
Compte-rendu de la séance du 28 mai 2015

PARTICIPANTS

Membres de la Commission :

Nicolas ALBIN
Gwenaëlle ALLAIN-VEYRAC
Michel BIOUS
Jean-Benoît CHENIQUE
Christophe DUGUET
Pierre-Yves HATRON
Hélène POLLARD
Willy ROZENBAUM
Martine TEBACHER ALT
Stéphane TELLEZ

Excusés :

Isabelle DEBRIX
Christian FLAISSIER
Claire GUY
Albert TRINH-DUC

Directeur général de l'ANSM ou son représentant :

Cécile DELVAL, directrice de l'évaluation

Secrétariat de la Commission :

Magali RODDE
Corinne CHARDAVOINE
Patricia ESTRELLA

Participants de l'ANSM :

Vincent GAZIN, Direction des médicaments en oncologie, hématologie, immunologie et néphrologie
Annie LORENCE, Direction de l'évaluation
Françoise MANCEL, Direction de l'évaluation
Marc MARTIN, Direction des médicaments en oncologie, hématologie, immunologie et néphrologie

Prestataires :

Marion MADRIAS, rédacteur société Ubiquis
Lisa BLIN, Films de l'Arche
Julien ROCTON, Films de l'Arche

Ordre du jour réalisé

1. APPROBATION DU COMPTE-RENDU DE LA COMMISSION DU 23 AVRIL 2015	3
2. RETOUR D'INFORMATION DES DOSSIERS EXAMINES PAR LE CHMP LORS DES REUNIONS DE MARS, AVRIL ET MAI 2015.....	3
3. DOSSIERS THEMATIQUES	6
3.1 Demandes d'autorisations temporaires d'utilisation de cohortes	6
3.1.1 Pembrolizumab	8
3.1.2 Nivolumab	12
3.1.3 Blincyto (blinatumomab).....	19

1. Approbation du compte-rendu de la commission du 23 avril 2015

Willy ROZENBAUM rappelle que quelques modifications de forme ont été apportées à ce compte rendu.

Sous réserve des modifications envoyées par les membres de la Commission, le compte-rendu de la séance de la commission du 23 avril 2015 est adopté par 6 votes pour et 4 abstentions.

Pour : Nicolas ALBIN, Gwenaëlle ALLAIN-VEYRAC, Michel BIOUR, Hélène POLLARD, Willy ROZENBAUM, Stéphane TELLEZ

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

2. Retour d'information des dossiers examinés par le CHMP lors des réunions de mars, avril et mai 2015

• Réunion de mars 2015

Cécile DELVAL indique que cinq avis positifs ont été rendus par consensus, sur trois nouvelles substances actives, une association fixe de molécules connues et un générique.

La première spécialité est Lenvima® (lenvatimib), désignée orpheline, indiquée dans le cancer de la thyroïde. Cécile DELVAL rappelle que cette spécialité a été discutée lors de la séance de la commission du 29 janvier 2015. Un avis favorable avait alors été rendu pour une ATU de cohorte dans une sous-population. L'ATUc a été notifiée, mais n'a pas encore débuté en termes d'inclusion.

Gardasil 9® a obtenu un avis favorable dans la même indication que Gardasil®, vaccin à 4 valences déjà autorisé.

Akynseo® est une association de deux principes actifs (netupitant et palonosetron), pour des effets anti-émétiques dans les chimiothérapies hautement et moyennement émétisantes.

Synjardy® est l'association fixe de deux molécules connues (empaglifozin et metformin), indiquée dans le diabète de type 2 classique.

Le générique Voriconazole Hospira a également fait l'objet d'un avis positif.

• Réunion d'avril 2015

Cécile DELVAL indique que ce CHMP était particulièrement chargé. Un avis négatif a été rendu à l'unanimité et 11 avis positifs ont été rendus par consensus (trois nouvelles substances actives, sept génériques et un précurseur radiopharmaceutique). Elle précise que des recommandations d'utilisation des antiviraux dans la prise en charge de l'hépatite C ont été émises, des signaux de pharmacovigilance ayant en effet commencé à remonter.

Le premier dossier concernait Lympreva® (dasiprotimut-T), destiné au traitement des lymphomes folliculaires non Hodgkiniens. Ce produit est administré avec du GM-CSF. L'étude pivot présentée dans le dossier démontrait des résultats non significatifs. Les échanges ont été nombreux. La firme a apporté des nouvelles données qui n'ont pas été suffisamment convaincantes. Le CHMP a rendu un avis négatif à l'unanimité.

Opdivo® (nivolumab), médicament appartenant à la nouvelle classe thérapeutique des anti PD1, est indiqué dans le traitement du mélanome avancé. L'indication obtenue au CHMP est plus large que celle de l'ATU de cohorte ouverte depuis janvier 2015 (265 patients inclus en plus des 90 patients traités via des ATU nominatives).

Hetlioz® (tasimelteon) est un agoniste sélectif des récepteurs de la mélatonine MT1 et MT2. Il s'agit d'un médicament développé dans le traitement des troubles du rythme veille/sommeil, chez les patients adultes atteints de cécité. Deux essais contre placebo se sont avérés concluants. Il faut cependant maintenir le traitement pour conserver l'effet, qui reste modeste.

Lixiana® (edoxaban) est un anticoagulant oral de la classe des inhibiteurs du facteur Xa, avec des indications assez classiques dans la fibrillation auriculaire et la prévention des événements thromboemboliques.

Cécile DELVAL indique qu'un sujet de ce CHMP concernait la surveillance des médicaments antiviraux dans la prise en charge de l'hépatite C. En effet, des effets indésirables de type bradycardie sévère et troubles de la conduction ont été rapportés chez des patients traités par Harvoni (sofosbuvir/ledipasvir) ou Sovaldi (sofosbuvir) en association avec Daklinza (daclatasvir) lors de la co-administration avec l'amiodarone. Des signaux sont remontés notamment de France, où le produit a été mis à disposition très précocement via les ATU. Après discussion, le CHMP a validé la recommandation de n'utiliser l'amiodarone qu'en cas d'intolérance ou de contre-indication aux autres traitements anti-arythmiques.

Willy ROZENBAUM demande si les signaux concernent l'ensemble des molécules.

Cécile DELVAL ajoute que l'ANSM a fait un signalement auprès du PRAC. Le « dénominateur commun » est le sofosbuvir. Les premiers signaux concernaient essentiellement la co-administration avec l'amiodarone.

- **Réunion de mai 2015**

Cécile DELVAL indique que 8 avis favorables ont été rendus lors de ce CHMP très orienté sur l'utilisation d'immunothérapies en cancérologie.

Nivolumab BMS a été évalué pour une indication dans la prise en charge du cancer du poumon. Une ATU de cohorte a reçu un avis favorable de la commission en avril 2015. L'AMM est large, pour le traitement du cancer non à petites cellules localement avancé ou métastatique, après une chimiothérapie.

Nicolas ALBIN précise que l'AMM est large, mais il s'agit du cancer du poumon épidermoïde.

Cécile DELVAL indique que Keytruda® (pembrolizumab) est un anti PD1 indiqué dans la prise en charge du mélanome avancé (non opérable ou métastatique). L'ATU de cohorte a inclus 406 patients depuis sa notification en septembre 2014.

Unituxin® (dinutuximab) est un médicament désigné orphelin indiqué dans la prise en charge du neuroblastome. Cette pathologie représente 10 % des tumeurs solides de l'enfant de moins de 15 ans avec environ 100 nouveaux cas par an en France. L'AMM correspond aux données de l'étude clinique. Un débat a porté sur la tolérance, médiocre notamment en termes de neurotoxicité et de douleurs. Le vote positif a été unanime du fait de l'efficacité. Néanmoins, des données complémentaires sont demandées en post-AMM portant sur le mécanisme d'action, la cinétique et la réversibilité des douleurs.

Evotaz® associe deux substances connues (atazanavir et cobicistat). Il a obtenu un avis favorable pour la prise en charge du VIH.

Omidria® est un concentré pour solution indiqué pour l'irrigation intraoculaire au cours des interventions chirurgicales.

Nicolas ALBIN constate que le même industriel développe une même molécule, le nivolumab, en la nommant Opdivo pour une indication dans la prise en charge du mélanome et Nivolumab BMS pour une indication dans la prise en charge du cancer du poumon. Il s'interroge sur la logique.

Un évaluateur de l'ANSM précise que l'industriel a d'abord déposé un dossier Opdivo. Pour ne pas retarder l'AMM dans le domaine du mélanome, il n'a pas déposé une demande d'extension de l'indication dans le cancer du poumon, mais un deuxième dossier d'AMM. Le laboratoire envisage de regrouper les deux indications dans la même spécialité, dès que l'AMM dans la prise en charge du cancer du poumon aura été obtenue.

Nicolas ALBIN demande si deux produits sont ainsi distingués dans les ATU.

L'évaluateur de l'ANSM répond par la négative. L'AMM dans le mélanome est attendue fin juin. Il faudra alors 2 mois pour finaliser le plan de minimisation du risque. L'ATU de cohorte dans le mélanome ne pourra pas être arrêtée avant l'automne et l'AMM aura alors été obtenue dans le poumon. L'ATU de cohorte sera donc arrêtée pour les deux indications en même temps.

Willy ROZENBAUM observe que l'ATU de cohorte dans le mélanome risque de s'interrompre avant l'ATU de cohorte pour le cancer du poumon.

L'évaluateur de l'ANSM précise que l'ATU de cohorte concerne une spécialité pour deux indications. Lorsque le laboratoire sera en mesure de commercialiser un produit conforme à l'AMM notifiée pour Opdivo dans la prise en charge du mélanome, avec un plan de minimisation du risque assez lourd, il aura déjà

reçu son AMM pour le poumon. L'ATU de cohorte s'arrêtera alors, même si une indication n'est pas obtenue, dès lors que le produit sera disponible.

Michel BLOUR suppose que des prescriptions hors AMM seront effectuées.

L'évaluateur de l'ANSM répond par la négative. En effet, l'ATUc perdurera dans la prise en charge du mélanome jusqu'à ce que tout soit conforme à l'AMM.

Willy ROZENBAUM précise toutefois que, tant que le prix ne sera pas fixé, les indications remboursées resteront celles de l'ATUc.

L'évaluateur de l'ANSM ajoute que les indications remboursées concerneront la prise en charge du mélanome et du cancer du poumon. Les indications seront quasiment les mêmes que celles de l'AMM.

Willy ROZENBAUM en déduit que les indications des ATUc actuelles sont très proches de celles de l'AMM.

L'évaluateur de l'ANSM précise que les indications dans la prise en charge du mélanome et du cancer du poumon seront couvertes. En revanche, il existe aujourd'hui des ATU nominatives pour Nivolumab en hématologie, mais le laboratoire n'a pas déposé de dossier. Une fois l'ATUc arrêtée, il n'y aura plus d'ATU nominative et les prescriptions dans le traitement du lymphome ne seront pas prises en charge.

Nicolas ALBIN signale que la HAS examinera le dossier Opdivo® le 3 juin 2015, en se basant sur la première ATU, datant d'octobre 2014, ce qui implique de déterminer des alternatives thérapeutiques. Le dossier est complexe, avec quatre ATUc à gérer depuis octobre 2014, il est peut-être préférable de gérer à partir de la dernière ATU.

Françoise MANCEL informera la HAS que les ATU de cohorte ont évolué et que leur évaluation doit porter sur la dernière ATUc datant de mai 2015.

Annnonce des conflits d'intérêts

Un coordinateur de l'ANSM indique qu'aucun conflit majeur n'a été identifié par rapport aux dossiers traités ce jour.

Hélène POLLARD signale qu'elle a oublié d'informer l'ANSM du financement par les laboratoires MSD d'une brochure destinée aux adolescents pour l'association *Sol en Si* pour une valeur de 12 200 euros, versés en deux fois.

Le coordinateur de l'ANSM indique que cela modifie l'annonce sur les conflits d'intérêts, le financement étant supérieur à 10 000 euros.

Nicolas ALBIN demande si les situations de conflits d'intérêts concernent également les industriels des médicaments utilisés comme comparateurs.

Willy ROZENBAUM considère que tel est le cas. Il observe que l'interprétation est souvent difficile.

Hélène POLLARD estime être moins impliquée que lors de discussion sur des antirétroviraux par exemple. Dans le cas présent, MSD finance une brochure qui n'a rien à voir avec aucun médicament et est financée en plusieurs fois sur présentation de facture.

Cécile DELVAL déplore que cette annonce ne soit pas survenue antérieurement et se déclare embarrassée. L'analyse déontologique est complexe et est effectuée au préalable en relation avec le service de déontologie de l'Agence. Elle propose en ce sens d'acter un conflit d'intérêts sur les deux dossiers d'ATUc nivolumab et pembrolizumab. Hélène POLLARD pourra assister aux discussions et devra quitter la salle au moment des votes.

Pour Nicolas ALBIN, la commission rend des avis importants et ne doit pas prendre de risque.

Christophe DUGUET souligne le côté paradoxal de ces discussions. Il rappelle que l'esprit de la loi reposait sur la transparence de la déclaration, mais il ne faut pas le dissocier de l'intérêt individuel des personnes. Il n'y a, dans ce cas présent, aucun intérêt individuel de la personne. Pour les associations, le fait de placer un seuil pour une structure de façon indirecte, qui n'est pas relatif au budget de la structure, pose également problème.

Hélène POLLARD rappelle que ce sujet a déjà été abordé à de nombreuses reprises. Elle est également représentante des patients et estime important pour la commission de pouvoir recueillir l'avis des patients.

Pour Jean-Benoît CHENIQUE, il importe de se plier aux règles qui s'imposent. Le danger, sur toutes les commissions, est de ne pas être assez vigilant sur la question des conflits d'intérêts.

Nicolas ALBIN appuie ce propos. Si une structure reçoit un financement d'un industriel, ses représentants ayant une position influente ne doivent pas pouvoir siéger. Il semble que ces règles soient mal acceptées lorsque les associations de patients sont visées. Bien que le cœur de métier soit la défense des patients, l'esprit de la loi doit être respecté.

Hélène POLLARD rappelle que les associations ne peuvent pas travailler sans les financements des laboratoires. Le risque est donc de ne plus avoir de représentants d'association dans les commissions.

Nicolas ALBIN maintient que seuls les représentants n'ayant pas une position clé ou influente au sein de l'association peuvent siéger dans une commission.

Hélène POLLARD observe toutefois que ceux qui ne sont pas influents dans une association ne sont pas forcément au fait de ce qu'il s'y passe.

Nicolas ALBIN indique ne pas avoir de position clé ou influente dans un groupe ou une association financés directement par l'industrie. Il est un praticien de terrain et estime que le fait de ne pas avoir de position influente dans une association ne fait pas de lui un mauvais expert.

Willy ROZENBAUM observe que les praticiens ont d'autres moyens de subsistance que les associations, dont les bénévoles ne sont pas tous impliqués de la même manière. Il faut espérer que la loi pourra être adaptée aux réalités de terrain.

Michel BIOUR rappelle que la commission a été marquée par un historique important.

Christophe DUGUET ne remet pas en cause le texte de loi, mais estime qu'il laisse de la place à l'interprétation sur certains points.

Cécile DELVAL ajoute que l'absence d'homogénéité inter-institution ne facilite pas la situation. Le service de déontologie de l'Agence est consulté lors de la préparation des commissions.

Hélène POLLARD considère qu'il ne peut y avoir de véritable conflit d'intérêts qu'avec le TRT-5 mais pas avec l'association *Sol en Si*.

Cécile DELVAL maintient que l'environnement juridique impose la prudence.

Hélène POLLARD précise que ce sujet sera inscrit à l'ordre du jour du prochain Comité d'interface de l'ANSM avec les associations de patients prévu en présence de Dominique MARTIN.

Willy ROZENBAUM acte le fait qu'Hélène POLLARD a un conflit d'intérêts majeur sur les dossiers Nivolumab et Pembrolizumab.

3. Dossiers thématiques

3.1 Demandes d'autorisations temporaires d'utilisation de cohorte (ATUc)

Vincent GAZIN propose de présenter un point sur les anticorps de la classe pharmacologique (anti PD1 et anti PD-L1).

Il précise qu'il présentera les dossiers de demande d'ATUc de pembrolizumab (extension d'indication dans la prise en charge du mélanome) et de nivolumab (extensions d'indication dans la prise en charge du mélanome et du cancer du poumon).

Il exposera les avis rendus par le Groupe de travail des médicaments utilisés en oncologie et hématologie (GTOH) qui s'est réuni le 22 mai 2015.

Suite au GTOH, le laboratoire MSD a transmis à l'Agence des données complémentaires. Il s'agit de données qui présentent un caractère confidentiel et seront communiquées lors du congrès de l'ASCO le 31 mai 2015.

Willy ROZENBAUM signale qu'une publication est toutefois parue dans le *New England Journal of Medicine*.

Nicolas ALBIN précise que cette publication concerne des données de phase 1, alors qu'il existe des données de phase 3 pour le nivolumab.

Vincent GAZIN le confirme.

Vincent GAZIN présente les autres anticorps anti PD1 et anti PD-L1 en cours de développement.

Le mécanisme d'action est connu. Au sein du site tumoral, les lymphocytes peuvent exercer une action sur les cellules tumorales et les détruire par action immunologique et cytotoxique notamment. Certaines cellules tumorales sont capables d'exprimer le PD-L1, également nommé CD274. L'expression induit une liaison au lymphocyte qui va inhiber l'action du lymphocyte, diminuant l'activité antitumorale du système immunitaire. Les anticorps anti PD-L1 vont se fixer sur l'antigène tumoral pour inhiber la relation entre le lymphocyte et la cellule tumorale, levant ainsi l'inhibition et restaurant la réponse immunitaire du lymphocyte contre la cellule tumorale. Les anticorps anti-PD1 sont eux dirigés contre tous les lymphocytes du corps humain, bloquant également l'interaction entre la cellule tumorale et les lymphocytes, permettant une levée de l'inhibition et une restauration immunologique.

Les principaux produits en développement connus sont le nivolumab et pembrolizumab.

Le nivolumab (Opdivo®) a reçu un avis positif du CHMP de l'EMA pour une AMM dans la prise en charge du mélanome. Un dossier est en cours d'instruction pour une demande d'AMM dans le cancer bronchique non à petites cellules.

Des études sont en cours :

- phase III dans la prise en charge des cancers gastriques tête et cou, rein et glioblastome.
- phase II pour la prise en charge des leucémies myéloïdes aiguës, lymphomes, cancers de l'œsophage, cancers ovariens et cancers urogénitaux
- phase I-II pour la prise en charge des leucémies lymphoïdes chroniques, cancers colorectaux et lymphomes non hodgkiniens
- phase I pour la prise en charge des leucémies myéloïdes chroniques et les carcinomes hépatocellulaires.

Le pembrolizumab (Keytruda®) a déposé une demande d'AMM auprès de l'EMA dans la prise en charge du mélanome et du cancer bronchique non à petites cellules. Cette demande est en cours d'instruction.

Des études sont en cours :

- phase III pour les cancers tête et cou et urogénital
- phase II pour le cancer de l'os, les métastases cérébrales, le cancer colorectal et le sarcome des tissus mous
- phase I-II pour le cancer du sein, myélome multiple, le cancer de la prostate et le cancer du rein
- phase I pour cancer de la vessie.

Il s'agit des deux seuls anti-PD1, dirigés sur le lymphocyte, ayant un développement aussi avancé.

Les autres produits sont des anti PD-L1 (ou anti CD274), dirigés contre les cellules tumorales.

Le durvalumab (MEDI 4736), avec plusieurs études en cours :

- phase III dans la prise en charge du cancer bronchique non à petites cellules
- phase II pour le cancer colorectal, le glioblastome et le cancer tête et cou
- phase I-II pour le mélanome
- phase I pour les syndromes myélodysplasiques.

L'atezolizumab (MPDL3280A) avec des études en cours :

- phase III dans le cancer de la vessie et les cancers bronchiques non à petites cellules
- phase II dans le cancer du rein
- phase I pour les lymphomes à cellules B, lymphomes folliculaires et le mélanome.

L'avelumab (MSB00110718C) avec des études en cours :

- phase III pour les cancers bronchiques non à petites cellules
- phase II pour le carcinome à cellules de Merkel.

Pour nivolumab et pembrolizumab, des demandes d'extension d'indications vont être déposées dans les années à venir. Etant donné que les AMM vont être octroyées, ce ne sera plus dans le cadre d'ATUc.

A ce jour, il n'y a pas de demandes d'ATU nominatives ou de cohorte pour les trois anti PD-L1 qui arrivent au terme de leur développement dans certaines indications.

Les laboratoires commencent à demander des indications stratifiées, car il apparaît des résultats différents en fonction de l'expression du marqueur PD-L1.

Un point a été fait avec l'INCA sur les conditions pratiques de la réalisation des tests dans les hôpitaux si des indications stratifiées en fonction de l'expression de ces marqueurs étaient autorisées.

La mesure de l'expression du PD-L1 utilise une technique d'immunohistochimie, réalisée sur des coupes anatomo-pathologiques. L'immunohistochimie passe notamment par des anticorps. Un élément majeur de différence avec la RTPCR est qu'il peut exister plus de différences d'affinité entre un anticorps et un oligonucléotide qui nécessite une meilleure standardisation pour les techniques d'immunohistochimie.

La détermination des statuts HER2 se fait par immunohistochimie. Alors que l'anatomopathologiste observe une gradation de la coloration du marquage sur l'ensemble des cellules, il s'agit ici de compter les cellules qui expriment ou n'expriment pas le PD-L1. Les résultats sont fournis en taux de cellules exprimant le PD-L1 par rapport à celles qui ne l'expriment pas.

Deux anticorps sont aujourd'hui commercialisés à des fins de diagnostic et deux autres le seront prochainement. A très court terme, quatre anticorps pourront donc être utilisés pour permettre une mesure de l'expression de PD-L1. Deux types d'automates sont utilisés (DAKO et VENTANA). Il est donc possible d'effectuer les tests, mais il n'existe pas de standardisation et une validation est nécessaire. Pour les tests, chaque laboratoire utilise ses propres anticorps. Se pose donc la question de la comparabilité des anticorps, mais aussi du marquage sur les tissus qui concerne les cellules tumorales mais aussi les cellules infiltrantes, qui peuvent avoir une affinité et exprimer le PD-L1. Il faut également s'interroger sur le protocole de prélèvement des tissus et la détermination des seuils (taux de cellules exprimant le PD L1), sur la base des études d'efficacité technique.

L'INCA met aujourd'hui en place un groupe de travail dont le but est de standardiser les tests disponibles.

Willy ROZENBAUM demande ce qui guide le choix d'un laboratoire de développer le produit dans une indication particulière.

Vincent GAZIN observe que certains laboratoires travaillent sur la prise en charge du mélanome dans des études en phase I, tandis que d'autres ont déjà reçu l'AMM dans cette indication. Il suppose que les choix reposent moins sur des fondements scientifiques que sur des considérations stratégiques.

Nicolas ALBIN constate un virage avec ce type de médicament. Ces médicaments ont un développement par strates qui ne sont pas déterminées par la biologie, mais qui reposent sur des pathologies tumorales.

3.1.1 Pembrolizumab

Vincent GAZIN indique que le laboratoire demande une extension d'indication en première ligne dans la prise en charge du mélanome. Il rappelle que le pembrolizumab a aujourd'hui dans le cadre d'une ATU de cohorte une indication en deuxième ligne dans la prise en charge du mélanome chez les patients BRAF mutés après un traitement par inhibiteur BRAF ou une association anti-MEK et anti-BRAF, et en deuxième ligne après ipilimumab pour les patients BRAF sauvages.

Pembrolizumab (Keytruda®) est disponible sur le marché aux Etats-Unis depuis janvier 2015 dans la prise en charge du mélanome avancé. Au niveau européen, une demande d'AMM déposée en juin 2014 est en cours d'instruction.

Le dossier s'appuie notamment sur trois études (une étude de phase I et 2 études pivotales), avec un nombre conséquent de patients (510 et 645 patients inclus dans les études pivotales).

L'indication revendiquée est celle de l'AMM, c'est-à-dire le traitement en monothérapie des patients atteints de mélanome non résecables métastatiques, quelle que soit la ligne de traitement et quel que soit le statut BRAF des patients. La posologie reste de 2 mg/kg par voie intraveineuse toutes les trois semaines jusqu'à progression ou toxicité inacceptable.

Cette demande d'extension d'indication repose sur l'étude Keynote-006, dont les résultats ont été publiés dans le *New England Journal of Medicine* en avril 2015, qui compare le pembrolizumab à l'ipilimumab. Cette étude de phase III incluait 834 patients répartis en trois groupes (deux pembrolizumab et un ipilimumab). La différence dans les deux groupes pembrolizumab résidait dans la fréquence d'administration (toutes les deux semaines dans un groupe et toutes les trois semaines dans l'autre). Les résultats démontrent une efficacité par rapport à ipilimumab seul, tant pour une administration de pembrolizumab une fois toutes les deux semaines que pour une fois toutes les trois semaines.

L'étude a consisté également à déterminer les statuts PD-L1 : 80 % des patients présentaient des tumeurs positives quel que soit le bras. De plus, 35 % des patients présentaient une mutation BRAF. Enfin, 12 % des patients avaient reçu une chimiothérapie préalable, 3 % une immunothérapie et 16 à 20 % un traitement anti-BRAF ou anti-MEK.

En ce qui concerne les résultats, les critères sont la survie globale et la survie sans progression. En termes de survie globale, les *hazard ratio* varient de 0,69 et 0,63 pour les groupes pembrolizumab par rapport à

l'ipilimumab. L'efficacité restait similaire quelle que soit la fréquence d'administration. En termes de PFS, les *hazard ratio* étaient de 0,58 dans les deux groupes pembrolizumab. La courbe de survie globale confirme cette tendance. En termes de survie sans progression, le pembrolizumab est également le plus efficace.

Sur la courbe de la survie sans progression, l'analyse des résultats stratifiés en fonction de la positivité ou de la négativité du PD-L1 permet de constater une efficacité par rapport à l'ipilimumab quel que soit le statut PD-L1, avec un déplacement pour les PD-L1 négatifs. Une stratification a été constatée également en fonction de la ligne de chimiothérapie et en fonction du statut BRAF. D'une manière générale, les *hazard ratio* restent en faveur d'un bénéfice pembrolizumab, sans restriction par rapport aux expressions des marqueurs. En termes de survie globale, le *hazard ratio* est beaucoup moins vers la positivité et une distribution des valeurs est accrue dans les sous-groupes stratifiés en fonction du statut BRAF, notamment les mutants qui n'ont pas été traités par anti BRAF.

Les effets indésirables varient peu selon la fréquence d'administration du pembrolizumab. Qualitativement, les effets indésirables du pembrolizumab et de l'ipilimumab sont assez proches au niveau de la sphère gastro-intestinale. Se rajoute, pour le pembrolizumab, des effets immunomédiés, notamment des hypothyroïdies et des hyperthyroïdies.

En conclusion, les données issues de l'étude Keynote-006 montrent une efficacité de pembrolizumab 10 mg/kg toutes les deux ou trois semaines *versus* ipilimumab 3 mg/kg toutes les trois semaines, chez les patients atteints de mélanome avancé. Aucune différence notable n'a été observée en fonction du statut BRAF, de l'antériorité de traitement ou de l'expression PD-L1, ce qui justifie l'indication large déposée par le laboratoire.

La posologie actuellement autorisée pour les ATU de cohorte est de 2 mg/kg toutes les trois semaines. L'étude a été réalisée au dosage de 10 mg/kg. Le laboratoire demande néanmoins une extension à la posologie de 2 mg/kg, en se basant sur les résultats d'efficacité dans la prise en charge du mélanome, présentés lors de commissions précédentes, qui démontraient une similarité d'efficacité dans le mélanome entre les posologies de 10 mg/kg et 2 mg/kg, alors que le risque d'effets indésirables était accru avec la posologie de 10 mg/kg. La posologie usuelle de 2 mg/kg avait donc été retenue.

Il s'agissait notamment de l'étude Keynote-002 qui compte 540 patients atteints de mélanome avancé déjà traités (ipilimumab ou inhibiteur BRAF), sur trois groupes : pembrolizumab 2 mg/kg toutes les trois semaines, pembrolizumab 10 mg/kg toutes les trois semaines ou chimiothérapie. Les résultats étaient comparables en termes de PFS, entre les deux posologies, avec un *hazard ratio* de 0,57 pour la posologie de 2 mg/kg et 0,50 pour la posologie de 10 mg/kg. Les courbes montrent une efficacité similaire, quelle que soit la dose.

Le GTOH a émis un avis défavorable à la demande d'extension dans l'indication du traitement du mélanome en première ligne, quel que soit le statut BRAF des patients. En effet, la doctrine actuelle considère qu'un traitement par inhibiteurs BRAF est indiqué en cas de mutation BRAF. Pour les patients BRAF sauvages, le GTOH émet un avis favorable à l'extension de l'indication au traitement de première ligne. En effet, les patients porteurs d'une mutation BRAF doivent être traités en première intention par un inhibiteur BRAF ou par l'association anti-BRAF et anti-MEK. Enfin, le GTOH recommande la suppression de la restriction chez les patients ayant une durée de vie supérieure à trois mois figurant dans le libellé général de l'indication. L'avis de la Commission est demandé sur l'extension d'indication de l'ATUc de pembrolizumab, retenue par le GTOH, au traitement du mélanome en première ligne chez les patients BRAF sauvages.

Michel BLOUR se demande si, au regard des résultats des études, il ne serait pas préférable d'associer ipilimumab et nivolumab plutôt que pembrolizumab seul en première intention.

Vincent GAZIN indique qu'il n'existe pas de comparaison directe.

Nicolas ALBIN ajoute qu'il n'y a en effet pas de données.

Michel BLOUR indique que ce sont les mêmes types de population qui sont traités, et les résultats semblent plus probants avec l'association qu'avec pembrolizumab seul. Il aurait été, en ce sens, utile d'évaluer les deux dossiers en même temps en les comparant.

Vincent GAZIN signale que certaines comparaisons ont été faites. Le traitement par l'association nivolumab + ipilimumab a notamment été comparé au traitement par nivolumab et par ipilimumab. Toutefois, la comparaison entre l'association nivolumab/ipilimumab et pembrolizumab paraît aléatoire compte tenu de la robustesse des données. Il ajoute que l'association nivolumab/ipilimumab est à l'origine de beaucoup d'effets indésirables malgré une grande efficacité.

Michel BLOUR suppose que la commission aura prochainement à se prononcer sur l'association de pembrolizumab à un autre traitement.

Nicolas ALBIN suppose que de nouvelles données seront effectivement disponibles, il s'agit de la 5^e demande d'ATUc pour nivolumab discutée au sein de cette commission. Il souligne l'importance de s'en tenir aux données fournies. La question de l'association de nivolumab et ipilimumab est pertinente. L'étude du dossier nivolumab, que nous verrons plus tard ce jour, permettra d'y répondre de façon étayée.

Hélène POLLARD demande si des données sur la qualité de vie des patients seront également fournies afin de comparer les différents traitements.

Vincent GAZIN n'est pas en mesure de répondre. Il suppose que ces données figurent dans le rapport d'étude.

Hélène POLLARD insiste sur le fait que la qualité de vie des patients est un point essentiel à prendre en compte, étant donné la gravité de la pathologie et les effets indésirables observés.

Michel BLOUR observe que ces produits sont mieux tolérés que les anticancéreux classiques.

Nicolas ALBIN rappelle qu'il existait deux dogmes. Le premier était l'utilisation de l'ipilimumab en première ligne. Or une étude démontre que pembrolizumab est plus efficace en première ligne. Le deuxième dogme considère qu'il est préférable d'administrer un inhibiteur BRAF ou une association anti-MEK et anti-BRAF pour les patients BRAF mutés. L'étude pembrolizumab *versus* ipilimumab incluait 35 % de patients BRAF mutés, dont 20 % avaient reçu un inhibiteur BRAF. Il n'existe pas d'argument dans cette étude pour affirmer que pembrolizumab sera plus efficace qu'un inhibiteur BRAF ou une association anti-MEK et anti-BRAF chez les patients BRAF mutés.

Vincent GAZIN signale que l'ANSM a reçu des demandes d'ATU nominatives pour l'utilisation du pembrolizumab en première ligne depuis la publication de l'article du *New England Journal of Medicine* en avril 2015. L'ANSM a décidé d'octroyer ces ATU nominatives au vu de l'efficacité du pembrolizumab et du besoin thérapeutique exprimé. L'ANSM accorde également des ATU nominatives pour l'association nivolumab et ipilimumab pour laquelle des données sont disponibles.

Willy ROZENBAUM demande si une association pembrolizumab/ipilimumab peut être envisagée.

Vincent GAZIN indique qu'il n'existe pas de données et qu'il n'a pas connaissance d'études en cours. Des données complémentaires sur l'association nivolumab/ipilimumab seront présentées à l'ASCO le 31 mai.

Nicolas ALBIN indique que le dossier le plus abouti sur une association anti PD-L1 et ipilimumab est celui qui va être présenté au cours de cette séance sur une étude portant sur nivolumab. Pour Nicolas ALBIN, il existe des données assez factuelles qui permettent déjà de se positionner de façon étayée.

Vincent GAZIN précise qu'une demande d'ATU nominative sur l'association pembrolizumab et ipilimumab recevrait un avis défavorable aujourd'hui faute de fondement suffisant.

Michel BLOUR souligne que l'étude a été réalisée avec une posologie de 10 mg/kg, alors que la demande d'ATUc porte sur une posologie de 2 mg/kg.

Vincent GAZIN rappelle avoir, en ce sens, présenté les données de l'étude Keynote-002. Cette « gymnastique » a été admise, un plateau d'efficacité à 2 mg/kg ayant été constaté dans ces études.

Michel BLOUR demande si les populations traitées dans les études Keynote-002 et Keynote-006 ont été comparées.

Vincent GAZIN précise que l'étude Keynote-002 ne concernait que des patients prétraités alors que l'étude Keynote-006 incluait tous les patients, dont ceux de l'étude Keynote-002. Le tout reste cohérent et permet de choisir une posologie mieux tolérée dans l'indication de la prise en charge du mélanome.

Nicolas ALBIN partage ce point de vue.

Vincent GAZIN ajoute, par ailleurs, que l'indication de l'AMM en cours d'instruction est le traitement du mélanome quels que soient la ligne de traitement et le statut BRAF des patients, à la dose de 2 mg/kg.

Willy ROZENBAUM estime difficile de se prononcer sur une dose qui ne correspond pas à celle des études. Il demande s'il existe des données sur un effet « dose » éventuel.

Vincent GAZIN rappelle que l'étude Keynote-002 démontre bien une similarité d'effets comparés avec des posologies de 2 ou 10 mg/kg, toutes les deux ou toutes les trois semaines.

Stéphane TELLEZ demande si les effets secondaires diffèrent selon la dose.

Vincent GAZIN ne dispose pas de données objectives, mais assure que la tolérance était meilleure à 2 mg/kg.

Jean-Benoît CHENIQUE demande confirmation que le vote concerne uniquement le traitement en première ligne, alors qu'il est démontré que l'efficacité est identique avec 2 ou 10 mg/kg en seconde ligne.

Nicolas ALBIN précise que le vote porte sur une posologie de 2 mg/kg, car les données comparatives semblent démontrer que l'efficacité est la même qu'avec 10 mg/kg, pour des patients qui n'ont majoritairement pas été prétraités. Il s'avère que pembrolizumab est plus efficace qu'ipilimumab en première ligne. Nicolas ALBIN estime qu'il faut limiter l'utilisation en première ligne aux patients BRAF sauvages, faute de disposer de données permettant une comparaison directe entre un anti PD-L1 et un inhibiteur BRAF ou une association anti-BRAF ou anti-MEK chez les patients BRAF mutés.

Michel BLOUR demande si un suivi particulier de l'ATU pourra être demandé concernant l'efficacité du traitement dans l'hypothèse où un avis favorable serait rendu.

Vincent GAZIN indique que les effets indésirables sont surveillés. Le protocole d'utilisation thérapeutique comprend des fiches de suivi de traitement qui doivent être renseignées à chaque visite, avec des indications sur l'évolution de la maladie.

Michel BLOUR suggère de renforcer ce suivi pour justifier l'efficacité de la posologie de 2 mg/kg.

Vincent GAZIN observe qu'une ATU de cohorte à 10 mg/kg poserait problème pour la prise en charge dans la mesure où la demande d'AMM européenne porte sur une posologie à 2mg/kg.

Un évaluateur de l'ANSM retient la proposition de mettre en place un suivi renforcé de l'efficacité chez les patients avec cette posologie de 2 mg/kg. Elle précise que le CHMP a rendu un avis favorable en mai. L'AMM devrait être octroyée fin juillet, pour une ATU de cohorte qui s'arrêtera fin septembre ou début octobre. Connaissant les délais de mise en évidence de l'efficacité de cette immunothérapie différée, il sera difficile d'avoir des informations. Il faut en effet trois mois pour mettre en évidence l'efficacité de ces produits.

Nicolas ALBIN précise que l'étude américaine reposait également sur une posologie de 2 mg/kg toutes les trois semaines.

Pierre-Yves HATRON ajoute qu'il est également probable que le laboratoire évolue dans sa connaissance de la molécule et propose une autre posologie.

Willy ROZENBAUM demande si l'extension d'indication de l'ATU actuelle s'opérera du jour au lendemain en cas d'accord de la commission.

Nicolas ALBIN précise que lors de la précédente ATU, il avait été indiqué que pour les patients qui ne pouvaient pas recevoir l'ipilimumab, pour des problèmes hépatiques par exemple, il fallait donner des anti PD-L1 en première ligne. Il s'agit en quelque sorte d'une « extension de cette extension ».

Christophe DUGUET souhaite connaître le nombre de personnes concernées par cette extension d'ATUc.

Vincent GAZIN indique que le laboratoire a communiqué ce chiffre, mais qu'il ne l'a pas en mémoire.

La commission a octroyé successivement plusieurs ATU de cohorte.

En cas de mutation BRAF, les inhibiteurs BRAF interviennent en première ligne (vémurafenib, dabrafenib, cobimetinib+vémurafenib), le nivolumab ou le pembrolizumab sont utilisés en deuxième ligne. L'ipilimumab a reçu l'AMM pour intervenir en deuxième ligne, mais il se pose des problèmes de prise en charge.

Pour les patients BRAF sauvages, l'ipilimumab dispose de l'AMM pour intervenir en première ligne. La commission a également autorisé nivolumab en première ligne, avec des restrictions, faute de comparaison directe, en cas de contre-indication à l'ipilimumab ou de pathologie digestive rendant l'utilisation d'ipilimumab dangereuse. En deuxième ligne, nivolumab et pembrolizumab interviennent dans le cadre de l'ATUc.

La proposition du GTOH est donc de faire « remonter » en première ligne pembrolizumab chez les patients BRAF sauvages, au même niveau qu'ipilimumab et, plus rarement, nivolumab. La demande du laboratoire était une indication en première ligne tant pour les patients BRAF mutés que pour les patients BRAF sauvages.

L'Agence considère qu'il faut restreindre l'indication au traitement de première ligne du mélanome chez les patients BRAF sauvages.

Willy ROZENBAUM rappelle que le laboratoire demande une indication équivalente à celle du dossier déposé au niveau européen (traitement de première ligne du mélanome quel que soit le statut BRAF des patients). En revanche, le GTOH a rendu un avis qui recommande de restreindre aux patients BRAF mutés.

Nicolas ALBIN rappelle qu'il existe deux alternatives chez les patients BRAF mutés (anti-BRAF et association anti-BRAF/anti-MEK). En outre, il n'existe aucune donnée permettant d'affirmer que l'anti PD-L1 est plus efficace qu'une association anti-MEK et anti-BRAF chez un patient BRAF muté.

Cécile DELVAL indique qu'à cela s'ajoutent les données recueillies chez les patients BRAF mutés sans anti-BRAF, moins bonnes en termes d'analyse.

Nicolas ALBIN considère donc qu'il existe des arguments pour ne pas accepter une extension à toute la population. La population cible, compte tenu du nombre d'ATU accordé précédemment, s'établit selon lui de 400 à 500 patients.

Michel BIOUR indique que dans les études, les patients ont un score de performance ECOG 0 ou 1.

Un évaluateur de l'ANSM précise que la commission et le GTOH avaient acté le maintien de la mention des ECOG 0 ou 1 et la suppression de la mention de la durée de vie supérieure à trois mois.

Stéphane TELLEZ demande un rappel du mode d'action de l'ipilimumab.

Vincent GAZIN indique qu'il s'agit d'une immunothérapie anti CTLA-4, donnant une réponse immunitaire à efficacité tardive après 3 à 4 mois de traitement, contrairement aux chimiothérapies.

Hélène POLLARD quitte la salle.

Vincent GAZIN indique que l'avis de la commission est demandé sur l'extension de l'ATUc de pembrolizumab dans le traitement des mélanomes métastatiques non résecables en stade 3 ou 4 en première ligne de traitement chez les adultes de plus de 18 ans BRAF sauvages. Il précise qu'il s'agit d'une extension et que le libellé précédent est donc repris.

La Commission d'évaluation initiale du rapport entre les bénéfices et les risques des produits de santé, après en avoir délibéré, est favorable à l'unanimité à l'extension de l'ATU de cohorte en cours de Pembrolizumab (MK-3475) 50 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion. L'indication étendue retenue est le « traitement des patients adultes (≥ 18 ans) atteints d'un mélanome non résecable (stade III) ou métastatique (stade IV) chez :

- les patients ne présentant pas de mutation BRAFV600 dès la première ligne de traitement
- les patients présentant une mutation BRAFV600 ayant échappé à un inhibiteur BRAF.

Les patients doivent avoir un indice de performance ECOG de 0 ou 1, et des fonctions d'organes adéquates définies par des critères hématologiques et biochimiques.

Pour : Nicolas ALBIN, Gwenaëlle ALLAIN-VEYRAC, Michel BIOUR, Jean-Benoît CHENIQUE, Christophe DUGUET, Pierre-Yves HATRON, Willy ROZENBAUM, Martine TEBACHER-ALT, Stéphane TELLEZ

Hélène POLLARD regagne la salle.

3.1.2 Nivolumab

Il signale que des ATUc pour le nivolumab ont déjà été discutées en commission en octobre 2014, janvier, mars et avril 2015 pour des indications différentes. Il s'agit donc du 5^e passage de ce produit en commission.

- **Nivolumab – Prise en charge du mélanome**

Vincent GAZIN rappelle que BMS avait demandé une indication en première ligne complète chez les patients BRAF sauvages, qui avait été refusée par la commission, car le laboratoire n'avait pas pu fournir de données *versus* ipilimumab. L'autorisation en 1^{ère} ligne avait alors été restreinte aux patients présentant une contre-indication à ipilimumab et aux patients présentant des antécédents de pathologies digestives. A la suite de la publication d'une étude d'association nivolumab et ipilimumab parue dans le *New England Journal of Medicine* en avril 2015, démontrant que l'association était meilleure que l'ipilimumab seul, le

laboratoire a proposé une extension d'indication de l'ATUc avec l'association nivolumab et ipilimumab pour accéder à la première ligne pleine et entière.

Après examen de ces données par le GTOH, qui n'a pas souhaité statuer, le laboratoire a déposé les résultats d'une deuxième étude, qui sera présentée à l'ASCO le 31 mai et qui change la donne. Le laboratoire a également modifié sa demande d'indication : il demande une indication de nivolumab en première ligne en monothérapie, c'est-à-dire la levée de la contre-indication sur ipilimumab et sur l'existence d'une pathologie digestive. De plus, l'indication de l'association nivolumab + ipilimumab est modifiée de façon importante, avec l'ajout d'un conditionnement aux patients PD-L1 négatifs.

Opdivo® (nivolumab) a déjà reçu une AMM au Japon dans le traitement du mélanome. La demande d'AMM européenne a été déposée en septembre 2014 et un avis favorable a été émis le 23 avril 2015 pour nivolumab dans le traitement du mélanome, dans une indication indépendante du statut BRAF et de la ligne de traitement. La procédure est accélérée, la Commission européenne souhaitant notifier rapidement cette AMM, probablement début juin. En conséquence, l'octroi de l'ATUc doit être effectué avant la notification de la Commission européenne.

BMS demandait initialement l'association ipilimumab + nivolumab quel que soit le statut BRAF et quelle que soit la ligne de traitement. La posologie de l'association est différente de celle de la monothérapie. La posologie du nivolumab est en effet à 1 mg/kg par voie intraveineuse toutes les trois semaines, en association avec ipilimumab. Ensuite, le nivolumab prend le relais seul à la dose de 3 mg/kg. Ainsi, lors de l'association, la dose de nivolumab débute à un palier inférieur pendant au moins quatre doses.

L'étude CA209069 publiée dans le *New England Journal of Medicine* (avril 2015) était une étude randomisée, double-aveugle, avec deux bras de traitement (association nivolumab/ipilimumab *versus* ipilimumab seul).

La population est enrichie en patients BRAF sauvages. Le critère primaire de cette étude était l'analyse chez les patients BRAF sauvages. Chez ces patients, la réponse objective était de 59,7 % avec l'association nivolumab + ipilimumab *versus* 10,8 % pour l'ipilimumab en monothérapie. On constate donc un effet très important en termes d'efficacité. Dans la population comportant des patients BRAF sauvages et BRAF mutés, l'efficacité est également importante, avec un ORR de 55,8 % avec l'association *versus* 8,5 % avec l'ipilimumab seul. 18 % de réponses complètes ont été obtenues avec l'association *versus* 0 % avec ipilimumab.

S'agissant des données de sécurité, les effets indésirables sont plus nombreux avec l'association qu'avec l'ipilimumab seul, malgré la diminution des doses de nivolumab dans l'association. Les données de mortalité sont confondues par les progressions de la maladie et les décès liés à la pathologie.

Ainsi, 20 % des patients sont décédés dans le bras « association » et 26 % dans le bras ipilimumab seul, mais il est difficile d'en tirer des conclusions. En revanche, les effets indésirables sont clairement plus nombreux avec l'association qu'avec ipilimumab seul, avec notamment une augmentation des effets sévères, de grade 3-4. Qualitativement, les effets sont les mêmes qu'avec les produits pris séparément. Les effets gastro-intestinaux prédominent (diarrhées, colites, pneumopathies interstitielles). Parmi les effets ayant mené à l'arrêt du traitement, on retrouve les effets gastro-intestinaux, les atteintes cutanées ainsi que les effets plus spécifiques des anti PD1 de type hypophysitis. Ces effets indésirables étaient plus importants dans le bras « association ».

Cette étude démontre que l'association nivolumab/ipilimumab entraîne des taux de réponse supérieurs au traitement ipilimumab en monothérapie. Néanmoins, l'incidence des effets indésirables est accrue. Ces effets sont généralement résolus par une prise en charge adéquate, souvent des traitements immunologiques de type corticoïdes.

Comme pour chaque ATUc, chaque patient sera suivi selon un protocole d'utilisation thérapeutique (PUT) et de recueil d'informations qui sera sous la responsabilité du CRPV de Marseille. Seuls les patients ayant un indice de performance ECOG de 0 ou 1 sont éligibles à l'ATUc. Le critère de l'espérance de vie supérieure à trois mois devrait être supprimé.

Ces données ont été présentées au GTOH du 22 mai 2015 qui a demandé un sursis à statuer, dans la mesure où il n'y avait pas de données sur un traitement par nivolumab en monothérapie

Vincent GAZIN propose de présenter aujourd'hui les données complémentaires fournies par le laboratoire BMS. L'étude CA209 067 est une étude de phase III en double-aveugle, avec trois bras : association ipilimumab/ nivolumab, monothérapie nivolumab et monothérapie ipilimumab.

La population est constituée de patients présentant un mélanome métastatique non résecable naïf de traitement, avec une expression PD-L1 disponible. Les critères de jugement primaires sont la PFS et l'OS. La réponse objective, l'efficacité stratifiée en statut PD-L1, la sécurité et la qualité de vie sont des critères secondaires. Les posologies sont les suivantes : 3 mg/kg pour nivolumab en monothérapie, 3 mg/kg pour

ipilimumab en monothérapie et 1 mg/kg puis 3 mg/kg pour nivolumab et 3 mg/kg pour ipilimumab en association.

L'étude porte sur une population majoritairement masculine, avec un âge médian de 60 ans. 30 % de la population étaient BRAF positive. 23 % des patients étaient PD-L1 positifs (seuil de 5 % de cellules exprimant le PD-L1).

Les résultats montrent, en termes de PFS, un effet important de nivolumab en monothérapie ou de l'association par rapport à ipilimumab seul, avec un effet plus important de l'association nivolumab/ipilimumab sur l'ensemble des patients.

La réponse objective est de 38 % pour la monothérapie nivolumab, 52 % pour l'association nivolumab + ipilimumab et de seulement 15 % pour la monothérapie ipilimumab, avec un effet accru pour l'association nivolumab + ipilimumab. Douze réponses complètes ont été obtenues dans l'association, contre deux avec ipilimumab seul et 9 avec nivolumab seul.

Sur les données après stratification en fonction du statut PD-L1, on observe une superposition des résultats de nivolumab seul et de l'association nivolumab + ipilimumab chez les patients PD-L1 positifs. Chez les patients PD-L1 négatifs, l'association fonctionne mieux que nivolumab en monothérapie, qui reste meilleur qu'ipilimumab en monothérapie. Ces données militent pour une utilisation de nivolumab en première ligne, avant une utilisation d'ipilimumab. En complément, BMS souhaite pouvoir proposer la combinaison de nivolumab et ipilimumab uniquement chez les patients PD-L1 négatifs, afin qu'ils en tirent un maximum de bénéfice. L'ancienne indication demandée était l'association nivolumab + ipilimumab quel que soit le statut PD-L1.

Christophe DUGUET quitte la séance à 15 heures 30.

Nicolas ALBIN demande si le seuil de 5 % était prédéterminé.

Vincent GAZIN suggère de poser cette question à BMS.

Willy ROZENBAUM estime impossible de stratifier les résultats sans avoir désigné au préalable la population à stratifier.

Nicolas ALBIN estime important de s'assurer que ce seuil a été prédéterminé. En effet, si ce seuil a été déterminé *a posteriori*, BMS a pu placer le curseur de façon à faire apparaître un avantage.

Willy ROZENBAUM observe qu'il est possible de quantifier le marqueur sur les cellules tumorales ou sur les lymphocytes PD-L1 macrophages. Il semblerait que les résultats diffèrent.

Vincent GAZIN indique avoir posé la question la veille sans pouvoir obtenir de réponse. Cela soulève la question des modalités, des protocoles de prélèvements, la présence éventuelle de cellules infiltrantes, etc.

Willy ROZENBAUM a le sentiment qu'il est plus pertinent d'analyser les marqueurs PD-L1 sur les lymphocytes.

Vincent GAZIN précise que les discussions avec l'INCA ont montré que jusqu'à présent, l'expression PD-L1 était favorisée. Cette question se pose cependant. Il précise que, pour la demande d'ATUc de nivolumab dans la prise en charge du cancer du poumon, les données de stratification comportent différents seuils. Il n'est pas en mesure d'indiquer si BMS disposait de telles données pour nivolumab dans le traitement du mélanome.

Michel BIOUR constate que la tolérance est meilleure dans cette étude, où seuls 38 % des patients ont dû stopper leur traitement, contre 50 % dans l'étude précédente.

Vincent GAZIN indique que ces arrêts sont également dus à des effets indésirables.

Pierre-Yves HATRON demande si la différence entre les groupes peut s'expliquer par le fait que, dans l'association nivolumab et ipilimumab, la posologie de nivolumab est inférieure à la posologie de la monothérapie.

Vincent GAZIN indique que cette posologie est valable seulement sur quatre administrations (1 mg/kg de nivolumab lors des quatre premières administrations puis 3 mg/kg ensuite). Or le graphique présente des résultats sur 18 mois, les patients ont donc été exposés plus longtemps à la posologie de 3 mg/kg.

Jean-Benoît CHENIQUE s'interroge sur la signification du croisement des courbes.

Vincent GAZIN précise que les effectifs (5 patients) sont trop peu importants pour en tirer des conclusions. L'interprétation de la courbe doit plutôt être effectuée au niveau de la médiane.

S'agissant des résultats en fonction du statut PD-L1, chez les patients PD-L1 positifs, le meilleur résultat de réponse objective est obtenu avec l'association (72 %). Cette réponse atteint 57 % avec nivolumab seul et seulement 20 % avec ipilimumab seul. Chez les patients PD-L1 négatifs, la réponse objective est de 54 % avec l'association, de 41 % avec nivolumab seul et 17 % avec ipilimumab seul.

Stéphane TELLEZ demande sur quels critères a été établie la posologie de 1 mg/kg du nivolumab en association.

Vincent GAZIN suppose que cette posologie a été notamment basée sur le souhait de limiter les effets indésirables, plus nombreux avec l'association.

Willy ROZENBAUM demande si la différence entre les patients PD-L1 positifs et négatifs est significative.

Nicolas ALBIN souhaite savoir si le seuil de 5 % était prédéterminé.

Cécile DELVAL indique que le statut PD-L1 négatif ou positif des patients était prédéterminé mais qu'il n'existe pas de définition sur la base d'un statut positif avec seuil. Elle précise que ce point peut être vérifié.

Nicolas ALBIN émet des doutes sur le fait d'entrer dans une segmentation PD-L1. Il constate que, sur la population globale, l'association nivolumab + ipilimumab présente un avantage en réponse globale et en termes de survie. Le fait que les deux courbes se croisent à la fin ne doit pas susciter d'inquiétudes, car il ne reste alors que peu de patients.

Vincent GAZIN précise que les courbes ne présentent que les critères PFS, les critères OS n'étant pas encore disponibles.

Nicolas ALBIN observe qu'il existe un avantage sur la PFS. Chacun s'accorderait à dire qu'un anti PD-L1, pembrolizumab ou nivolumab, est plus efficace que l'ipilimumab. Il importe aujourd'hui de savoir si la combinaison de nivolumab et ipilimumab est plus efficace que nivolumab seul. Il demande quel est le *hazard ratio* entre les groupes A et B.

Vincent GAZIN indique que ce *hazard ratio* du groupe B par rapport au groupe A est de 0,74.

Nicolas ALBIN signale que ce bénéfice en PFS s'ajoute au bénéfice en réponse globale. En face, il faut analyser la toxicité, pour décider d'une mise à disposition rapide dans le cadre de l'ATU.

Martine TEBACHER ALT déplore l'absence d'informations sur les délais de survenue des effets indésirables de grade 3-4.

Michel BLOUR indique que, selon l'étude du *New England Journal of Medicine*, ces effets sont survenus majoritairement avant la troisième injection.

Pierre-Yves HATRON demande si ces effets secondaires pouvaient être traités par corticothérapie.

Michel BLOUR indique qu'il y a un taux d'arrêt de traitement de 38 % lié à la survenue d'effets indésirables. Dans l'étude du *NEJM*, ce taux atteignait 47 %.

Nicolas ALBIN constate que les effets indésirables ont conduit 38 % des patients traités par l'association et seulement 8 % des patients traités par nivolumab à stopper leur traitement.

Vincent GAZIN précise que l'indication de l'association ne figurait pas dans la demande d'AMM initiale. L'AMM n'est aujourd'hui demandée que pour le mélanome, quel que soit le statut et quelle que soit la ligne de traitement. Il souligne le fait que, dans les deux études, une efficacité de l'association par rapport à ipilimumab seul a été constatée. L'étude 209 067 démontre en outre que nivolumab seul est plus efficace qu'ipilimumab seul, indépendamment du statut PD-L1. Les événements indésirables peuvent être pris en charge par traitement immunologique.

Martine TEBACHER ALT estime qu'il faut surtout se préoccuper des effets indésirables de grade 3-4, qui imposent de suspendre le traitement pour 29 % des patients traités par l'association.

Vincent GAZIN indique que le laboratoire propose deux extensions d'indication de l'ATUc de nivolumab :

- en première ligne de traitement pleine et entière ou après échec d'ipilimumab chez les patients ne présentant pas de mutation BRAFV600 et chez les patients présentant une mutation BRAF ayant échappé à un inhibiteur BRAF ;
- en association avec ipilimumab en première ligne de traitement chez les patients présentant un seuil d'expression PD-L1 inférieur à 5 %.

Nicolas ALBIN observe que la discussion porte avant tout sur le fait d'indiquer un anti PD-L1 en première ligne à la place de l'ipilimumab. La commission vient de rendre un avis favorable pour pembrolizumab. Des données sont disponibles pour donner la même autorisation pour nivolumab car il existedes données en faveur de nivolumab en première ligne chez les patients BRAF sauvages. Une autre question porte sur l'association entre un anti PD-L1 et un anti CT-L4. Les données les plus matures pour se prononcer sur cette question sont celles de l'étude menée sur l'association nivolumab + ipilimumab, présentant un avantage significatif en PFS et en réponse objective, mais avec un profil de toxicité posant problème. En outre, l'association oblige à accepter un biomarqueur (expression PD-1) et à faire une prescription de biomarqueurs dirigée pour un PD-L1, avec une technique qui n'est clairement pas encore validée. Autoriser l'association impose de la lier à un seuil de PD-L1, ce qui n'est pas possible pour l'instant.

Vincent GAZIN ajoute qu'il n'est pas possible d'autoriser ipilimumab + nivolumab quel que soit le statut, car cela représente un risque de ne pas être en cohérence avec l'AMM, pour laquelle BMS avait demandé la restriction au statut.

Willy ROZENBAUM doute de la faisabilité d'un conditionnement à l'expression du PD-L1. En effet, l'INCA n'est pas en capacité de déterminer quels laboratoires en sont capables ou non.

Vincent GAZIN précise que ce conditionnement est réalisable, mais le choix du seuil peut conduire à des situations avec des faux positifs ou des faux négatifs. Un travail de standardisation doit être effectué.

Willy ROZENBAUM indique que les difficultés ne sont pas spécifiques à ce marqueur.

Michel BIOUR demande si plus d'informations seront disponibles après l'ASCO.

Vincent GAZIN répond par la négative. En effet, les informations porteront principalement sur le rapport d'étude.

Un évaluateur de l'ANSM ajoute qu'aucune avancée n'est à espérer dans les prochaines semaines sur la faisabilité des tests.

Cécile DELVAL demande quel est le calendrier de l'AMM.

Vincent GAZIN indique que, pour le nivolumab, l'AMM mélanome sera notifiée sous quelques jours. Pour l'association avec ipilimumab, le calendrier est encore en discussion. Le point a été présenté au rapporteur européen, avec le souhait de déposer cette variation.

Un évaluateur de l'ANSM estime que, du fait de la problématique de la disponibilité et de la fiabilité du test, il serait extrêmement périlleux d'ouvrir cette association avec un seuil de PD-L1.

Willy ROZENBAUM observe que Nicolas ALBIN a bien identifié les difficultés, notamment sur le fait de travailler avec un marqueur et sur les problèmes de tolérance, qui posent question dans une phase d'ATU.

Cécile DELVAL observe que la première étape à franchir est l'autorisation d'indication de nivolumab en première ligne à la place d'ipilimumab avant de passer à l'association.

Nicolas ALBIN ajoute qu'étant donné qu'il est probable que nivolumab reçoive un avis favorable pour une extension de son ATUc au traitement en première ligne, il serait précipité de considérer qu'il n'y a pas d'alternative en dehors de l'association nivolumab + ipilimumab pour traiter un patient.

Vincent GAZIN ajoute que l'ANSM a accordé des ATU nominatives à des demandes d'association nivolumab + ipilimumab en première ligne sur la base des données de bénéfiques, sans disposer des données de nivolumab en monothérapie. Les demandes d'indication en association baisseront certainement après la diffusion des données sur l'efficacité de nivolumab en première ligne à l'ASCO.

Nicolas ALBIN suggère de statuer sur la base des données qui seront présentées à l'ASCO. Il n'est pas en faveur d'un accès précoce à l'association à ce stade.

Pierre-Yves HATRON demande s'il existe des remontées sur l'attente des professionnels de santé pour cette association. Il s'agit également de savoir si ces demandes vont perdurer.

Vincent GAZIN n'est pas certain que les demandes d'indication en association baisseront, car l'efficacité de cette association est accrue, notamment pour les patients PD-L1 négatifs. Un médecin pourrait estimer que la meilleure option, en termes de bénéfice, sera de traiter avec l'association, quel que soit le statut des patients, afin d'obtenir une efficacité maximale malgré le risque plus important.

Michel BIOUR demande s'il est possible d'indiquer ipilimumab après un traitement moyennement efficace avec nivolumab en monothérapie.

Nicolas ALBIN indique que les données ne sont pas disponibles et préconise de rester factuel.

Pour Willy ROZENBAUM, il est impossible d'accepter le libellé tel qu'il est formulé par le laboratoire, avec une association avec ipilimumab en première ligne de traitement chez les patients présentant un seuil d'expression PD-L1 inférieur à 5 %.

Nicolas ALBIN ajoute que voter en faveur de l'association reviendrait à remettre en cause le traitement avec nivolumab en monothérapie seul. Il observe que les études sur l'association des anti PD-L1 et des anti CT-L4 commencent, avec des incertitudes et une certaine méconnaissance des effets secondaires de cette association. Aussi considère-t-il qu'à ce stade la balance bénéfice/risque n'est pas favorable.

Willy ROZENBAUM estime qu'en première intention, le rapport bénéfice/risque n'est pas favorable, et la faisabilité du test n'est pas assurée à ce jour.

Stéphane TELLEZ observe que la demande d'indication de nivolumab « *en première ligne de traitement pleine et entière ou après échec d'ipilimumab chez les patients ne présentant pas de mutation BRAFV600 et chez les patients présentant une mutation BRAF ayant échappé à un inhibiteur BRAF* » signifie qu'il faut traiter avec ipilimumab en première ligne.

Vincent GAZIN précise qu'il s'agit d'une reprise de l'ancienne indication, qui doit être étendue. Le libellé reprend cette ancienne indication de nivolumab en première ligne après échec d'ipilimumab. BMS a repris, dans sa demande, ce qui lui avait déjà été octroyé. Il suggère de modifier ce libellé en précisant « *dès la première ligne* ».

Vincent GAZIN propose de voter sur les deux indications séparément.

Hélène POLLARD quitte la salle.

La Commission d'évaluation initiale du rapport entre les bénéfices et les risques des produits de santé, après en avoir délibéré, est favorable à l'unanimité à l'extension de l'utilisation de Nivolumab 10 mg/ml, solution à diluer pour perfusion dans le cadre d'une ATU de cohorte dans l'indication « Traitement de 1^{ère} ligne en monothérapie chez des patients adultes (≥ 18 ans) atteints d'un mélanome non résecable (stade III) ou métastatique (stade IV) chez les patients ne présentant pas de mutation BRAF^{V600} ».

Pour : Nicolas ALBIN, Gwenaëlle ALLAIN-VEYRAC, Michel BIOUR, Jean-Benoît CHENIQUE, Pierre-Yves HATRON, Willy ROZENBAUM, Martine TEBACHER-ALT, Stéphane TELLEZ

La Commission d'évaluation initiale du rapport entre les bénéfices et les risques des produits de santé, après en avoir délibéré, a rendu un avis défavorable, par 6 voix contre et 2 abstentions, à l'extension de l'utilisation de Nivolumab 10 mg/ml, solution à diluer pour perfusion dans le cadre d'une ATU de cohorte dans l'indication « Traitement des patients adultes (≥ 18ans) atteints d'un mélanome non résecable (stade III) ou métastatique (stade IV) , en association avec ipilimumab en 1^{ère} ligne de traitement pour les patients présentant un seuil d'expression PDL-1<5%.

*Contre : Nicolas ALBIN, Gwenaëlle ALLAIN-VEYRAC, Jean-Benoît CHENIQUE, Pierre-Yves HATRON, Willy ROZENBAUM, Martine TEBACHER-ALT
Abstentions : Michel BIOUR, Stéphane TELLEZ*

Hélène POLLARD regagne la salle.

- **Nivolumab et cancer du poumon non à petites cellules (CBNPC)**

Willy ROZENBAUM rappelle que la commission a déjà accordé une ATU de cohorte après échec de sels de platines en monothérapie.

Vincent GAZIN précise qu'une indication a été accordée à nivolumab dans le cadre d'une ATUc dans le traitement du cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) en monothérapie pour l'histologie épidermoïde uniquement. Le laboratoire demande aujourd'hui une extension de l'ATUc au traitement du

cancer bronchique non épidermoïde, c'est-à-dire une indication large sur l'ensemble des CBNPC, toutes histologies confondues, les non épidermoïdes incluant les adénocarcinomes.

Il précise que 80 % des cancers bronchiques sont non à petites cellules (épidermoïdes et non épidermoïdes incluant les adénocarcinomes). Il s'agit de pathologies graves, avec des survies limitées, avec des traitements allant de la chirurgie à la chimiothérapie à base de sels de platines, et pour les adénocarcinomes qui présentent une mutation EGFR les inhibiteurs de tyrosine kinase (géfinitib, erlotinib, afatinib) ou les anti-ALK (crizotinib, ceritinib).

La demande d'extension d'indication concerne les CBNPC non épidermoïdes. L'indication deviendrait alors : traitement des patients atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules de grade IIIb ou IV en deuxième ligne, après échec d'au moins une ligne de traitement systémique. L'ANSM propose de conserver la précision d'au moins une ligne de traitement à base de sels de platine. Les conditions de l'indice de performance ECOG de l'ATUc sont reprises. La mention d'une espérance de vie supérieure à trois mois sera supprimée.

L'indication est déjà octroyée aux Etats-Unis pour le CBNPC toute histologie après une chimiothérapie à base de sels de platine. En Europe, l'AMM pour le CBNPC épidermoïde a reçu un avis favorable. La demande pour le traitement du CBNPC non épidermoïde est en cours d'instruction, les données ayant été soumises plus tardivement.

Une étude de phase III a comparé nivolumab, à la posologie de 3 mg/kg toutes les deux semaines, et sels de platine jusqu'à évolution ou toxicité inacceptable. Le critère primaire était la survie globale. Les critères secondaires étaient la réponse objective et la survie sans progression. Les expressions PD-L1 ont été mesurées. 582 patients ayant un indice de performance ECOG de 0 ou 1 ont été traités. 93 % des cas étaient des adénocarcinomes. 88 % avaient reçu une ligne de traitement antérieur. En termes de survie, les résultats mentionnent une médiane de survie de 12,2 mois avec nivolumab contre 9,4 mois avec docetaxel. Le *hazard ratio* est d'environ 0,73, la différence est donc significative. En termes de PFS, en critère secondaire, la médiane est à 2,3 tandis que docetaxel est à 4,2.

Des données ont également été établies en fonction de la stratification PD-L1 avec des seuils de 1 %, 5 % et 10 % (cumulatifs). Elles révèlent une nette différence d'efficacité en fonction de l'expression, laissant envisager que seuls les patients ayant plus de 10 % d'expression de PD-L1 pourraient bénéficier d'une efficacité. Il serait utile de disposer de données stratifiées plutôt que cumulées.

Les résultats sont également fonction des seuils en termes de réponse objective. Pour un taux supérieur ou égal à 10 % d'expression de PD-L1, le pourcentage de réponse objectif était de 37 % et de 9 % pour une expression de PD-L1 inférieure à 1 %.

En termes de données de sécurité, nivolumab et docetaxel sont des molécules très différentes, avec des profils de toxicité différents. Néanmoins, 54 % de grade 3-5 ont été recensés dans le groupe traité par nivolumab et beaucoup plus dans le groupe traité par docetaxel. Les effets indésirables ont conduit à un arrêt du traitement chez 16 % des patients tous grades confondus dans le groupe traité par nivolumab contre 20 % dans le groupe traité par docetaxel.

Le GT-OH a émis un avis favorable à l'extension de l'utilisation du nivolumab dans le cadre de l'ATUc dans l'indication suivante :

- Traitement en seconde ligne, en monothérapie, des patients adultes (≥ 18 ans) atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules de type non épidermoïde de stade IIIb ou IV après échec d'une première ligne de traitement à base de sels de platine. Pour les patients présentant une mutation EGFR ou un réarrangement de ALK, la maladie doit être en progression sous un traitement approuvé pour ces anomalies avant de recevoir nivolumab.
- ayant un indice de performance ECOG de 0 ou 1, et des fonctions d'organes adéquates définies par des critères hématologiques et biochimiques.

Le GT-OH n'a pas estimé que les données de stratification en fonction de PD-L1 fussent suffisantes pour demander une restriction. Il a en revanche considéré que les données étaient suffisantes pour élargir l'indication au CBNPC épidermoïde à non épidermoïde, sous réserve d'un premier traitement à base de sels de platine et, en cas de mutation EGFR ou ALK, un traitement approprié par des inhibiteurs de tyrosine kinase correspondants. L'avis de la commission est demandé sur cette proposition d'indication qui reprend celle du laboratoire avec la précision d'une première ligne de traitement avec un sel de platine, et si nécessaire un traitement de deuxième ligne avec inhibiteur de tyrosine kinase et la suppression de l'espérance de vie de 3 mois ;

Willy ROZENBAUM demande des précisions sur les mutations EGFR et ALK.

Nicolas ALBIN indique qu'on retrouve ces mutations EGFR et ALK chez des patients ayant un CBNPC non épidermoïde de type adénocarcinome. Les plateformes recherchent ces mutations systématiquement en France pour les adénocarcinomes, alors qu'elles sont anecdotiques pour les cancers épidermoïdes. En termes de stratégie thérapeutique, un patient ayant un cancer du poumon non épidermoïde doit clairement recevoir en première ligne un ITK anti-EGFR (Iressa® ou Tarceva®) s'il a une mutation EGFR ou crizotinib s'il a une mutation ALK. En deuxième ligne, le patient peut recevoir les sels de platine. L'ITK intervient clairement en première ligne en termes de stratégie. Le traitement des adénocarcinomes impose de tenir compte du statut mutationnel et de considérer qu'il existe des alternatives en première ligne. Selon lui, l'étude de phase III a été menée avec le bon comparateur.

Michel BIOUR demande si dans le cas où le patient ayant une mutation EGFR devient résistant à un anti-EGFR, il est possible de prescrire un autre anti-EGFR.

Nicolas ALBIN indique que cela n'est pas possible, car les deux anti-EGFR sus-cités fonctionnent de la même façon. En revanche, pour les patients qui développent une mutation T790M il y a une molécule en développement et pour les ALK mutés, cécitinib rattrape les échecs de crizotinib.

Michel BIOUR demande si l'anti-EGFR est maintenu ou est associé à une autre molécule dans la thérapie si la maladie progresse.

Nicolas ALBIN indique que ce sujet est en débat. La pratique n'est pas encadrée réglementairement. Il observe que le risque d'une autorisation de l'indication demandée est que le médecin passe directement par l'anti PD-L1. Il ajoute que le risque de cette ATUc est que les prescripteurs, après le traitement par ITK, ne traitent pas leurs patients par les sels de platines avant de prescrire un anti PD-L1.

Vincent GAZIN constate que l'ANSM a reçu des demandes d'ATU nominatives d'anti PD-L1 sans passer par les sels de platine chez des patients traités par anti-EGFR. L'avis de l'ANSM est systématiquement défavorable, car les sels de platine restent la référence.

Hélène POLLARD quitte la salle.

La Commission d'évaluation initiale du rapport entre les bénéfices et les risques des produits de santé, après en avoir délibéré, est favorable à l'unanimité à l'utilisation de nivolumab 10 mg/ml, solution à diluer pour perfusion dans le cadre d'une ATU de cohorte. L'indication étendue retenue est le « Traitement en monothérapie des patients adultes (≥ 18 ans) atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules de stade IIIb ou IV après échec d'au moins une ligne de traitement à base de sels de platine. Pour les patients avec une mutation EGFR ou un réarrangement ALK, la maladie doit être en progression sous un traitement approuvé pour ces anomalies avant de recevoir nivolumab.

Les patients doivent avoir un indice de performance ECOG de 0 ou 1, et des fonctions d'organes adéquates définies par des critères hématologiques et biochimiques ».

Pour : Nicolas ALBIN, Gwenaëlle ALLAIN-VEYRAC, Michel BIOUR, Jean-Benoît CHENIQUE, Pierre-Yves HATRON, Willy ROZENBAUM, Martine TEBACHER-ALT, Stéphane TELLEZ

Hélène POLLARD regagne la salle.

3.1.3 Blincyto® (blinatumomab)

Marc MARTIN présente la demande d'ATU de cohorte de Blincyto® (blinatumomab) dans l'indication de la leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) avec une prolifération médullaire maligne de lymphocytes monoclonaux et immatures. Cette pathologie représente 80 % des leucémies aiguës chez l'enfant (la leucémie étant le cancer pédiatrique le plus fréquent avec une part de 30 %) et 20 % des leucémies aiguës chez l'adulte. Il existe deux pics de fréquence : chez l'enfant de 2 à 10 ans (75 % des cas sont diagnostiqués avant 6 ans) et chez l'adulte à partir de 50 ans (avec 25 % des leucémies aiguës lymphoblastiques survenant après 60 ans). 85 % des leucémies aiguës lymphoblastiques sont de la lignée B.

Les facteurs de mauvais pronostics sont principalement :

- l'âge, la survie à 5 ans étant de 85 % chez les enfants âgés de moins de 15 ans et de 10 à 20 % chez les plus de 60 ans ;
- la corticorésistance ;
- la chimiorésistance ;
- l'absence d'obtention de la rémission complète en une cure ;
- la présence d'une maladie résiduelle persistante détectable en biologie moléculaire dans certaines formes.

Chez l'enfant ou l'adulte de 20 à 55/65 ans, le traitement se déroule comme suit :

- induction (visant à obtenir une rémission complète clinique et cytologique), avec de nombreux protocoles associant corticoïdes, anthracycline, vincristine, cyclophosphamide et/ou L-asparaginase (GRALL, hyperCVAD, ...);
- consolidation avec de fortes doses de méthotrexate, d'aracytine, d'étoposide, +/- certaines des drogues de l'induction ;
- greffe de moelle osseuse en fonction des critères pronostiques ;
- chimiothérapie d'entretien en traitement continu de chimiothérapie *per os* pour une durée totale de deux à trois ans.

Le blinatumomab est un anticorps spécifique qui cible à la fois le CD19 des lymphocytes B et le CD3 des lymphocytes T et vise à connecter les lymphocytes T aux lymphocytes B pour produire une réaction de type cytotoxique qui induira une prolifération des lymphocytes T et la production de cytokines pro-inflammatoires.

Ce produit a reçu une AMM conditionnelle en décembre 2014 aux Etats-Unis dans l'indication du traitement de la leucémie lymphoblastique aiguë (LAL) à chromosome Philadelphie-négative en rechute ou réfractaire à précurseur B. Un dossier a été déposé en octobre 2014 au niveau Européen. Il est en cours d'instruction, pour laquelle l'ANSM est rapporteur. Cette AMM a été déposée pour des patients en rechute ou réfractaire, ce qui constitue une indication différente de celle qui est soumise à la commission.

Quatre essais cliniques sont clos :

- chez l'adulte en maladie résiduelle ;
- chez l'adulte dans l'indication rechute/réfractaire ;
- chez l'adulte/l'adolescent dans l'indication rechute/réfractaire ;
- chez l'adulte dans l'indication rechute/réfractaire avec un chromosome Philadelphie positif.

L'essai en cours est un essai de phase III randomisé en ouvert, blinatumomab *versus* chimiothérapie, chez les adultes ayant une leucémie aiguë lymphoblastique en rechute/réfractaire. Cet essai doit confirmer les résultats de l'essai de phase II dont les résultats ont été évalués dans le cadre de la demande d'AMM européenne.

Un essai à venir en pédiatrie vise à traiter les enfants ayant une leucémie aiguë lymphoblastique en rechute/réfractaire en première rechute à haut risque.

Depuis 2013, l'Agence a reçu des demandes d'ATU nominatives. Les premières concernaient la maladie en rechute/réfractaire. Très rapidement, les suivantes ont porté sur les patients en rémission complète suite à une chimiothérapie avec une maladie résiduelle positive. Au total, 49 patients ont été traités dans le cadre des ATU nominatives, dont 24 ont vu leur traitement être renouvelé (deux mois en moyenne).

La demande d'ATU de cohorte concerne les adultes atteints de leucémie aiguë lymphoblastique à précurseur B en rémission hématologique complète, avec un taux de blastes médullaires inférieur ou égal à 5 % après au moins trois cycles de chimiothérapie intensive, ayant une Maladie résiduelle minimale (MRD) à un taux supérieur ou égal à 10^{-4} .

Michel BLOUR demande des précisions sur la « maladie résiduelle ».

Marc MARTIN indique que la maladie résiduelle dépend de la maladie génétique. Pour la diagnostiquer, il faut réaliser une PCR pour rechercher des blastes malins. Cette maladie résiduelle est de très mauvais pronostic, car dans 95 %, une rechute survient dans les 4 à 5 mois après sa détection.

Nicolas ALBIN indique qu'il s'agit de rechercher et de quantifier, par de la PCR, une anomalie moléculaire caractéristique de la maladie. A partir du niveau de maladie résiduelle, on peut estimer un taux de rechute pour un patient. Il s'agit de maladies clonales ce qui permet de mieux définir la réponse et la rechute.

Pierre-Yves HATRON quitte la séance à 16 heures 50.

A l'appui de cette demande, Marc MARTIN précise que deux publications de 2011 et 2012 présentent le résultat de l'étude MT103. Un abstract présente les résultats d'une étude BLAST menée sur un plus grand nombre de patients.

L'étude MT103 est une étude multicentrique à un bras ouvert, incluant 21 patients présentant une maladie résiduelle, de 20 à 77 ans dont 20 évaluable. 100 % avaient reçu un traitement d'induction et un traitement de première consolidation. 52 % avaient également reçu une deuxième consolidation.

Le critère principal de l'étude était de mesurer la négativation de la MRD (inférieur au seuil de 10^{-4}) au cours de quatre cycles de traitement par blinatumomab. Les conditions de traitement étaient les suivantes :

- en perfusion intraveineuse en continu pendant 24, 48, 72 ou 96 heures pendant quatre semaines ;
- deux semaines sans traitement.

La posologie est de 15 mg/m²/jour, augmentée à 30 mg/m²/jour si la réponse était insuffisante.

Les résultats d'efficacité montrent une réponse moléculaire majeure de 80 % après un cycle de traitement et une survie sans rechute supérieure à 60 % à 33 mois, contre 95 % de rechute avec une médiane de 4-5 mois chez les patients ayant une maladie résiduelle non traitée. L'étude ne constate pas de différence entre les patients greffés ou non greffés. L'objectif, en négativant cette maladie résiduelle, est aussi de pouvoir greffer les patients. Les effets indésirables de grade 3-4 sont limités, car l'étude ne concernait que 21 patients, avec des leucopénies et lymphopénies.

L'étude BLAST est une étude multicentrique, à un bras, prévoyant d'inclure 116 patients âgés de plus de 18 ans avec une maladie résiduelle supérieure à 10⁻³ (sensibilité du test fixée à 10⁻⁴) détectable au minimum 15 jours après la dernière chimiothérapie systémique. Les conditions de traitement étaient les suivantes :

- en perfusion intraveineuse en continu de 15 µg/m²/jour pendant quatre semaines ;
- deux semaines sans traitement.

Il est possible d'aller jusqu'à quatre cycles de traitement sauf si une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (HSCT) est possible après avoir reçu au moins un cycle de traitement par blinatumomab.

36 % des patients ont été traités après une deuxième rémission (ou plus).

Une rémission complète a été observée chez 78 % des patients (88 patients) après un cycle de traitement, ce qui confirme les résultats obtenus dans l'étude MT103.

En termes de sécurité, les problèmes liés au blinatumomab sont des événements neurologiques, des encéphalopathies et des erreurs médicamenteuses, le produit étant compliqué à administrer, avec une perfusion continue pouvant durer jusqu'à 96 heures, à renouveler chaque semaine pendant quatre semaines.

Les études permettent de conclure qu'un taux de réponse moléculaire majeure peut être obtenu dès la fin du premier cycle (80 % après un cycle) avec une réponse de 60 % à 33 mois avec ou sans allogreffe de moelle. Il n'y a pas de nouvelle rechute au-delà de 6,5 mois pour les patients non-allogreffés. Ce taux de rechute est faible en comparaison de celui observé pour les patients en maladie résiduelle non traités pour lesquels le taux de rechute est de 95 % avec une médiane de rechute de 4-5 mois. Le profil d'effets indésirables est relativement attendu à l'exception des événements neurologiques et des complications liées au dispositif d'injection. Il existe une limite dans l'interprétation du profil lié à la conception de l'étude (simple bras, ouvert).

Cinq questions ont été posées au GTOH qui s'est réuni le 22 mai 2015 :

- *La possibilité d'une ATU de cohorte est-elle suffisamment étayée par les données fournies ?*
- *La posologie souhaitée dans le RCP étant différente de celle de l'étude Blast, quelle posologie préconiser (dose fixe versus dose/m²/jour) ?*
- *Dans la mesure où une poursuite du traitement est effectuée au domicile, la reconstitution et les modalités de perfusion du produit doivent-elles être mieux précisées ? ou autre ?*
- *La surveillance neurologique est-elle adéquate ?*
- *Faut-il préconiser – au vu des fiches de suivi – une consultation hospitalière hebdomadaire durant les 4 cycles du traitement (à partir du J8) ?*

Au vu des données fournies, le GTOH émet un avis favorable compte tenu de la réponse moléculaire majeure et de l'absence d'alternative aujourd'hui pour les patients non traités ayant une maladie résiduelle, avec un taux de rechute de 95 % avec une médiane de rechute de 4-5 mois.

Le GTOH préconise par ailleurs les restrictions d'usage suivantes dans l'ATU de cohorte :

- utilisation de la posologie de 15 µg/m²/jour qui est celle utilisée dans les essais cliniques ;
- le GTOH propose de prévoir un examen clinique/test d'écriture/Biochimie-Hémato-Coag à J1, J2, J3, J8, J15, J22 et J29.
- le GTOH propose de recommander une hospitalisation pour l'instauration du traitement au moins les trois premiers jours du premier cycle et une consultation hebdomadaire ;
- réalisation de cette chimiothérapie continue dans le cadre d'une HAD ;

- reconstitution du médicament en pharmacie hospitalière pour limiter les risques d'erreur médicamenteuse lors de la reconstitution du médicament ;
- consultation hospitalière hebdomadaire des patients.

Michel BOUR observe que ce médicament est un anticorps qui peut être à l'origine de réactions allergiques, information qui n'est pas mentionnée, ce qui peut poser problème en cas d'HAD. Etant donné que la perfusion dure 96 heures, la réaction peut intervenir à tout moment, alors que l'infirmier n'est plus au domicile. Il souhaite savoir si un moyen de surveillance a été envisagé.

Marc MARTIN précise que cet effet indésirable n'est pas fréquent et qu'une prémédication est prévue pour cela.

Gwenaëlle ALLAIN-VEYRAC observe qu'il est difficile de réaliser une surveillance lorsque le patient est chez lui.

Hélène POLLARD observe que cette molécule est très difficile d'utilisation et demande le nombre de patients qui pourraient bénéficier de cette ATUc avant l'arrivée de données complémentaires et l'octroi de l'AMM.

Marc MARTIN indique que 49 patients ont bénéficié d'une ATU depuis 2013. La population concernée est très faible et est traitée suivant des protocoles très précis. Le produit n'a pas encore été inclus dans les protocoles actuels de prise en charge de la LAL. Il est difficile d'estimer le nombre de patients qui seront traités par blinatumomab.

Hélène POLLARD suggère, puisque ces patients ne seront pas nombreux, d'éviter l'HAD et, étant donné que les perfusions durent longtemps, de réaliser le traitement en hôpital.

Un évaluateur de l'ANSM observe que cela est compliqué, le traitement pouvant s'effectuer pendant 4 semaines en perfusion continue sur 96 heures.

Nicolas ALBIN ne connaît pas d'autres médicaments anticancéreux basés sur un tel schéma d'administration. Cela pose problème. Il est difficile d'hospitaliser les patients en permanence pendant quatre semaines. Le problème tient principalement à la difficulté d'administration, ce qui ne doit pas être un obstacle à sa mise à disposition. Il ne faut pas oublier le bénéfice, les LAL réfractaires étant une situation d'impasse thérapeutique.

Willy ROZENBAUM souhaite qu'on lui rappelle l'indication revendiquée qui ne lui semble pas liée à une situation de rechute.

Nicolas ALBIN explique qu'il existe deux options : la rechute classique (blastique, médullaire, phénotypique) et la MRD. Il faut déterminer si on peut considérer que la MRD est le reflet de ce qui va arriver et la prendre en compte pour déterminer une situation de rechute. Les centres considèrent que la MRD doit être prise en compte.

Il rappelle que tout ceci s'inscrit dans un environnement sécurisé, avec des centres hyperspécialisés et une mutualisation des efforts de recherche au travers de la participation de toutes les équipes à des protocoles nationaux de recherche. Cet environnement doit être pris en compte dans la décision.

Willy ROZENBAUM demande si le critère de la maladie résiduelle est admis unanimement par les spécialistes. Il souhaite également savoir si agir sur cette maladie résiduelle garantit un succès ultérieur.

Nicolas ALBIN observe que tous les prescripteurs s'accordent pour affirmer que la maladie résiduelle est un critère. Il s'agit d'une maladie clonale caractérisée par une anomalie caryotypique et un transcrit : il faut identifier le transcrit et le quantifier. Pour la prise en charge de la leucémie myéloïde chronique, c'est également le critère de la quantification des transcrits qui est désormais pris en compte. La prise en charge d'une LAL sur la MRD semble être une évidence. Il est cependant difficile de déterminer quel est l'effet de ce médicament sur une rechute diagnostiquée précocement grâce à la MRD. L'objectif des prescripteurs est clairement d'amener les patients à la greffe en réponse. Il est clairement démontré qu'un patient qui n'est pas répondeur a moins de chances.

Marc MARTIN indique que le résultat dans la population en rechute réfractaire est assez important. L'étude pivot qui soutient la demande d'AMM inclut environ 200 patients.

Willy ROZENBAUM rappelle que le groupe de travail s'est prononcé favorablement.

Nicolas ALBIN précise que le GTOH préconise le blinatumomab uniquement pour les patients en rechute en MRD positive. Il suggère de proposer cette thérapeutique aux patients en rechute réfractaire déterminée cytologiquement et en biologie moléculaire, ce qui permettrait de l'utiliser en MRD positive.

Marc MARTIN signale que l'ANSM n'a pas reçu de demande d'ATU nominative pour des patients en situation de rechute/réfractaire, les patients étant pris en charge dans le cadre des essais cliniques en cours. Un essai qui vient de s'ouvrir prendra en charge la LAL de l'enfant en rechute/réfractaire.

Michel BLOUR demande si les enfants suivront également le même protocole avec une administration du produit en HAD.

Marc MARTIN n'est pas en mesure de répondre.

L'évaluateur de l'ANSM a la sensation, concernant les conditions de prescription et de délivrance, d'une orientation vers une réserve hospitalière, qui comprend l'hospitalisation à domicile. Elle précise que l'une des objections récurrentes est que certaines régions en France ne proposent pas d'hospitalisation à domicile.

Marc MARTIN suppose que dans ce cas les patients concernés restent à l'hôpital.

L'évaluateur de l'ANSM assure que cela n'est pas possible. Les hôpitaux ne disposent pas des lits nécessaires.

Nicolas ALBIN observe que le besoin est couvert par les essais thérapeutiques pour la rechute/réfractaire, le vote porte surtout sur les situations de MRD positives.

Marc MARTIN le confirme. Le laboratoire n'a pas souhaité demander d'autorisation sur la LAL en rechute/réfractaire et ne demande d'autorisation que pour les situations de MRD.

L'évaluateur de l'ANSM constate que l'essai prévu ne concerne que la LAL en rechute/réfractaire chez l'enfant.

Marc MARTIN confirme que cela est prévu pour celui qui débutera.

L'évaluateur de l'ANSM suggère que l'Agence émette le souhait d'une mise à disposition précoce de ce médicament dans les LAL en rechute/réfractaire de l'adulte, le besoin étant réel dans cette population.

Marc MARTIN considère que l'Agence peut émettre ce souhait dans la mesure où les patients n'ont pas accès au produit dans le cadre des essais cliniques. L'essai en cours, en phase III, doit confirmer les premiers résultats soumis pour l'AMM. L'absence d'ATU nominative en rechute/réfractaire s'explique par le fait que ces patients sont orientés vers des centres référents, dans lesquels des protocoles sont mis en place. Des ATU nominatives pourront être accordées pour les patients qui ne pourraient être inclus dans les essais cliniques. Il propose donc d'en rester à la demande du laboratoire.

Il précise que des ATU nominatives n'ont été demandées et accordées pour la LAL en rechute/réfractaire que début 2013, à l'arrivée du produit, alors qu'il existait quelques incertitudes sur le champ de son utilisation.

Willy ROZENBAUM demande si l'Agence pourrait être à l'initiative d'une ATU.

Marc MARTIN confirme que si l'Agence identifiait un besoin, elle se rapprocherait du laboratoire pour qu'il dépose une demande.

Willy ROZENBAUM propose donc de s'en tenir à la demande du laboratoire pour l'indication du blinatumomab pour le traitement des patients adultes présentant une leucémie aiguë lymphoblastique à précurseur B en rémission hématologique complète, avec un taux de blastes médullaires inférieur ou égal à 5 % après au moins trois cycles de chimiothérapie intensive, ayant une Maladie résiduelle minimale (MRD) à un taux supérieur ou égal à 10^{-4} . Le GTOH propose une posologie de $15\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{jour}$, alors que le laboratoire demande $28\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{jour}$.

Marc MARTIN propose que, pour la posologie, l'ANSM revienne vers le laboratoire dans une deuxième phase pour lui demander des justifications. En l'absence de ces justifications, l'Agence peut se limiter à la dose administrée lors des effets cliniques. Le protocole sera alors ajusté en conséquence.

Nicolas ALBIN précise que le GTOH a décidé de ne pas segmenter par rapport à la LAL Ph+ ou la Ph-, alors qu'il est connu que, dans la LAL Ph+, en termes de stratégie thérapeutique, il est possible d'utiliser divers médicaments. Il demande si les demandes d'ATU nominatives sont aussi nombreuses pour Ph+ et Ph-.

Marc MARTIN précise que dans le premier essai clinique, 5 patients étaient Ph+, avec un taux de réponse équivalent aux patients Ph-. Selon l'expert en charge du dossier, il n'existe pas de raison de penser que

l'efficacité de cet anticorps est différente pour les patients Ph+ ou Ph-. En outre, le groupe de travail s'est demandé s'il était possible de parler de maladie résiduelle pour les patients LAL Ph+. Il a été considéré que tel pouvait être le cas. Les stratégies thérapeutiques sont très différentes. Les patients atteints de LAL Ph+ sont traités par des combinaisons de chimiothérapies et par des inhibiteurs de Tyrosine kinase (ITK) suivant les anomalies génétiques associées. Les demandes sont très peu nombreuses. Quelques rares demandes ont été déposées pour des LAL Ph+ après les résultats préliminaires d'une étude en début d'année, démontrant l'efficacité du traitement. Ces demandes ont été acceptées dans la mesure où les patients avaient été traités par des ITK. Il est possible que l'ANSM accorde des ATU nominatives avec ce produit pour certains patients qui ne pourraient pas être qualifiés en maladie résiduelle, mais seraient en rechute/réfractaire de LAL Ph+ afin de combler un vide.

Willy ROZENBAUM indique qu'aux Etats-Unis, l'indication de l'AMM concerne le traitement des LAL Ph-.

Nicolas ALBIN observe que ce dossier est extrêmement difficile et doit être replacé dans un contexte très spécialisé. Les prescriptions sont très encadrées et très protocolaires.

Willy ROZENBAUM observe que la difficulté tient surtout à la faisabilité de la perfusion en continu.

La Commission d'évaluation initiale du rapport entre les bénéfices et les risques des produits de santé, après en avoir délibéré, est favorable à l'unanimité à l'utilisation de Blincyto® (blinatumomab) 12,5 microgrammes/ml, poudre pour solution à diluer pour solution pour perfusion dans le cadre d'une ATU de cohorte dans l'indication « traitement des patients adultes présentant une leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) à précurseurs B en rémission hématologique complète, définie par un taux de blastes médullaires inférieur ou égal à 5 % après au moins trois cycles de chimiothérapie intensive, et avec présence d'une maladie résiduelle minimale (MRD) à un taux supérieur ou égal à 10^{-4} ».

Pour : Nicolas ALBIN, Gwenaëlle ALLAIN-VEYRAC, Michel BLOUR, Jean-Benoît CHENIQUE, Hélène POLLARD, Willy ROZENBAUM, Martine TEBACHER-ALT, Stéphane TELLEZ

4. Point sur les RTU

4.1. Retour sur la RTU baclofène

Ce point n'est pas traité.

4.2. Point sur les RTU passées en commission

Ce point n'est pas traité.

En l'absence de questions, le Président clôt la séance à 17 heures 30.

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

Willy ROZENBAUM