centaines de patients –, afin de comprendre l'attendu au niveau des populations en rechute ou réfractaires. Les études de phase 2 avec Yescarta et Kymriah impliquent une centaine de patients, avec un critère de jugement principal portant sur le taux de réponse global (et non de la survie globale, établie comme critère secondaire) basé sur l'hypothèse d'un taux de réponse avec une borne inférieure de l'intervalle de confiance supérieure à 20 %. Les développements ont fait l'objet d'avis scientifiques. Dans ces essais, des critères d'exclusion sont appliqués : patients présentant un score ECOG de 2 ou plus, patients VIH+ ou présentant des localisations neurologiques. Néanmoins, dans certains développements actuels, la population cible a été élargie. De fait, les patients avec un diagnostic péjoratif nécessiteront d'être traités en pratique clinique, faute d'alternative. Ainsi, malgré les craintes de recombinaison théorique vis-à-vis du VIH, par exemple, ce risque théorique est mis en balance avec la nécessité d'éviter le risque avéré d'une mort sous quelques mois.

Hélène POLLARD regrette que les patients VIH+ soient très souvent exclus des essais cliniques.

Nicolas ALBIN fait savoir que les représentants de patients ont formulé le même regret, aussi la demande a-t-elle été intégrée. Le point a été discuté lors du groupe de travail des médicaments en oncologie et hématologie (GTOH) et a révélé que nul n'était favorable à l'exclusion de ces patients.

Nathalie MORGENSZTEJN ajoute s'engager, avec Caroline SEMAILLE, à tout mettre en œuvre pour ne pas exclure cette population. Dans les faits, sa maniabilité se révèle difficile, aussi la difficulté de la prise en charge ne doit-elle pas être minimisée. Bien que les laboratoires ont mis en avant le risque de recombinaison (le vecteur viral Kymriah correspondant à une partie de VIH), les patients doivent pouvoir bénéficier du traitement, en l'absence d'autre option à très court terme.

Pour rappel, Kymriah et Yescarta disposent d'une AMM aux États-Unis. Kymriah l'a obtenue en août 2017, après un dépôt sur l'indication LAL en pédiatrie et jeune adulte. L'extension d'indication au LNH chez l'adulte pour Kymriah a ensuite été octroyée le 2 mai 2018. Yescarta a obtenu l'AMM aux USA en octobre 2017. Les dossiers sont en cours d'évaluation au niveau européen. Les RCP des ATU de cohorte seront harmonisées avec ceux des AMM, dans la mesure du possible.

Concernant l'accès précoce en France, certains centres sont familiers avec les CARTCells, de par leur implication dans les essais cliniques. Par ailleurs, plusieurs autres développements sont en cours pour Yescarta, dans différentes indications de cancers en hématologie. Enfin, quelques ATU nominatives de Kymriah ont été octroyées à la fin des inclusions des études ELIANA et de JULIET.

Enfin, il existe deux indications pour l'ATU de cohorte de Kymriah (LAL-B chez l'enfant et le jeune adulte) et une indication parallèle entre Kymriah et Yescarta sur le lymphome diffus à grandes cellules chez l'adulte.

Demande d'ATU de cohorte de Kymriah

L'étude à l'appui de la demande pour Kymriah dans le lymphome diffus à grandes cellules chez l'adulte, JULIET, a pour critère principal un taux de réponse global à trois mois, comme pour Yescarta, associant la réponse complète à la réponse partielle.

Albert TRINH-DUC souhaiterait connaître le taux de réponses partielles. Il croit savoir que pour les leucémies, celui-ci porte sur l'hémogramme (numération formule sanguine).

Nicolas ALBIN explique qu'au niveau des lymphomes, la progression est bien codifiée, la réponse complète correspond à la disparition de toutes les cibles et la réponse partielle à une disparition entre 50 et 75 %. Pour la leucémie aiguë, la blastose médullaire permet de définir la réponse et se trouve le plus souvent couplée à une réponse moléculaire cytogénétique.

Nathalie MORGENSZTEJN souligne que dans le cadre de l'étude JULIET, 30 % des 147 sujets analysés ont arrêté avant l'injection de Kymriah, en partie en lien avec les stades avancés de la maladie et des problématiques de production. 99 patients ont ainsi reçu le Kymriah.

Marc BARDOU précise que 147 patients ont été inclus.

Concernant les données cliniques de l'étude ELIANA dans la LAL chez l'enfant et le jeune adulte, le critère principal correspondait au taux de rémission global à 3 mois (réponse complète et réponse complète avec récupération incomplète des numérations sanguines). Au niveau des caractéristiques à la baseline, 18,5 % des 92 patients analysés n'ont pu recevoir l'injection. Les 75 patients ayant reçu le traitement avaient entre 3 et 23 ans. Ces derniers, dont le pronostic est très péjoratif après la première ligne, ont répondu à 60 % (réponse complète) aux CARTCells, bon taux par rapport à la population cible. Cependant, à l'heure actuelle, la durée de survie globale ne peut être estimée, le suivi des patients demeurant limité.

Sur ce dernier point, l'accès au tocilizumab doit être garanti pour qu'une fois le traitement par CART Cells décidé, le tocilizumab puisse être utilisé.

Pour les demandes d'ATU de cohorte de Kymriah, les libellés suivants ont été proposés, avant la stabilisation au niveau européen :

- *« enfants et jeunes adultes de 3 à 25 ans atteints de leucémie aiguë lymphoblastique en rechute ou réfractaire ne pouvant être inclus dans un essai clinique en cours et pour lesquels il n'existe pas d'alternative thérapeutique appropriée » ;*
- *« adultes atteints de lymphome diffus à grandes cellules B en rechute ou réfractaire qui sont inéligibles à une greffe de cellules souches autologues, ne pouvant être inclus dans un essai clinique en cours et pour lesquels il n'existe pas d'alternative thérapeutique appropriée ».*

– Yescarta

Un essai multicentrique non randomisé a été mené, avec une comparaison historique à Scholar. Il s'est basé sur une population adulte atteinte de lymphome diffus à grandes cellules B et, avec la même stratégie thérapeutique, sur des sous-populations de patients atteints de lymphome B primitif médiastinal et de lymphome folliculaire transformé. Ces derniers ont reçu une dose unique de CARTCells, avec un taux de réponse globale à trois mois en tant que critère principal.

Concernant les données d'efficacité, les caractéristiques à la baseline font part de 80 patients dans la cohorte des lymphomes diffus à grandes cellules B, dont 77 analysables. Ils sont âgés d'environ 58 ans, avec une prédominance d'hommes et un état de base relativement conservé. Quant aux patients réfractaires à la deuxième ligne, ils sont environ 77 %.

Aujourd'hui, les données s'enrichissent avec des actualisations escomptant une estimation de la survie globale, mais les suivis demeurent limités.

Michel BLOUR jugerait intéressant de s'attarder sur l'utilisation du tocilizumab.

Nathalie MORGENSZTEJN fait savoir que pour les deux laboratoires, il s'agit aujourd'hui de garantir de le mettre à disposition, en tant qu'élément majeur de prise en charge d'un risque fatal.

Nathalie MORGENSZTEJN explique que la prise en charge des relargages cytokiniques a été harmonisée dans tous les essais des CART Cells, et ce, dès les premiers essais académiques. De fait, grâce à une publication de référence de 2014 de Lee et al, le tocilizumab a été identifié très rapidement comme une option. Les facteurs prédictifs du syndrome de relargage cytokinique et de la neurotoxicité ne sont pas encore connus, bien que certaines publications évoquent l'influence de la masse humorale initiale (dans la leucémie au regard du risque de syndrome de relargage cytokinique notamment).

Nicolas ALBIN fait savoir que pour rendre son avis, le GTOH a souhaité auditionner les sociétés savantes – notamment la Société française d'hématologie – et des personnes ayant manipulé ces médicaments. Par la suite, une proposition de libellé a été formulée par les membres du GTOH. Finalement, un travail commun a été mené avec l'ANSM pour proposer un avis construit avec précaution.

Nathalie MORGENSZTEJN rappelle qu'un taux de réponse complète de 60 % dans la LAL et de 40 à 50 % dans le LDGCB (lymphome diffus à grandes cellules B) a été enregistré. Un profil de risque préoccupant existe, nécessitant une sensibilisation des patients, mais il est compensé par le bénéfice attendu dans cette population au pronostic péjoratif à court terme et sans alternative appropriée. Fort de ces éléments, le GTOH a donné un avis favorable pour les deux ATU de cohorte dans les indications suivantes :

- pour Kymriah : sur la leucémie aiguë lymphoblastique à cellules B en rechute ou réfractaire après deux lignes de traitement ;
- pour Kymriah et Yescarta : sur le lymphome B à grandes cellules chez les patients adultes en rechute ou réfractaires après deux lignes de traitement.

Aucune hiérarchisation n'a été établie entre les deux produits de thérapie génique, eu égard à la difficulté de comparer les deux traitements, et au fait qu'un élargissement de l'accès au traitement pour les patients en situation d'impasse thérapeutique a été jugé nécessaire. Vis-à-vis des essais cliniques, un élargissement à une population moins sélectionnée est demandé (pas uniquement ECOG 0 ou 1, n'excluant pas patients VIH+ ni les patients présentant des atteintes neurologiques). Enfin, le GTOH a insisté sur l'importance de la mise en place d'ATU de cohorte en tant qu'observatoire, dans la perspective d'une future mise à disposition plus large dans le cadre d'une AMM.

Marc BARDOU demande si le GTOH a jugé que l'ATU de cohorte devait être ouverte aux patients VIH+ et avec un ECOG supérieur à 1.

Nicolas ALBIN explique qu'il s'avère difficile d'exclure systématiquement les patients VIH+ même si ces patients n'ont pas été inclus dans les essais cliniques. Par ailleurs, trouver un patient en état de maladie réfractaire atteint d'un LNH après plusieurs lignes de traitement ou d'une leucémie aiguë avec un ECOG 0 ou 1 s'avère difficile. En l'occurrence, la différence doit être faite entre tumeurs solides et hématologie. Sur cette dernière, la maladie est si présente qu'elle impacte très vite l'état général. Dans le cas de patients répondeurs, l'état général s'améliore notablement. Aussi, il apparaissait difficile d'exclure systématiquement les patients avec un ECOG supérieur à 1.

Entre Yescarta et Kymriah, la technique de préparation diffère, mais pour différencier un médicament par rapport à l'autre, des éléments tangibles demandent à être trouvés dans le dossier. En parallèle des discussions européennes, le GTOH a ainsi voulu définir la notion d'impasse thérapeutique. Enfin, face au profil particulier du médicament, une nécessité d'accompagnement de la prescription s'impose, avec une définition des centres en capacité de prescrire et des indications de traitement.

Eu égard au processus de production potentiellement très long des CARTCells, Marc BARDOU demande si une indication existe pour attendre la troisième ou quatrième ligne, méconnue à ce jour, avant d'administrer les produits aux patients.

Nicolas ALBIN estime difficile de proposer une telle modalité thérapeutique dans le cas d'un lymphome, compte tenu du profil de toxicité. Il explique que le GTOH propose d'intervenir dès lors que la deuxième ligne

de traitement est épuisée. D'autre part, des centres devront être agréés et chacun devra apprendre à utiliser le médicament. Dans ce contexte, l'ATU pourrait permettre de préparer l'arrivée sur le marché du médicament.

Marc BARDOU s'enquiert des conditions techniques et réglementaires qu'un centre devra remplir pour pouvoir administrer les CARTCells aux patients sur l'ensemble du territoire (autorisations de greffe de moelle, conditions spécifiques pour la PUI, etc.).

Nathalie MORGENSZTEJN répond que la discussion sur la sélection des patients pouvant avoir accès au traitement est en cours. Dans les faits, il importe d'éviter que la sélection réalisée par les industriels lors des essais cliniques se maintiennent, d'où la discussion collégiale prévue notamment avec la DGOS, l'INCa et les ARS. Il s'agira de garantir une équité sur le territoire national et une sécurisation du dispositif. À ce sujet, il est à noter que les centres de cytophérèse traitent des situations d'urgence avec implication des services de réanimation suite à des rejets de greffe, aussi sont-ils déjà des environnements sécurisés. Néanmoins, dans le cadre de l'AMM, des documents de minimisation du risque et de trainings sont prévus sur les centres. Il est ainsi question d'anticiper le plan de gestion de risques à l'occasion de l'ATU de cohorte.

Marc BARDOU note que tous les centres procédant à de la greffe de moelle seront concernés.

Nathalie MORGENSZTEJN confirme que les centres de greffe de moelle seront concernés. Plus globalement, il a été décidé d'harmoniser les critères de sélection des centres pour les deux ATU, ce qui s'effectuera par le biais d'une démarche institutionnelle. De même, sur la sélection des patients, une collégialité est de mise pour s'assurer qu'ils en soient bien à une énième ligne de traitement et que telle est la meilleure option qui s'offre à eux. En effet, d'autres essais cliniques peuvent être mis en place avec des traitements hors thérapie génique. Un point pourra de nouveau être prévu en juillet pour partager sur la stabilisation de la sélection des patients et des centres.

Michel BIOUR s'interroge sur la surveillance des produits. Il estime que le suivi de pharmacovigilance est plus adapté à la détection de signaux à court terme et le registre à la détection de signaux à moyen ou long terme. Il demande si un registre européen ou mondial fonctionne déjà, auquel il serait pertinent d'associer le suivi de pharmacovigilance.

Nathalie MORGENSZTEJN assure que c'est un axe de la réflexion européenne. Sur le plan de gestion des risques, un travail a été demandé vis-à-vis du registre de greffe de moelle européen. Il s'agit d'étudier la manière de globaliser le suivi des CARTCells et d'envisager des partenariats avec les industriels.

Michel BIOUR souligne qu'en donnant une ATU de cohorte, la possibilité sera offerte de mettre des patients en ATU dans quelques semaines ou mois. Dans ce cadre, il souhaite savoir si le registre est fonctionnel.

Nathalie MORGENSZTEJN précise que la question du suivi à long terme ne se posera pas immédiatement. En pratique, les patients en ATU seront transférés dans les essais du laboratoire sur un suivi à long terme. Ces patients étant suivis dans des registres européens, indépendamment de leur traitement, il s'agira de concilier le suivi spécifique de chaque laboratoire avec le suivi globalisé des greffes de moelle pour pouvoir analyser les réponses et la sécurité à long terme des CARTCells.

Albert TRINH-DUC souhaite revenir sur le niveau d'état général. Face au souhait du GTOH de voir tous les patients inclus dans l'ATU de cohorte, il demande si l'efficacité manifeste du produit n'est pas également liée à l'évolution naturelle des patients. De fait, ces derniers ont été pris en charge sur un délai relativement long avant de pouvoir bénéficier du traitement : une sélection naturelle a pu être faite, ne faisant ressortir que les patients les moins agressés par la maladie (notamment ECOG 0 et 1). De plus, les effets indésirables s'avèrent relativement notables et sévères, voire fatals. Dans ce contexte, la question se pose du bénéfice à mettre sous médicament des patients très affaiblis.

Nicolas ALBIN confirme que les patients présentant le meilleur état général ont pu davantage attendre la thérapie. Il lui semble dommage de sélectionner l'ECOG si l'altération de l'état général est clairement liée à la prolifération tumorale. En effet, cela reviendrait à priver des patients d'un traitement efficace. En revanche, si l'état général est lié à des comorbidités ou pathologies associées, proposer ce dernier revient à prendre un risque.

Marc BARDOU souligne que tous les patients avaient un ECOG 0 ou 1 dans les essais cliniques. Compte tenu du profil de préparation du produit, il lui semblerait pertinent d'encourager les cliniciens à s'orienter assez tôt vers les CARTCells, une fois la rechute ou la réfraction à la deuxième ligne confirmée.

Nicolas ALBIN estime que si les CARTCells sont libérés dès la troisième ligne, les cliniciens traiteront les patients à cette occasion. Pour rappel, un lymphome en troisième ligne présente des évaluations relativement négatives.

Albert TRINH-DUC insiste sur l'existence d'un risque pour les patients envoyés en réanimation. Il s'interroge sur la légitimité de leur proposer un traitement dont l'efficacité reste incertaine, mais dont les risques d'effets indésirables se révèlent nombreux et sévères.

Nicolas ALBIN reconnaît que les données de réponse ne sont pas disponibles chez les patients présentant un mauvais état général. Toutefois, il rappelle que si l'état général est lié à la prolifération de la maladie, il ne voit pas de raison de les exclure.

Michel BLOUR rappelle que le profil de sécurité pour les deux produits est basé sur 150 patients, à court terme. Or, certains patients bénéficieront d'un suivi jusqu'à trois ans.

Marc BARDOU souligne qu'il a été établi que la quasi-totalité des cas présentait des syndromes de relargage de cytokine.

Nathalie MORGENSZTEJN signale que les AMM américaine et européenne énoncent clairement le fait que les patients étudiés présentent un ECOG 0 ou 1. Simplement, la contre-indication formelle n'a pas été l'option choisie pour l'ATU ni pour les AMM. Dans les faits, plus l'état de ces patients est altéré plus la prise en charge du relargage cytokinique se révèle difficile. Leur situation sera discutée au cas par cas de manière collégiale et l'alerte sera donnée sur le fait qu'il n'existe aucune donnée spécifique sur les ECOG supérieurs à 1.

Marc BARDOU observe que la présomption de rapport bénéfice/risque positif s'avère davantage incertaine en l'absence de données. Pour cette raison, il s'oppose à l'ouverture de l'ATU de cohorte aux patients ayant des atteintes cérébrales et aux patients VIH+, mais le maintien d'une ATU nominative paraît pertinent pour ces patients. Ainsi, si les patients potentiellement éligibles aux CARTCells sont à 99 % ECOG 2 ou plus, il n'est plus utile de donner une ATU de cohorte en plus de l'ATU nominative. À l'inverse, s'il s'agit essentiellement de patients sans atteinte cérébrale ou VIH-, avec un ECOG éventuellement supérieur à 1, seule l'ATU de cohorte est nécessaire. Reste qu'une interrogation se pose légitimement sur le profil de sécurité spécifique des patients avec une atteinte cérébrale liée à leur maladie ou des patients VIH+. Finalement, si la proportion de ces derniers parmi les malades demeure inconnue, le passage par une ATU nominative permettra sans doute une réflexion plus attentive sur la prescription.

Nathalie MORGENSZTEJN corrobore au fait que la distinction entre ATU de cohorte et ATU nominative importe. Dans ce cas particulier, l'ATU de cohorte permet d'encadrer avec le plan de gestion de risques, par exemple, ce qui peut également être opéré en ATU nominative protocolisée. Cependant, même si les AMM préciseront qu'il n'est pas question d'exclure d'emblée les patients VIH+ ou avec une atteinte cérébrale, la distinction des deux ATU restera pertinente au regard de la masse critique d'informations. De fait, l'ATU de cohorte constitue un élément de standardisation de l'accès aux CARTCells et du suivi.

Marc BARDOU ajoute qu'outre l'absence de données d'efficacité, des interrogations subsistent sur le profil de sécurité. Il n'est donc pas question d'encourager à exclure les patients évoqués, mais à s'interroger sur le rapport bénéfice/risque au cas par cas.

Hélène POLLARD juge la discussion très intéressante, dans la mesure où elle démontre la nécessité de ne pas exclure systématiquement certains types de patients posant problème. Concernant la position sur les ATU nominatives protocolisées, elle paraît pertinente, d'autant que suite à la fin des inclusions dans le cadre des essais menés en France, des procédures d'ATU nominatives sont envisagées pour permettre à certains patients l'accès à ces médicaments.

Nathalie MORGENSZTEJN rappelle qu'une fois l'AMM octroyée, il devient difficile de continuer à traiter de nouveaux patients quand il y a eu ATU nominative. Ainsi, proposer le produit en ATU nominative pour les patients VIH+ risque de poser problème pour traiter de nouveaux patients quand l'ATU de cohorte sera caduque.

Marc BARDOU souligne que l'avis de la commission n'est que consultatif sur l'indication de l'ATUc.

Marie-Alix ALIX s'enquiert d'un éventuel risque d'infection d'autres cellules par l'ARN viral génétiquement modifié et intégré chez le patient.

Nathalie MORGENSZTEJN rappelle qu'il s'agit d'une transduction *ex vivo*. En outre, il s'agit de séquences de virus, lequel perd toutes ses propriétés, et seul le transgène est introduit dans la cellule. Le risque

d'insertion est contrôlé, de même que la mise en culture du virus. Par rapport au VIH, les risques de recombinaison sont extrêmement bas en présence de sections très limitées du virus initial.

Driss BERDAI s'interroge sur la formulation de l'indication de l'ATU concernant la LAL B. Si le fait d'exprimer le CD19 n'est pas discriminant dans la réponse pour le lymphome à grandes cellules B, il serait en revanche pertinent de préciser, dans l'intitulé, le fait d'être CD19.

Nathalie MORGENSZTEJN en convient. Il s'agit de ne pas en faire un prérequis. En effet, si cela ne constituait pas une difficulté pour la LAL, il en va autrement pour le lymphome diffus à grandes cellules. Il est en effet admis que la tumeur est hétérogène et que des problématiques analytiques existent pour la détecter.

Marc MARTIN souhaite revenir sur la population à part pouvant être traitée dans le cadre d'ATU nominatives. Face à la problématique d'accès au traitement se posant une fois l'AMM donnée, il juge important d'essayer d'intégrer toute la population potentiellement éligible à un traitement dans l'ATU de cohorte, y compris les VIH+, sauf en cas de critères très différents. Dans ce cas, les critères d'accès doivent différer et les mesures de minimisation de risques être adaptées. Globalement, les critères différents ne peuvent se baser que sur des données et l'ATU de cohorte semble être le cadre le plus adapté pour le prévoir. De même, étant admis qu'aucune présomption d'inefficacité n'existe pour la population avec un ECOG supérieur à 1, cette dernière n'a pas à être exclue d'une ATU de cohorte. Finalement, il importe de ne pas diviser les populations entre ATU de cohorte et ATU nominatives.

Marc BARDOU convient que l'accès aux soins post-AMM et dans la phase de négociation du prix s'avère problématique. Néanmoins, dans cette indication très précise, compte tenu du profil du patient, du profil de sécurité, du profil de produit et de l'incertitude sur l'amplitude de l'effet, en particulier sur les populations exclues des essais cliniques, il revient à la commission de se substituer aux laboratoires pour procéder à l'évaluation de ces populations par le biais d'une ATU de cohorte.

Marc BARDOU croit savoir qu'il est actuellement question d'aider à faire face à la demande, compte tenu du prix des médicaments et de la négociation afférente, potentiellement compliquée.

Nathalie MORGENSZTEJN nuance ces propos. Si l'AMM stabilisée n'exclut pas les patients VIH+, l'ATU de cohorte pourrait représenter une pré-AMM indiquant que les données sont limitées sur ces populations, sans pour autant les exclure.

Marc BARDOU précise que les données ne sont pas limitées, mais inexistantes. De plus, la commission doit se positionner avant que l'AMM soit stabilisée.

Nathalie MORGENSZTEJN explique que proposer l'ATU de cohorte et l'ATU nominative reviendrait à traduire le RCP.

Marc BARDOU rétorque que la commission doit se prononcer sur une présomption du rapport bénéfices/risques positif.

Raphaël FAVORY demande s'il existe un risque théorique de voir le VIH muter et devenir plus virulent.

Nathalie MORGENSZTEJN répond que nul ne le sait, aucun patient n'étant exposé mais ce risque théorique est susceptible d'être limité et il est contrôlé.

Nicolas ALBIN estime que la commission a la possibilité de proposer un libellé qui interroge. À l'environnement sécurisé et aux centres référencés pourrait s'ajouter la décision collégiale d'indications avec une RCP (réunion de concertation pluridisciplinaire) régionale ou inter-régionale sur le CARTCells. Si la commission rappelle l'inexistence de données pour le VIH ou pour le patient présentant un ECOG supérieur à 1, elle pourra peser dans les décisions prises lors des RCP.

Nathalie MORGENSZTEJN explique que sur certains essais cliniques portant sur les CARTCells, la population cible est élargie. Les localisations SNC ont ainsi été prises en compte pour disposer d'une expérience clinique sur ces populations exclues des essais antérieurs.

Marc BARDOU en conclut que ces patients ne devront pas rentrer dans l'ATU de cohorte, puisqu'ils entreront dans les essais cliniques. Dans tous les cas, l'indication précisera « *ne pouvant pas rentrer dans un essai clinique* » sera maintenue.

Avant qu'il ne soit procédé au vote, Hélène POLLARD quitte la séance.

Marc BARDOU souhaite s'assurer que l'absence de hiérarchisation des deux produits ne vaut qu'au sein de leur AMM.

Nathalie MORGENSZTEJN explique que l'indication LAL enfant et jeune adulte n'est pas commune pour Kymriah et Yescarta.

Marc BARDOU fait part de la première question mise au vote :

« *Au regard de ces éléments, les membres de la Commission sont-ils favorables à la mise à disposition dans le cadre d'une ATU de cohorte de Kymriah des laboratoires Novartis dans les indications proposées par le GTOH :*

- *Leucémie aiguë lymphoblastique à cellules B en rechute ou réfractaire après deux lignes de traitement ou plus chez les patients âgés, au plus, de 25 ans ;*
- *Lymphome B à grandes cellules chez les patients adultes en rechute ou réfractaire après deux lignes de traitement ou plus*

Nathalie MORGENSZTEJN précise qu'un débat a eu lieu au GTOH sur le terme proposé par un des laboratoires dans l'indication, *n'étant pas éligibles à un essai clinique*. En pratique, dans chaque fiche de demande, est mentionnée que l'essai clinique est prioritaire sur l'ATU.

Driss BERDAI met l'accent sur le temps de mise à disposition du produit qui peut être long

Michel BIOUR propose le libellé suivant : « *Leucémie aiguë lymphoblastique à cellules B en rechute ou réfractaire après au moins deux lignes de traitement chez des patients âgés de moins de 26 ans.* »

Nathalie MORGENSZTEJN fait remarquer que le libellé devra être harmonisé avec l'AMM européenne.

Marc BARDOU comprend qu'il s'agira d'harmoniser avec la demande d'AMM.

Par ailleurs, il se dit très ennuyé vis-à-vis des patients avec un ECOG supérieur à 1, une atteinte neurologique et des patients VIH+, compte tenu de l'absence de données. Pour lui, il s'avère nécessaire de préciser qu'une RCP est requise avec un infectiologue pour les patients VIH+, et un neurologue pour les patients avec atteinte neurologique.

Nicolas ALBIN propose de spécifier que l'administration ne peut être envisagée que dans le cadre d'une RCP régionale ou inter-régionale. En revanche, il ne juge pas utile de préciser les intervenants spécifiques, dans la mesure où ces RCP sont déjà multidisciplinaires.

Marc BARDOU rappelle que lors de la mise en place des RCP VHC, les intervenants avaient été précisés.

Nicolas ALBIN l'entend. Néanmoins, il signale qu'en l'occurrence, des RCP sont déjà en place au sein desquelles le cas des patients est discuté.

Nathalie MORGENSZTEJN comprend qu'il s'agirait donc de mettre ces patients dans l'ATU de cohorte.

Marc BARDOU explique être plutôt partisan des ATU nominatives, afin de se questionner davantage au cas par cas. Il rappelle que des interrogations subsistent sur le profil de sécurité.

Il considère non recevable l'argument selon lequel, du fait du pronostic vital de ces patients, le niveau de risque n'importe que peu.

Nathalie MORGENSZTEJN précise qu'il avait été imposé lors des essais qu'un neurologue soit consulté à chaque inclusion de patient. Cette demande pourrait être formulée de façon explicite dans le libellé de l'ATU de cohorte.

Marc BARDOU souligne qu'il s'agit simplement, dans des situations particulières, d'être plus strict. Il n'est pas question que les RCP d'oncohématologie mobilisent l'ensemble des spécialités de l'hôpital.

Albert TRINH-DUC ajoute que le nombre de patients potentiellement concernés est faible.

Nathalie MORGENSZTEJN précise qu'il est question de dix à vingt patients *par centre*.

Marc BARDOU souhaiterait connaître le nombre de patients.

Nicolas ALBIN reviendra vers la commission à ce sujet.

Marc BARDOU propose de passer au vote en ajoutant les réserves de la commission concernant l'absence de données pour évaluer le rapport bénéfice/risque sur le statut ECOG, les patients avec atteinte cérébrale et les patients VIH.

La Commission, après en avoir délibéré, approuve à l'unanimité l'autorisation temporaire d'utilisation de cohorte (ATUc) pour KYMRIAHA dans les indications suivantes :

Kymriah est une immunothérapie à base de cellules T autologues génétiquement modifiées dirigées contre l'antigène CD19. Il est indiqué dans le

- *Traitement de la leucémie aigüe lymphoblastique (LAL) à cellules B chez les patients âgés de moins de 25 ans au moment où l'indication est posée, en rechute ou réfractaire après au moins deux lignes de traitement*
- *Traitement du lymphome B à grandes cellules chez les patients adultes en rechute ou réfractaire après au moins deux lignes de traitement.*

La Commission souligne qu'il n'y a pas de données dans les essais cliniques permettant d'évaluer le rapport bénéfice/risque chez les patients :

- *présentant un score ECOG supérieur à 1*
- *infectés par le VIH*
- *présentant des atteintes neurologiques.*

Le Résumé des caractéristiques du produit sera aligné avec l'issue du débat européen en cours.

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

Marc BARDOU en vient au second vote, précisant que les mêmes restrictions que celles indiquées précédemment pour Kymriah s'appliquent.

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

Yescarta est une immunothérapie à base de cellules T autologues génétiquement modifiées dirigées contre l'antigène CD19. Il est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints de lymphomes B à grandes cellules, en rechute ou réfractaires après au moins deux lignes de traitement.

La Commission souligne qu'il n'y a pas de données dans les essais cliniques permettant d'évaluer le rapport bénéfice/risque chez les patients :

- *présentant un score ECOG supérieur à 1*
- *infectés par le VIH*
- *présentant des atteintes neurologiques.*

Le Résumé des caractéristiques du produit sera aligné avec l'issue du débat européen en cours.

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

2.2 Demande d'autorisation temporaire d'utilisation de cohorte (ATUc) Apalutamide (pour avis)

Marc BARDOU indique qu'il est question de discuter de l'ATU de cohorte de l'apalutamide dans la prise en charge du cancer de la prostate non métastatique résistant à la castration chimique ou chirurgicale.

Vincent GAZIN précise que cette ATU de cohorte concerne des comprimés, dosés à 60 mg d'apalutamide. L'apalutamide est une molécule chimique qui se lie au récepteur des androgènes selon le même mécanisme d'action que l'enzalutamide, molécule de la même famille, actuellement autorisée dans la prise en charge du cancer de la prostate résistant à la castration métastatique. En présence de métastases, une autre molécule est utilisée : l'abiratérone. L'apalutamide agit également en inhibant les transcriptions des gènes soumis à l'action de la testostérone, soit la prolifération cellulaire.

La substance active est issue d'une synthèse en trois étapes, soit relativement courte, donc peu complexe. En outre, cette molécule s'avère très stable. Au niveau du produit fini, l'apalutamide se présente sous forme

de comprimés pelliculés verdâtres à libération immédiate. La forme cristalline, très faiblement soluble, est transformée en forme amorphe afin de favoriser la biodisponibilité.

Concernant la pharmacologie, la molécule inhibe le canal GABA, ce qui explique les effets de convulsions observés chez le chien et la souris, comme pour l'enzalutamide. Ce risque doit être pris en compte en clinique. Au niveau de la pharmacologie de sécurité, une inhibition des canaux hERG cardiaques est à signaler. Il n'existe pas d'autres effets sur le système cardiaque, sur le système respiratoire ou sur le système nerveux central. Les organes cibles sont les suivants : système reproducteur, glandes mammaires, hypophyse, glandes surrénales, thymus, paramètres hématologiques, foie. Globalement, les effets toxiques chez le rat et le chien sont liés à l'activité pharmacologique. Mis à part un effet sur la fertilité masculine, il n'existe pas d'autres effets nocifs.

Des surveillances sont organisées en clinique au regard des différents organes cibles.

Un évaluateur de l'ANSM rappelle les étapes de la prise en charge du cancer de la prostate. Pour les cancers de la prostate localisés, la stratégie est basée sur la surveillance active, la radiothérapie ou la chirurgie selon la présentation et le contexte. En cas de haut risque de récurrence, une castration, médicale ou chirurgicale, est discutée. Le patient est considéré en récurrence en cas d'élévation du PSA (rechute biochimique) ou d'apparition de lésions à distance (rechute métastatique). Il n'y a pas de recommandations consensuelles sur la prise en charge des évolutions du PSA sans lésions métastatiques visibles (rechute dite non métastatique). En cas de progression métastatique clinique ou en imagerie, le traitement repose sur l'hormonothérapie et la chimiothérapie.

Pour les patients atteints d'un cancer de la prostate, il s'avère utile de suivre l'évolution du PSA. Pour un patient dont le PSA augmente, la progression biologique (« *rising PSA* ») est définie par trois augmentations de PSA résultant de deux augmentations de 50 % au-dessus du nadir avec un PSA supérieur à 2 ng/ml. Le temps de doublement du PSA permet d'estimer la cinétique évolutive du cancer de la prostate. Pour un patient déjà sous hormonothérapie (taux de testostérone inférieur à 50 ng/dl), tout *rising PSA* confirmé conduit à définir la résistance à la castration, évolution péjorative de la pathologie.

Le cancer de la prostate résistant à la castration non métastatique représente environ 7 % de l'ensemble des cancers de la prostate. Environ 40 % de ces derniers sont considérés à haut risque évolutif. D'après les données de la littérature, le délai d'apparition de métastases osseuses pour un cancer de la prostate résistant à la castration non métastatique à haut risque évolutif s'établit à 25,2 mois et la survie globale pour ces patients à 44,8 mois. Actuellement, il n'existe pas d'autorisation de mise sur le marché au niveau européen pour les traitements à ce stade de la pathologie.

S'agissant de la mise à disposition de l'apalutamide, une AMM a été accordée aux États-Unis en février 2018, dans le « *traitement des patients atteints d'un cancer de la prostate non métastatique résistant à la castration* ». La posologie est de 240 mg/jour. En Europe, le dossier est en cours d'instruction. L'indication revendiquée pour l'AMM européenne est la suivante : « *le traitement des hommes atteints d'un cancer de la prostate résistant à la castration non métastatique à haut risque de développer une maladie métastatique* ».

Les essais cliniques pour cette molécule en France actuellement en cours concernent tous les stades de la pathologie : au niveau du cancer de la prostate localisé ou localement avancé, au niveau hormono-sensible métastatique, ou au niveau métastatique résistant à la castration, naïf de toute chimiothérapie. L'indication revendiquée pour l'ATU de cohorte est identique à celle de l'AMM européenne. Le laboratoire estime le nombre de patients susceptibles d'être traités en France à 315 par an, à la posologie de 240 mg/jour, soit quatre comprimés de 60 mg en prise unique. Les données cliniques supportant la demande d'ATU sont issues d'une étude de phase 3 « SPARTAN » laquelle permet d'évaluer l'efficacité et la supériorité de « apalutamide + ADT » versus « placebo + ADT (anti-androgène) » sur 1207 patients. Les patients inclus étaient atteints d'un cancer de la prostate résistant à la castration non métastatique, avec un temps de doublement du PSA inférieur ou égal à dix mois et trois facteurs de stratification, en fonction de :

- temps de doublement du PSA de moins de six mois ou entre 6 et 10 mois;
- la présence ou non d'un traitement préventif des lésions osseuses ;
- l'évolutivité locorégionale.

Cette étude est en cours, avec une randomisation de deux pour un ayant permis d'inclure 1 207 patients, soit 806 patients dans le bras de traitement apalutamide et 401 dans le bras placebo. Les caractéristiques démographiques sont bien équilibrées entre les deux bras.

Pour information, les données présentées sont issues d'un *cut-off* réalisé en mai. Une levée d'aveugle a eu lieu en juillet 2017 et un *cross-over* du bras placebo vers le bras apalutamide a été proposé en août 2017.

Marc BARDOU ne comprend pas que l'étude demeure en cours alors que le comité scientifique a mentionné l'existence d'une différence et levé l'aveugle en indiquant que tous les patients du groupe Placebo pouvaient être basculés dans le groupe apalutamide.

L'évaluateur de l'ANSM répond que les patients continuent d'être traités et suivis dans le cadre de l'étude.

Marc BARDOU relève néanmoins que les résultats donnés sont figés avec la fin des contrôles.

Vincent GAZIN admet que les données d'OS sont figées, mais souligne que des données de sécurité et de suivi long terme supplémentaires seront disponibles. Il précise que le DSMB avait déterminé qu'un *cross-over* pouvait être établi, eu égard à l'efficacité en termes de survie sans métastase.

L'évaluateur de l'ANSM récapitule les critères des traitements antérieurs avec des analogues de la GnRH, principalement. Concernant le critère primaire, la médiane de survie sans métastase était de 40,5 mois dans le bras de traitement apalutamide + ADT *versus* 15,7 mois dans le bras placebo + ADT, ce qui correspond à un risque de métastase distante ou de décès diminué de 70 %. Quant aux données de survie globale, elles sont actuellement immatures, mais en faveur du traitement, avec une réduction du risque de décès de 30 %. La survie globale médiane n'a pas été atteinte dans le bras apalutamide et s'élève à 39 mois dans le bras placebo. Les résultats après instauration du premier traitement des métastases (PFS 2) ont montré une diminution de 51 % du risque de progression après la première ligne de traitement des métastases ou de décès. Du côté des critères d'efficacité secondaires, l'ensemble des résultats se révèle en faveur du bras apalutamide. La réponse au PSA a également été étudiée, déclinée en trois items : temps de diminution du PSA à 50 % de la valeur initiale ou de réponse totale, et temps jusqu'à progression du PSA. Enfin, d'autres données de qualité de vie ont été fournies par le laboratoire pour cette ATU de cohorte :

- l'ajout de l'apalutamide à l'ADT ne nuit pas à la qualité de vie globale ;
- la tolérance est similaire entre les deux bras ;
- le taux de réponse aux questionnaires s'est élevé à 95,4 %.

Les données de sécurité, pour leur part, ont été établies à partir des études SPARTAN (étude pivot), PCR1019 (étude de phase 1) et ARN-509-001 (étude de phase 1/2), sur une population de 948 patients, principalement représentés par l'étude SPARTAN. Sur cette dernière, environ 61 % des patients étaient encore en cours de traitement dans le bras apalutamide, *versus* 30 % dans le bras placebo. Par ailleurs, la raison la plus fréquente de l'arrêt du traitement était une maladie progressive (19% des sujets du groupe apalutamide et 53% des sujets du groupe placebo). L'arrêt du traitement en raison d'effets indésirables a été signalé chez 11% des sujets du groupe apalutamide et chez 6,3% des sujets du groupe placebo.

En termes de profil de tolérance, les événements indésirables d'intérêt spécifique se déclinent ainsi : éruption cutanée, chute, fracture, hypothyroïdie et convulsions. Malgré une durée de traitement médiane plus longue chez les sujets traités par l'apalutamide (16,9 mois) que chez les sujets traités par placebo (11,2 mois), les proportions de sujets avec apparition d'effets indésirables et d'effets indésirables graves, tous 2 émergents au traitement, étaient similaires entre les 2 bras.

Cependant, des effets indésirables de grade 3 ou 4 ont été rapportés chez 45% des sujets du groupe sous apalutamide contre 34% des sujets du groupe placebo.

Marc BARDOU s'interroge sur la distinction entre les événements indésirables émergents au traitement et les autres. D'après la présentation, les chutes et fractures s'avèrent au moins trois fois plus fréquentes dans le groupe apalutamide. Il s'enquiert des raisons d'un tel écart, alors que les métastases sont moins nombreuses. De fait, dans le cancer de la prostate, les fractures sont souvent d'origine métastatique.

Vincent GAZIN suppose que l'effet système nerveux et arthralgie peut l'expliquer.

L'évaluateur de l'ANSM indique que les effets indésirables entraînant l'arrêt du traitement s'élevaient à 10,6 % dans le bras apalutamide, *versus* 7 % dans le bras placebo. Elle souligne que la population ciblée par l'étude était âgée, d'où un taux de comorbidités important pouvant être lié aux effets indésirables. S'y ajoutait un usage de l'ADT sur le long terme. Dans les 28 jours post-traitement, dix décès ont été recensés dans le groupe apalutamide (*versus* un dans le groupe placebo), dont trois liés au cancer de la prostate, trois à des infections, trois à des problèmes cardiologiques et une hémorragie cérébrale. Pour le problème cardiovasculaire, effet de classe, une étude de phase 1 a été mise en place sur 45 patients. Le laboratoire a ainsi conclu qu'il existait une variation de l'intervalle de repolarisation ventriculaire de 12,4 millisecondes, avec une borne supérieure de l'intervalle de confiance de 90 % à 16 millisecondes, sans aucun dépassement des 20 millisecondes dans l'étude. A également été observée une prolongation du QTcF dépendante de la concentration d'apalutamide. Pour étudier ces données, il a été fait appel à un expert externe, dont les conclusions furent les suivantes :

- étude positive selon les guidelines ICH E14 *in vitro* et *in vivo* ;
- absence de contrôle positif par moxifloxacin ;
- allongement important du QT par le produit ;
- recommandation de suivre les précautions d'emploi de moxifloxacin concernant l'allongement du QT.

Le projet de RCP/PUT a ainsi été retravaillé en insistant sur deux risques principaux, cardiotoxicité et convulsions. Des contre-indications strictes ont donc été demandées :

- valeurs de l'ECG ;
- présence d'un syndrome QT long congénital ;
- bradycardie ;
- antécédents de torsades de pointes.

S'y est ajoutée la mise en place d'une surveillance appropriée (ECG, analyses, etc.), une alerte sur les traitements concomitants connus pour allonger le QT, ainsi que les conduites à tenir avec les interruptions de doses.

Michel BIOUR note que les problèmes d'interactions médicamenteuses doivent être associés au QT.

L'évaluateur de l'ANSM précise que ces derniers sont compris dans les traitements concomitants connus. Concernant le risque de convulsions, celui-ci est désormais mentionné au niveau des contre-indications, des traitements concomitants et de l'aptitude à conduire les véhicules et à utiliser les machines avec le pictogramme adéquat.

Le GTOH a émis un avis favorable en avril 2018. Une précision a toutefois été apportée au niveau de l'indication : il s'agit d'un traitement des hommes atteints d'un cancer de la prostate résistant à la castration non métastatique avec un doublement du taux de PSA inférieur ou égal à dix mois. Il a ainsi été acté de mettre en place des mesures de gestion des risques d'allongement de l'intervalle QT.

Albert TRINH-DUC indique que si l'intérêt d'une ATU de cohorte consiste à mettre à disposition un médicament précocement pour une pathologie ne méritant pas d'attendre, cela ne paraît toutefois pas évident dans le cas de ce traitement. Pour rappel, lors de la prise en charge des cancers de la prostate *in situ*, la prostatectomie totale était présentée comme le meilleur des traitements. Or, le recul a permis de constater qu'elle n'amenait aucun bénéfice sur la mortalité avec effets secondaires de qualité de vie non négligeables. Pourtant, le PSA était augmenté et le cancer identifié. Aujourd'hui, le retardement de l'apparition de métastases est espéré avec le traitement présenté. Si tel semble être le cas, les réponses quant à la survie globale ne peuvent être disponibles, notamment du fait que la pathologie évolue lentement. Dans ce contexte, il s'interroge sur la nécessité d'obtenir une ATU de cohorte pour ce médicament. Enfin, il fait remarquer qu'un score bien établi permet de prédire l'évolutivité vers les métastases. Ce dernier aurait pu être utilisé pour mettre le médicament à disposition des patients en ayant le plus besoin.

Vincent GAZIN explique que le GTOH s'est également interrogé sur l'urgence du besoin d'un tel produit, méritant l'ATU de cohorte. S'il est acté que ce dernier retarde le développement des métastases de deux ans en médiane, les données restent immatures quant à l'impact sur la survie à plus long terme.

Marc BARDOU précise que les données ne sont pas immatures, mais non disponibles.

Vincent GAZIN en convient. Il ajoute que les résultats de PFS2 révèlent par ailleurs l'impact post-traitement.

Marc BARDOU souhaite avoir confirmation qu'une fois la métastase apparue, le traitement est arrêté.

Vincent GAZIN le confirme. Le patient passe alors sur des traitements de lignes métastatiques.

Marc BARDOU s'enquiert d'une explication sur la différence de PFS2 entre le groupe apalutamide et le groupe placebo.

Vincent GAZIN répond que cela peut difficilement être expliqué. Il s'agit simplement d'un constat. Reste que le fait de traiter avec un médicament n'empêchera pas le traitement suivant dont le mécanisme d'action est similaire.

Marc BARDOU note que, par définition, la PFS2 évalue une fois les patients censurés dans l'étude. À ce titre, il s'enquiert du point de départ du délai, exprimé en mois depuis la randomisation.

Vincent GAZIN croit savoir que le délai est exprimé en première randomisation, avec l'avantage des deux ans conservé. Si la PFS2 était prise en compte au moment du changement de traitement, il n'existerait aucune raison de différence de durée.

L'évaluateur de l'ANSM précise que la PFS2 permet d'observer la progression après la première ligne métastatique. Il s'agit donc de mettre en avant le fait que le traitement par apalutamide n'est pas néfaste à la première ligne métastatique. Les données ne sont pas censurées au moment de la progression sous apalutamide.

Marc BARDOU affirme que, pour la partie initiale, les données sont censurées puisque le critère du jugement a été atteint. Un patient dont la pathologie a progressé sort, comme le veut le principe du groupe de survie. Ainsi, les patients ayant eu une métastase sont traités pour une première ligne métastatique et suivis selon leur groupe initial, mais ne font plus partie de l'évaluation de l'étude.

L'évaluateur de l'ANSM le réfute. Le délai court à partir de l'instauration d'apalutamide. Si le patient progresse, sa première ligne métastatique lui est donnée, et la durée est étudiée après cette étape.

Marc BARDOU en conclut que le bénéfice observé correspond au bénéfice d'avant l'apparition de la métastase.

L'évaluateur de l'ANSM le confirme. Elle ajoute que cela montre aussi l'absence d'effet négatif du traitement par apalutamide sur la première ligne de traitement métastatique.

Stéphane VIGNOT précise que, d'après les documents fournis en appendix de la publication dans le *New England Journal of Medicine*, les traitements ont été homogènes sur les patients en deuxième ligne.

Vincent GAZIN souhaite revenir sur l'opportunité d'une ATU de cohorte. Le laboratoire a déposé sa demande d'AMM accélérée en mettant en avant de bons résultats. Pour les patients traités depuis plusieurs années par des anti-androgènes, l'apparition de métastases est attendue avant de donner un traitement. En la matière, l'indication européenne s'avère plus restreinte que l'indication américaine, puisqu'elle vise la sous-population à haut risque de rechute. Le GTOH a voulu aller plus loin en définissant ce haut risque de rechute. Dans les faits, nombre de patients non métastatiques ne vont pas le rester et le GTOH ne souhaite pas traiter l'ensemble de cette population par apalutamide.

Marc BARDOU observe que le critère utilisé par le GTOH, soit le temps de doublement du PSA à dix mois, constituait le critère d'inclusion dans l'étude.

Vincent GAZIN rappelle qu'il s'agissait des critères objectifs de l'essai clinique, lesquels ne sont pas nécessairement les plus couramment utilisés.

En complément à la remarque précédente de Albert TRINH-DUC concernant les scores pronostiques, Stéphane VIGNOT souligne que la notion de classification de D'Amico tenant compte du Gleason, du PSA et du stade clinique détermine le risque de récurrence biochimique lors de la prise en charge initiale d'un cancer de la prostate localisé. Or, avec un PSA en hausse et un traitement par hormonothérapie, les patients sont déjà en situation de récurrence biochimique. La classification de D'Amico ne s'applique donc pas dans ce contexte. C'est le temps de doublement du PSA qui est pertinent dans ce cadre pour évaluer l'évolutivité de la maladie.

Marc BARDOU remarque que le taux de testostérone n'a pas été mentionné.

L'évaluateur de l'ANSM explique que ce dernier est compris dans la définition « *résistant à la castration non métastatique* », ce qui signifie que la castration est efficace dans tous les cas.

Marc BARDOU ne comprend pas que le libellé ne mentionne pas cette valeur.

Vincent GAZIN précise qu'il s'agit d'une valeur communément admise, contrairement au haut risque de récurrence.

Serge ANE relève la mention de l'induction de certains cytochromes. À ce titre, il demande si les médicaments correspondants sont identifiés.

Vincent GAZIN croit savoir que la section 4-5 du RCP les mentionne, avec les risques d'interactions médicamenteuses.

L'évaluateur de l'ANSM confirme que tout est listé dans le projet de RCP. Le GTOH a simplement demandé à ajouter les médicaments connus pour allonger le QT.

Marc BARDOU demande si les rashes cutanés, relativement fréquents, concernent des profils particuliers.

Michel BIOUS souligne l'absence de gravité des rashes cutanés, contrairement aux toxidermies et épidermolyses, toxiques.

Marc BARDOU souhaite savoir si les rashes cutanés incluent le syndrome de Stevens Johnson, de Lyell, etc.

Vincent GAZIN ne le croit pas. Il indique que ces rashes auraient alors été dénommés « nécrolyses épidermiques ».

L'évaluateur de l'ANSM précise que des précautions d'emploi sont prévues pour les patients avec des éruptions cutanées. Un management des toxicités est détaillé dans le projet de RCP.

Un évaluateur de l'ANSM signale que le RCP mentionne l'absence de tout syndrome de Stevens Johnson et de toute nécrolyse épidermique.

Hélène POLLARD s'étonne de la formulation suivante : « *ne nuit pas à la qualité de vie* ». Selon elle, l'hypothyroïdie ou le rash cutané sont difficiles à supporter.

L'évaluateur de l'ANSM explique qu'il s'agit des résultats des études de qualité de vie, menées sur une population de patients asymptomatiques.

Vincent GAZIN ajoute qu'il existe une amélioration de la qualité de vie, non mesurée durant le traitement : le fait de ne pas développer de métastases. En l'occurrence, la question porte sur l'altération potentielle de la qualité de vie de ces patients, simplement suivis en thérapie de suppression androgénique, avec l'ajout d'une molécule. Il s'agit avant tout de s'assurer que le traitement n'entraîne pas trop d'éruptions cutanées ou de chutes qui auraient un effet sur le rapport bénéfice/risque. Parmi les différents questionnaires de qualité de vie élaborés, quelques effets indésirables sont recensés, mais aucune nuisance trop importante.

Marc BARDOU met la demande d'ATUc de l'apalutamide au vote.

La Commission, après en avoir délibéré, approuve par 6 voix pour, 1 voix contre et 1 abstention, l'autorisation temporaire d'utilisation de cohorte (ATUc) d'apalutamide dans l'indication « Traitement des hommes atteints d'un cancer de la prostate résistant à la castration non métastatique (nmCRPC) avec un temps de doublement du taux de PSA inférieur ou égal à dix mois ».

La Commission souligne qu'une attention particulière devra être portée sur les risques de convulsion et d'allongement de l'espace QT.

Pour : Marie-Alix ALIX, Serge ANE, Marc BARDOU, Driss BERDAI, Michel BIOUS, Raphaël FAVORY,

Contre : Albert TRINH-DUC

Abstention : Hélène POLLARD

Albert TRINH-DUC souhaite justifier sa position défavorable. Il considère que les données sur le rapport bénéfice/risque restent incertaines à ce jour pour valider l'intérêt de donner un accès précoce au médicament.

Hélène POLLARD précise s'être abstenue pour les mêmes raisons.

La prochaine réunion se tiendra le 4 juillet 2018, après-midi (à confirmer).

Le Président clôt la séance à 16 heures 10.

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

Marc BARDOU