

Secrétariat des Commissions

Commission évaluation initiale du
rapport entre les bénéfices et les
risques des produits de santé N° 18

Compte rendu de la séance du 6 décembre 2018

PARTICIPANTS

Membres de la Commission :

Marie-Alix ALIX
Serge ANE
Isma AZIBI
Marc BARDOU
Driss BERDAI
Michel BLOUR
Raphaël FAVORY
Jacques JOURDAN
Hélène POLLARD
Nathalie TELLIER
Albert TRINH-DUC

Directeur général de l'ANSM ou son représentant :

Marc MARTIN

Secrétariat de la Commission :

Marie-Lise MIGUERES
Magali RODDE
Corinne CHARDAVOINE

Participants de l'ANSM :

Peggy CHOCARNE, Direction des médicaments en oncologie, hématologie, transplantation, néphrologie, des produits de thérapie cellulaire, tissus et produits sanguins labiles
Marie GADEYNE, Direction des médicaments en oncologie, hématologie, transplantation, néphrologie, des produits de thérapie cellulaire, tissus et produits sanguins labiles
Vincent GAZIN, Direction des médicaments en oncologie, hématologie, transplantation, néphrologie, des produits de thérapie cellulaire, tissus et produits sanguins labiles
Ghania KEROUANI-LAFAYE, Direction des médicaments en oncologie, hématologie, transplantation, néphrologie, des produits de thérapie cellulaire, tissus et produits sanguins labiles
Annie LORENCE, Direction des politiques d'autorisation et d'innovation
Dahlia SACCAL-DIAB, Direction des médicaments en cardiologie, rhumatologie, stomatologie, endocrinologie, gynécologie, urologie, pneumologie, ORL
Remy TORDJMAN, Direction des médicaments en oncologie, hématologie, transplantation, néphrologie, des produits de thérapie cellulaire, tissus et produits sanguins labiles
Isabelle YOLDJIAN, Direction des médicaments en cardiologie, rhumatologie, stomatologie, endocrinologie, gynécologie, urologie, pneumologie, ORL
Philippe ZAMIA, Direction des politiques d'autorisation et d'innovation

Prestataires :

Adeline JOUAN, société Codexa
Alba GARCIA, 3.0 Production
Thierry MARCOS, 3.0 Production

Ordre du jour réalisé

1	APPROBATION DU COMPTE-RENDU DE LA COMMISSION DU 4 OCTOBRE 2018	3
2	DOSSIERS THEMATIQUES	3
2.1	Demande d'autorisation temporaire d'utilisation de cohorte (ATUc) Idhifa (enasidenib) (pour avis)	3
2.2	Demande d'autorisation temporaire d'utilisation de cohorte (ATUc) Lorviqua (lorlatinib) (pour avis)	7

Le quorum est atteint avec 9 membres présents, puis 11 membres (arrivées de Serge ANE et Hélène POLLARD au cours du point 2.1.).

Le Président ouvre la séance à 13 heures.

1 Approbation du compte-rendu de la commission du 4 octobre 2018

Le compte-rendu de la Commission du 4 octobre 2018 est approuvé par huit voix favorables et une abstention.

Annnonce des conflits d'intérêts (pour information)

Aucun conflit d'intérêts n'est déclaré pour les dossiers présentés lors de cette séance.

2 Dossiers thématiques

Les partis relatives à la demande d'AMM de Gynophilus® et à la demande d'ATUc d'Endari (L-Glutamine) contiennent de nombreuses informations confidentielles et ont donc été occultées du compte-rendu publié.

2.1 Demande d'autorisation temporaire d'utilisation de cohorte (ATUc) Idhifa (enasidenib) (pour avis)

Un évaluateur de l'ANSM indique que la demande d'ATU pour Idhifa (enasidenib) est déposée dans l'indication du traitement des patients adultes atteints d'une leucémie aiguë myéloblastique (LAM) en rechute ou réfractaire avec une mutation de l'enzyme isocitrate déshydrogénase-2 (IDH-2). Elle concernerait environ 100 patients par an, pour une posologie de 100 mg/j, par voie orale.

L'enasidenib est un inhibiteur sélectif de l'IDH-2 mutée, actif sur les variants R140 et R172. Son activité inhibitrice permet de lever le blocage de différenciation des lignées myéloïdes. L'IDH-2 mutée produit en effet un oncométabolite dont l'accumulation est responsable d'un trouble de la différenciation myéloïde. La mutation IDH-2 est observée dans 8 à 19 % des LAM et une répartition R140 (70% des mutations) ou R172 (30% des mutations).

La LAM est une maladie rare et grave, à progression rapide, plus fréquente chez le sujet âgé. L'âge médian au diagnostic s'élève à 67 ans dans les pays développés. Il s'agit de la leucémie aiguë la plus fréquente chez l'adulte. 2 791 nouveaux cas ont été recensés en France métropolitaine en 2012. En rechute, la médiane de survie est comprise entre 3 et 6 mois.

La stratégie thérapeutique actuelle s'appuie, pour les moins de 60 ans, sur une induction par anthracycline et cytarabine, suivie d'une réinduction puis d'une consolidation ou d'une allogreffe. Chez les plus de 60 ans, une chimiothérapie faible dose est proposée chez les patients non candidats à la chimiothérapie intensive. En rechute, les alternatives restent limitées, avec l'inclusion des patients en essai clinique, ou encore une chimiothérapie intensive suivie d'une allogreffe ou une réinduction chez les patients potentiellement éligibles. L'enasidenib est le premier traitement ciblant la mutation IDH-2.

L'allogreffe est envisagée selon le niveau de risque associé aux anomalies génériques dans la LAM. Elle prend place après l'induction et la consolidation :

- en première ligne chez les patients de pronostic mauvais ou défavorable, à haut risque de rechute, ou chez les patients à risque intermédiaire ou normal, selon leur état de santé et de leur éligibilité ;
- en cas de rechute post-chimiothérapique intensive chez les patients éligibles ;
- rarement en cas de rechute post-greffe.

L'éligibilité à l'allogreffe tient compte de l'âge (inférieur à 60 ans), du risque cytogénétique par rapport à cette pathologie, du *performance status*, des fonctions cardiaque, pulmonaire, hépatique et rénale, et des comorbidités.

S'agissant de la mise à disposition du produit en France et au niveau mondial, l'enasidenib fait l'objet d'une demande d'AMM déposée à l'EMA en juin 2018, dans la même indication que celle revendiquée pour l'ATUc. Le médicament possède un statut orphelin depuis 2016. Il dispose d'une AMM américaine depuis août 2017. La LAM en rechute et réfractaire ne fait l'objet d'aucun essai clinique en France, mais des ATUc ont été octroyées, à partir de la troisième ligne pour les patients éligibles à une chimiothérapie d'induction en vue d'une allogreffe et en deuxième ligne pour les patients non éligibles à la chimiothérapie.

Les données cliniques reposent sur une étude de phase I/II, en ouvert, sans bras comparateur, incluant 345 patients, dont 214 couverts par l'indication revendiquée dans cette ATUc. L'essai vise à évaluer l'activité et la tolérance de l'enasidenib chez les patients présentant une hémopathie maligne avancée et la mutation IDH-2.

Le critère d'efficacité principal est le taux de réponse global, incluant les réponses complètes, les réponses partielles, et un statut morphologique non leucémique. Les objectifs secondaires incluaient ces composantes, ainsi que la survie globale et l'indépendance à la transfusion pendant 56 jours. Ce protocole a été amendé à sept reprises.

L'âge médian des patients s'élevait à 68 ans. 21 % des patients présentaient des antécédents de syndromes myélodysplasiques, et 39,3 % une LAM réfractaire. Les risques cytogénétique étaient principalement intermédiaires ou de mauvais pronostic. Le statut ECOG était compris entre 0 et 2. Une forte proportion de patients à haut risque a été observée, et 53 % des patients avaient été traités par au moins deux lignes de traitement. 13,6 % des sujets avaient déjà été greffés.

Le taux de réponse global atteint 38 %, avec une durée de réponse de 5,6 mois. Le taux de réponse complète atteint 19,6 %, avec une durée de réponse de 7,4 mois et un délai de première réponse médian de 1,9 mois.

Parmi les 153 patients dépendants aux transfusions de globules rouges, 43 % sont devenus indépendants. 65 % des patients indépendants à ces transfusions le sont restés. Sur les 132 patients dépendants aux transfusions plaquettaires, 40 % sont devenus indépendants. 75,6 % des patients indépendants à ces transfusions le sont restés.

Parmi les patients en réponse complète, 96 % des patients dépendants à la transfusion de globules rouges sont devenus indépendants, tandis que 88 % des patients indépendants le sont restés. Tous les patients dépendants aux transfusions plaquettaires sont devenus indépendants. Pour les patients n'atteignant pas une réponse complète, 57,6 % sont devenus indépendants aux transfusions de globules et 60,9 % sont devenus indépendants aux transfusions plaquettaires.

La survie globale médiane atteint 8,8 mois. Elle s'établit à 22,9 mois pour les patients en réponse complète, à 14,2 mois pour les patients en réponse partielle, et à 5,6 mois pour les patients non répondeurs. Des déséquilibres ont été constatés en *baseline* entre les phases 1 et 2 de l'étude, impactant plusieurs facteurs pronostics, avec notamment 12 décès précoces en phase 1 et 31 décès précoces en phase 2. Ces patients sont décédés de progressions ou complications de la LAM.

La survie sans événement médiane était de 4,7 mois. 13,7 % des patients ont présenté une survie sans événement à 12 mois.

L'allogreffe a concerné 8,9 % des patients, présentant un âge médian de 58 ans, avec une survie globale de 23,6 mois. La survie à 3 mois concernait 93,8 % des patients, et la survie à 12 mois 53,6 % des patients.

Les données de sécurité font état d'événements indésirables pour la quasi-totalité des sujets, dont 83,2 % d'effets indésirables liés au traitement. 42,5 % des patients ont subi des effets indésirables sévères liés, et 28,5 % des effets indésirables graves liés. Les effets indésirables les plus fréquents concernaient des nausées, fatigue, diarrhées, bilirubine augmentée, diminution de l'appétit, vomissements, dyspnée, anémie, toux, neutropénie fébrile, et leucocytose. Les effets indésirables de grades 3 et 4 étaient principalement de type hématologique et infectieux. Des augmentations de bilirubine et des syndromes de différenciation ont également été observés. Enfin, les effets indésirables graves (80 % des patients de l'essai) incluent des syndromes de différenciation, des neutropénies fébriles, des leucocytoses, des nausées et des dyspnées. 24 patients ont présenté un effet indésirable fatal, dont 2 liés au traitement. Des effets indésirables nécessitant un arrêt du traitement ont concerné 18,8 % des patients, dont 4,6 % liés au traitement.

Les effets indésirables d'intérêt particulier incluent les syndromes de différenciation, les leucocytoses non infectieuses, les syndromes de lyse tumorale, les troubles gastro-intestinaux, l'insuffisance rénale, l'hyperbilirubinémie et les atteintes hépatiques associées. Le risque d'allongement du QT n'a pas été confirmé par l'essai, et les infections ont concerné 73,8 % des patients, dont 2,3 % présentant un effet indésirable de grade 3 ou 4 relié au traitement. Les infections remontées étaient principalement des pneumonies, sepsis et infections pulmonaires.

Les limites de l'essai résident dans sa population hétérogène, le faible nombre de personnes éligibles à la greffe et à risque cytogénétique faible, et l'absence de données comparatives. Les effets indésirables les plus fréquents sont d'ordre dermatologique, infectieux et gastro-intestinal, avec des toxicités gérables par les centres hospitaliers. Le profil de tolérance est cependant non négligeable.

Le dossier a été présenté au GTOH en novembre 2018. Les discussions ont permis de confirmer le mauvais pronostic des patients en rechute de LAM et le caractère limité des options thérapeutiques disponibles. L'accès précoce a été considéré comme nécessaire, comme alternative permettant d'aller à la greffe chez les patients réfractaires aux premières lignes de traitement. La faible représentation des patients éligibles à la greffe dans l'essai était par ailleurs attendue, les patients IDH-2 mutés présentant généralement d'autres mutations et étant souvent greffés dès la première ligne. Le GTOH note que l'essai ne permet pas d'affirmer si la réponse obtenue est prédictive de la survie. Chez les patients non éligibles à la greffe, le gain associé à la réponse globale reste par ailleurs inconnu, une comparaison aux autres traitements apparaît nécessaire. La tolérance a été considérée comme plutôt bonne, malgré la toxicité digestive et les syndromes de différenciation. Le GTOH a néanmoins proposé de réserver ces traitements aux services spécialisés habitués à gérer ces situations cliniques.

Au vu de ces éléments, le GTOH propose l'indication restreinte suivante : « *Traitement des patients adultes atteints d'une LAM en rechute ou réfractaire avec une mutation de l'enzyme IDH-2 chez les patients éligibles à une allogreffe.* »

L'avis de la Commission est sollicité sur cette indication.

Marc BARDOU observe qu'aucune information n'est disponible en termes de sécurité, dans la mesure où il est impossible de savoir si les effets indésirables constatés peuvent être rattachés au traitement. De ce fait, l'évaluation du rapport bénéfice/risque est extrêmement complexe, d'autant que la population concernée est hétérogène. Sur les 42 patients en réponse complète, seuls 19 ont par ailleurs été greffés, et la médiane de survie globale ne varie pas significativement selon que ces patients ont été greffés ou non. L'intérêt de ce médicament comme traitement intermédiaire pour aller à la greffe n'est donc pas acquis.

Marc BARDOU s'étonne par ailleurs que les données mettent en évidence à la fois une diminution de la dépendance aux transfusions sanguines et l'apparition d'une anémie dans un tiers des cas.

Michel BLOUR explique que les effets décrits sont des événements inattendus, et non des effets indésirables.

Albert TRINH-DUC croit comprendre que la faible représentation des patients éligibles à la greffe était attendue en raison de mutations autres que la mutation IDH-2. Or, le GTOH préconise l'inclusion des patients éligibles à l'allogreffe sans qu'ils soient précisément définis.

L'évaluateur de l'ANSM explique que la discussion a porté sur le fait que peu de patients étaient éligibles à la greffe dans l'essai car les patients IDH-2 mutés sont généralement greffés en première ligne. Peu de patients restent en effet éligibles à la greffe en LAM rechute/réfractaire, les greffes successives étant rares. Les échanges sur le besoin thérapeutique ont largement porté sur les patients IDH-2 mutés éligibles à la greffe mais ne répondant pas à la première chimiothérapie.

Jacques JOURDAN ajoute qu'indépendamment du polymorphisme, l'âge joue un rôle important, les personnes de moins de 65 ans étant minoritaires dans cette pathologie.

Albert TRINH-DUC souhaite savoir comment les pourcentages de dépendance transfusionnelle ont été calculés.

L'évaluateur de l'ANSM explique que la dépendance de chaque patient à la transfusion a été évaluée avant et après le traitement, les patients étant leur propre témoin.

Nathalie TELLIER demande si ce traitement vise à amener le patient à la greffe.

L'évaluateur de l'ANSM indique que l'essai visait à évaluer la réponse complète au traitement. La difficulté réside dans le fait que le besoin thérapeutique concerne des patients qui pourraient aller à la greffe, mais que seuls 19 patients sur 214 ont effectivement été greffés. Les données disponibles sont donc très peu nombreuses, même si elles semblent prometteuses.

Marc BARDOU maintient que, parmi les patients en réponse complète, la survie globale est la même indépendamment que les patients aient été greffés ou non. Il n'est donc pas prouvé que le fait d'amener les patients à la greffe améliore leur pronostic par rapport aux autres patients. Pour cette raison, il s'opposerait à une restriction du traitement aux patients éligibles à la greffe, tous les patients répondant ayant vu leur survie globale augmenter.

L'évaluateur de l'ANSM rappelle que les données disponibles sont non comparatives, et que le lien entre la réponse globale et la survie globale ne peut donc pas être établi, d'où la volonté de centrer l'indication sur le besoin thérapeutique le plus urgent.

Marc BARDOU relève qu'il serait possible d'étudier les caractéristiques des patients en fonction de leur degré de réponse et de laisser les patients répondeurs accéder au traitement, même s'ils ne vont pas à la greffe. Il croit d'ailleurs savoir que la FDA a accordé une AMM plus large que l'indication proposée par le GTOH.

Peggy CHOCARNE confirme que, dans cette AMM, le produit est indiqué pour le traitement de la LAM rechute/réfractaire pour les patients présentant une mutation IDH-2.

Albert TRINH-DUC souhaite savoir si les 19 patients greffés présentaient un profil spécifique.

L'évaluateur de l'ANSM se renseignera sur ce point.

Albert TRINH-DUC demande le délai nécessaire en France pour obtenir les résultats de l'analyse génétique sur la mutation IDH-2.

L'évaluateur de l'ANSM sait simplement que, dans les recommandations sur le diagnostic, cette analyse n'apparaît pas parmi les premiers sets d'examen. Elle vérifiera donc ce point.

Marc BARDOU observe que le délai médian d'obtention de la première réponse complète s'élève à 1,9 mois, et le délai d'obtention de la meilleure réponse à 3,7 mois. Ces durées justifieraient, plutôt que de sélectionner les patients, de les traiter et de considérer que les patients répondant au traitement en tirent un bénéfice, même s'ils n'aboutissent pas à la greffe. Restreindre l'indication aux patients éligibles à la greffe reviendrait en effet à réduire la cohorte à 8 % des patients.

L'évaluateur de l'ANSM répète que cette restriction d'indication se fonde sur l'absence de données comparatives et de certitudes quant au taux de réponse obtenu. Les objections majeures interrogent d'ailleurs la pertinence du fait de retenir le taux de réponse globale comme critère principal, pour l'associer ensuite à une survie finalement étudiée dans les critères secondaires.

Albert TRINH-DUC croit comprendre que le dispositif français d'accès précoce aux médicaments par ATU s'avère contre-productif pour inclusion des patients dans les essais cliniques. Il s'interroge sur l'équilibre à trouver entre ces deux solutions.

Marc MARTIN rappelle que l'ANSM ne peut pas contraindre un laboratoire à lancer un essai clinique, même si elle peut faire en sorte que, lorsqu'un essai clinique existe, l'intégration des patients dans cet essai soit privilégiée par rapport aux ATU. Il admet que cet équilibre s'avère difficile à préserver.

Plus largement, Marc BARDOU observe une augmentation du nombre de dossiers d'enregistrement fondés sur des études de phase I ou II non comparatives, qui ne renseignent pas sur le profil de tolérance du médicament concerné, dans la mesure où elles ne permettent pas de distinguer les effets de la maladie de ceux qui pourraient être imputables au traitement.

Un évaluateur de l'ANSM précise qu'un laboratoire craignant que les ATU mettent en péril un essai clinique peut refuser de mettre le produit à disposition par ce biais.

Albert TRINH-DUC estime que cette remarque ne vaut que pour les pathologies rares, ce qui n'est pas le cas de la LAM. Or, le manque de patients inclus dans les essais cliniques impacte négativement la qualité de la preuve en France.

Marie-Alix ALIX souhaite obtenir des précisions sur le syndrome de différenciation.

Michel BLOUR explique qu'il s'agit d'un tableau clinique particulier, associé à divers signes biologiques, notamment une hyperleucocytose avec une fuite capillaire, avec apparition d'une pleurésie, d'une péricardite, etc.

Driss BERDAI précise que le RCP américain inclut un chapitre dédié à la prise en charge de ce syndrome.

Michel BLOUR s'enquiert des alternatives thérapeutiques au traitement proposé.

Peggy CHOCARNE répond que, pour les patients mutés IDH-2, ces alternatives n'existent pas réellement.

Marc BARDOU met au vote l'indication proposée par le GTOH.

La Commission, après en avoir délibéré, a voté par 6 voix pour, 2 voix contre et 3 abstentions, sur la demande d'autorisation temporaire d'utilisation de cohorte de IDHIFA (enasidenib) 50 mg et 100 mg, comprimé dans l'indication suivante :

« *Traitement des patients adultes atteints d'une leucémie aigue myéloblastique en rechute ou réfractaire avec une mutation de l'enzyme isocitrate déshydrogénase-2 (IDH-2) chez les patients éligibles à une allogreffe.* »

Pour : Serge ANE, Michel BIOUR, Raphaël FAVORY, Jacques JOURDAN, Hélène POLLARD, Nathalie TELLIER,

Contre : Marc BARDOU, Driss BERDAI

Abstentions : Marie-Alix ALIX, Isma AZIBI, Albert TRINH-DUC

Marc BARDOU explique son vote négatif par la restriction de l'indication aux patients IDH-2 éligibles à l'allogreffe, d'autant que le délai moyen jusqu'à la réponse est suffisamment court pour évaluer rapidement la réponse thérapeutique.

Peggy CHOCARNE remarque que ces patients pourront être traités dans le cadre d'ATUn.

Marc BARDOU souligne néanmoins que, lorsque le produit disposera d'une AMM, se posera un problème de remboursement et d'accès au traitement pour les personnes non éligibles à l'allogreffe.

Raphaël FAVORY observe que le fait que seuls 8 % des patients aient bénéficié d'une greffe ne signifie pas que seuls 8 % d'entre eux y étaient éligibles.

Marc BARDOU maintient qu'au vu des données disponibles, il est possible que certains patients non éligibles aient tiré bénéfice du traitement.

Albert TRINH-DUC relève cependant que, l'objectif étant l'allogreffe, et les données préliminaires ne permettant pas de conclure quant à l'efficacité du médicament, il paraît logique de cibler les patients éligibles à l'allogreffe, les données de survie globale n'étant absolument pas matures.

Marc BARDOU craint que des données plus matures ne soient jamais disponibles, le laboratoire ayant déjà déposé une demande d'AMM européenne et obtenu une AMM de la FDA.

Peggy CHOCARNE note que des données supplémentaires émaneront de l'essai Identify, même si ce dernier ne recrute plus en France.

Peggy CHOCARNE, l'évaluateur de l'ANSM et Jacques JOURDAN quittent la séance à 16 heures 15. Vincent GAZIN et un évaluateur de l'ANSM rejoignent la séance.

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

Un évaluateur de l'ANSM indique que cette demande d'ATUc concerne les patients atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (NPC) avancé, présentant un réarrangement du gène ALK et prétraités par un ou plusieurs ITK-ALK, à l'exclusion des patients traités par crizotinib en tant que seul ITK. La posologie retenue serait de 100 mg/j. 200 patients par an seraient concernés d'après le demandeur. Les données épidémiologiques suggèrent néanmoins que ce chiffre pourrait atteindre 350 à 750 patients.

Le cancer du poumon représente 10 % de l'ensemble des cancers. L'âge médian de diagnostic s'établit à 66 ans chez les hommes et à 65 ans chez les femmes. Les patients inclus dans l'ATUc souffrent d'une anomalie les rendant éligibles à une thérapie ciblée, reposant sur plusieurs traitements, à savoir le crizotinib, des ITK-ALK de deuxième génération (ceritinib, alectinib, et brigatinib), et les doublets de platines. Ces derniers reculent cependant dans la prise en charge des patients.

Ainsi, en 2018, la prise en charge des patients *de novo* repose sur les produits disposant d'une AMM en première ligne, c'est-à-dire crizotinib et alectinib, puis, en seconde ligne, alectinib, ceritinib, brigatinib ou lorlatinib.

Ce dernier a obtenu une AMM aux États-Unis en novembre 2018, dans la même indication que celle revendiquée pour l'ATUc. Il fait l'objet d'une demande d'AMM à l'EMA.

En France, 321 patients ont obtenu au moins une ATU nominative depuis 2015, et 138 d'entre eux ont obtenu au moins un renouvellement.

S'agissant des données non cliniques, Vincent GAZIN indique que la pharmacologie montre une activité anti-ALK et ROS1 du produit. La pharmacologie secondaire n'a pas montré d'affinité de liaison contre de nombreux récepteurs. Un faible effet inhibiteur sur le canal hERG laisse présumer un éventuel effet

d'allongement du QT. Un léger effet cardiaque a d'ailleurs été constaté *in vivo*. Les données toxicologiques font apparaître des résultats sur les nerfs périphériques et le système nerveux central (dépression).

L'évaluateur de l'ANSM ajoute que le dossier est supporté par une étude phase I/II, dont la première partie correspond à la recherche de la dose, la deuxième partie portant sur l'utilisation de la spécialité parmi plusieurs cohortes de patients. L'ATUc correspond à la cohorte des patients ayant reçu un seul ITK-ALK deuxième génération (27 patients), ainsi qu'aux patients en troisième ligne et plus, soit un total de 138 patients, inclus par 47 centres dans 14 pays. L'âge médian était de 52 ans. 69 % des patients présentaient des métastases cérébrales asymptomatiques, et 95 % avaient contracté la mutation de résistance G1202R.

Le taux de réponse atteint 42,9 % pour les patients traités avec un seul ITK-ALK, pour une durée médiane de réponse de 5,6 mois, contre 39,6 % pour les autres patients, dont la durée médiane de réponse atteint 9,9 mois. La survie sans progression atteint 5,5 mois pour le premier groupe, et 6,9 mois pour le second. Le contrôle de la maladie cérébrale a également été observé, certains patients présentant des métastases cérébrales.

S'agissant du profil de tolérance, outre les effets habituels décrits pour cette classe d'ITK-ALK, le lorlatinib présente une toxicité pour le système nerveux central, avec des troubles de la thymie et des fonctions supérieures, un déséquilibre du bilan lipidique, mais également l'allongement de l'espace PR avec des troubles du bloc auriculo-ventriculaire et enfin des pneumopathies interstitielles.

L'évaluateur de l'ANSM précise que les patients présentant une forme localement avancée ne relèvent pas d'une thérapie ciblée mais de la radio-chimiothérapie concomitante. L'indication revendiquée par le laboratoire ne pourra donc pas être retenue. Le Groupe de travail des médicaments en oncologie et hématologie (GTOH) propose donc une indication réservée aux patients :

- atteints de cancer bronchique NPC métastatique ;
- présentant un réarrangement du gène ALK ;
- non éligibles pour un essai clinique en cours en France ;
- ayant progressé après au moins 2 lignes de traitement par ITK-ALK.

Marc BARDOU souhaite savoir comment le lorlatinib se positionne par rapport au brigatinib.

L'évaluateur de l'ANSM explique qu'aucune étude ne permet de positionner les ITK-ALK entre eux, à l'exception de l'alectinib et du crizotinib.

Marc BARDOU relève que les profils de mutations et de résistances semblent comparables pour les deux molécules.

L'évaluateur de l'ANSM souligne que ces données sont obtenues *in vitro* grâce à la biopsie liquide, mais que le laboratoire n'a pas stratifié ses résultats en fonction des mutations de résistance secondaire identifiées. Les données ne permettent donc pas d'orienter le traitement en fonction de la mutation. La biopsie liquide permettrait d'analyser le matériel circulaire présent dans le sang circulant et donc d'identifier avec certitude la mutation présente au niveau de la tumeur, mais cette pratique n'est pas répandue.

Marc BARDOU s'enquiert des lignes de traitement reçues par les patients avant le lorlatinib.

L'évaluateur de l'ANSM ne dispose pas de cette information. Le laboratoire a recensé les ITK-ALK reçus par les patients dans chaque cohorte, mais sans préciser en quelles lignes ils ont été administrés. Une étude comparant crizotinib et lorlatinib en première ligne est en cours, ce qui permettra de décider de la séquence de prise en charge des patients. En revanche, aucune étude ne compare alectinib et lorlatinib, qui revendiquent tous deux le passage de la barrière hématoencéphalique.

Marc BARDOU observe que les cas de neuropathies sont difficilement attribuables au lorlatinib, de nombreux patients ayant préalablement reçu une chimiothérapie à base de sels de platine.

L'évaluateur de l'ANSM en convient. Elle ajoute d'ailleurs que la neuropathie fait partie des effets indésirables attendus pour ce type de médicament. En revanche, les troubles des fonctions supérieures, avec des idées suicidaires, des démences, etc., constituent une spécificité du lorlatinib.

Marie-Alix ALIX quitte la séance.

Michel BIOUR considère que ce produit est susceptible de présenter un intérêt chez des patients qui deviennent résistants aux traitements disponibles.

Marc BARDOU ne parvient pas à déterminer si l'accès à ce traitement dans le cadre d'une ATUc présente un réel intérêt.

L'évaluateur de l'ANSM explique que pour, pour ce profil de population, les ITK-ALK permettent un allongement de la survie par rapport aux doublets de platine. Pour les patients ayant échappé aux autres ITK-ALK, l'accès au lorlatinib offre donc du temps supplémentaire.

Marc BARDOU comprend que la logique voudrait que l'ATUc soit définie en fonction du profil de mutation et de résistance des patients, mais que les données nécessaires ne sont pas disponibles.

Vincent GAZIN explique qu'au vu des alternatives disponibles, il apparaîtrait logique, à première vue, de positionner le lorlatinib en dernière ligne. En réalité, la séquence thérapeutique dépend de la mutation et des métastases cérébrales, qui pourraient justifier une administration du lorlatinib dès la troisième ligne. Les données disponibles ne permettent pas de préciser la place de ce médicament. L'ANSM peut donc simplement constater qu'une efficacité a été démontrée et ne pas cantonner le produit à la dernière ligne.

Marc BARDOU estime que, si lorlatinib constitue simplement une alternative supplémentaire, une ATUc ne se justifie pas nécessairement, les cas pouvant être gérés par des ATUn. L'ATUc se justifie si le traitement apporte un bénéfice réel pour une fraction de la population. Or, il éprouve des difficultés à percevoir le bénéfice thérapeutique du lorlatinib qui ne serait pas couvert par les alternatives existantes.

Michel BIOUS observe que le nombre de demandes d'ATU nominatives (n=400) suggère un besoin.

Vincent GAZIN admet que, pour définir la population de cohorte exacte, les seuls éléments disponibles sont l'absence d'alternative disponible et le jugement du médecin au cas par cas, en fonction du profil du patient.

Albert TRINH-DUC s'enquiert des délais d'apparition des résistances aux différentes lignes d'ITK-ALK.

L'évaluateur de l'ANSM ne dispose pas d'informations précises, mais répond que la résistance apparaît, en moyenne, au bout d'un an.

Driss BERDAI s'interroge sur les critères ayant permis de positionner cet ITK-ALK en troisième génération.

L'évaluateur de l'ANSM croit savoir que ce classement dépend uniquement de la chronologie de développement des molécules.

Marc BARDOU met au vote l'indication proposée par le GTOH.

La Commission, après en avoir délibéré, a voté par 8 voix pour et 1 abstention, sur la demande d'autorisation temporaire d'utilisation de cohorte de Lorlatinib 100 et 25mg, comprimés pelliculés, dans l'indication du « Traitement des patients atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) métastatique présentant un réarrangement du gène ALK, non éligible à un essai clinique actuellement en cours en France, ayant progressé après au moins 2 lignes de traitement par ITK-ALK ». Posologie : 100 mg/jour.

Pour : Serge ANE, Isma AZIB, Driss BERDAI, Michel BIOUS, Raphaël FAVORY, Hélène POLLARD, Nathalie TELLIER, Albert TRINH-DUC

Abstention : Marc BARDOU

La prochaine réunion se tiendra le 31 janvier 2019.

En l'absence de questions diverses, le Président clôt la séance à 16 heures 47.

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