



**HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ**  
**COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**

**Mercredi 17 juillet 2019**

Seul l'avis de la CT fait foi - Occupations sous la responsabilité du laboratoire

## AVERTISSEMENT

En application des articles L. 1451-1-1 et R. 1451-6 du Code de la santé publique, la HAS réalise un enregistrement des séances de la commission de la transparence (CT), de la Commission d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé (CNEDIMTS) et de la Commission évaluation économique et santé publique (CEESP). Pour en faciliter la communication et la compréhension, la HAS a fait le choix de recourir à une transcription des débats par l'intermédiaire d'une société prestataire

Cette prestation associe une saisie directe des débats par sténotypie et une transcription assistée par ordinateur ainsi qu'une relecture médicale. L'objet de cette transcription est de permettre de tracer le déroulé des débats dans un souci de transparence et non de fournir une information scientifique validée. En effet, malgré le professionnalisme de cette prestation, il peut persister dans le texte final des incongruités ou des inexactitudes liées à l'usage d'un vocabulaire hautement spécialisé ou à la nature même des échanges verbaux. La HAS n'effectue aucune validation de ces documents.

La HAS rappelle que les seuls documents validés et opposables sont le procès-verbal de la séance et l'avis définitif de la Commission qui sont mis en ligne sur le site de la HAS.

Pour la publication des transcriptions, et dans un but de protection du secret industriel et commercial, certains mots peuvent avoir été occultés. Les occultations éventuelles sont de la responsabilité de l'entreprise exploitant le produit évalué.

Toute reprise d'un ou plusieurs extraits d'une transcription doit être accompagnée d'une mention en précisant la source et respecter la législation sur la publicité.

Les membres des commissions s'expriment à titre personnel dans le cadre de leur mission d'expertise. Les agents de la HAS (chefs de service, adjoints, chefs de projet) représentent l'institution et s'expriment en son nom.

La HAS rappelle que la connaissance des propos tenus en séance par les membres des commissions et les agents de la HAS ne peut en aucun cas justifier des contacts directs de quelque nature que ce soit avec ces personnes, lesquelles sont tenues à une obligation de confidentialité conformément à l'article R. 161-85 du Code de la sécurité sociale.

### **1. Audition - Inscription (CT) : POTELIGEO**

**M<sup>me</sup> GATTULLI pour la HAS.**- Personne ne quitte la salle.

*(Les représentants de Kyowa Kirin Pharma entrent en séance.)*

**M. LE PRÉSIDENT.**- Merci de nous avoir rejoints. Nous allons parler de Poteligeo. Je cède la parole à [REDACTED], notre chef de projet, dans un premier temps.

[REDACTED], **pour la HAS.**- Poteligeo à base de mogamulizumab, dans un avis du 5 juin 2019, la Commission a estimé que le SMR était important et l'ASMR de niveau V, dans la stratégie thérapeutique des patients adultes ayant un mycosis fongoïde ou un syndrome de Sézary, qui ont reçu au moins un traitement systémique antérieur.

Cette ASMR reposait notamment sur la démonstration de la supériorité de Poteligeo par rapport au vorinostat, un comparateur peu utilisé en France, basé sur la survie sans progression évaluée par l'investigateur, critère de jugement principal, dans une étude ouverte incluant des patients avec mycosis fongoïde et syndrome de Sézary, compte tenu des limites méthodologiques du critère de jugement principal évalué par l'investigateur dans une étude en ouvert, ce qui introduit un biais de mesure, également du gain absolu médian de survie sans progression évalué par l'investigateur, de 4,6 mois en faveur de Poteligeo - ce gain était réduit à 2,87 mois lorsque la survie sans progression était évaluée par un observateur indépendant en aveugle, qui était un critère de jugement secondaire - de l'absence de données robustes sur la survie globale alors que les patients inclus dans l'étude étaient à un stade avancé, de l'absence de données comparatives *versus* les comparateurs cliniquement pertinents, ayant une AMM et disponibles en France, alors que cette comparaison était réalisable à l'exclusion de la comparaison à Adcetris dans le mycosis fongoïde, en raison d'un développement concomitant, du profil de tolérance de Poteligeo qui apparaît acceptable avec des effets indésirables de type réaction liée à la perfusion, éruption cutanée, fatigue et diarrhée et enfin, du besoin médical identifié de disposer de médicaments plus efficaces et bien tolérés, notamment dans les stades avancés pour lesquels le pronostic est particulièrement défavorable.

La Commission a estimé que Poteligeo n'était pas susceptible d'avoir un Impact sur la Santé publique.

Je laisse la parole au laboratoire.

**M. le D<sup>r</sup> FLEURETTE (Kyowa Kirin).**- Merci, [REDACTED] et M. le Président. Avec Isabelle Aubé,

nous représentons le laboratoire Kyowa Kirin. Je remercie le professeur Florent Grange de nous avoir accompagnés lors de cette audition.

**M. Le P<sup>r</sup> GRANGE, pour Kyowa Kirin.**- Je suis chef du service dermatologie oncologique de Reims. Je suis mandaté par le bureau du groupe français d'étude des lymphomes cutanés. C'est une RCP de recours qui essaie au cas par cas de déterminer le meilleur traitement pour les patients.

**M. le D<sup>r</sup> FLEURETTE (Kyowa Kirin).**- Durant la présentation, nous allons nous répartir un peu les tâches. Je vais essayer de répondre aux critiques méthodologiques émises à l'égard de l'étude Mavoric. Puis, le professeur Grange rappellera l'importance du besoin médical chez les patients, en particulier sur le stade le plus grave de la maladie : le syndrome de Sézary. Nous essaierons ensuite de montrer comment Poteligeo peut répondre aux besoins, en précisant sa place dans la stratégie thérapeutique. Nous concluons sur l'ASMR et l'Intérêt de Santé publique.

Je commence par les aspects méthodologiques. Le premier point que je souhaiterais rappeler, c'est que l'étude Mavoric est à ce jour pour les patients atteints de mycosis fongoïde et de syndrome de Sézary. C'est la plus vaste étude de phase 3 réalisée. Nous sommes dans le contexte d'une maladie rare phase 3.

Certes, l'étude a un caractère ouvert. Bien entendu, je pense que vous comprenez que c'est lié au fait que Poteligeo s'administre par voie intraveineuse au cours d'une perfusion longue d'une heure *versus* notre comparateur.

Je reprends le fil de l'argumentaire. Je disais que l'étude a été réalisée en ouvert. On va essayer quand même de tenir dans les 15 minutes. Mais l'étude a été réalisée en ouvert, parce que perfusion IV pour votre produit, traitement par voie orale pour le comparateur. Certes, on aurait pu régler cette question. Simplement, j'attire votre attention sur le fait qu'il y a des réactions à la perfusion avec mogamulizumab, faisant que les réactions étant de 20 ou 30 %, l'investigateur principal aurait identifié Poteligeo *versus* une perfusion de placebo.

C'est pourquoi la décision finale du caractère ouvert a été prise.

Je reviens sur l'étude Mavoric, car la seule étude de phase 3 incluant à la fois des patients mycosis fongoïdes et syndrome de Sézary. Une chose importante à signaler : des patients sévères ont été inclus dans l'étude. Les stades avancés du MF III et IV représentent près de 20 % des patients inclus, et le syndrome de Sézary : 45 %. Cela fait que 60 % des patients de l'étude sont des patients sévères. Nous y reviendrons.

Enfin, la France est le pays qui a le plus contribué en termes de recrutement de patients. C'est naturellement dû à l'organisation qui découle du plan maladie rare. Le GFELC est le réseau qui est parfaitement en place et qui a naturellement facilité ce recrutement très important en France, qui a représenté un tiers des patients européens, et nous sommes le seul pays à disposer d'un accès précoce avec ces patients via l'ATU cohorte, ce qui n'est pas le cas dans les autres pays européens.

La France a joué un rôle important dans le développement et l'usage via l'ATU de cohorte.

Le deuxième point concernait le choix du comparateur. Je vous demande de garder en tête le tableau de la diapositive précédente montrant que les patients étaient sévères. Cela veut dire qu'ils avaient reçu plusieurs lignes de traitement systémique antérieur, que ce soit le méthotrexate ou le bexarotène. Ils étaient quasiment en échec de ces traitements systémiques antérieurs. La question s'est posée de savoir, si ces patients sont en échec du traitement, des traitements systémiques antérieurs, quel est le bon comparateur.

Là, le choix du vorinostat est apparu pour une raison simple : le vorinostat avait dans une étude de phase 2 incluse des patients de syndrome Sézary. Ce n'était pas le cas avec le méthotrexate ou le bexarotène. Nous en avons avec le vorinostat. C'est pourquoi, après échec de ces traitements systémiques, il s'est imposé.

Je tiens à dire que cela a été discuté avec la FDA puisque c'était un essai international et, parce que le vorinostat avait une autorisation de mise sur le marché aux États-Unis. Cela a été validé par la FDA. Cela a également été discuté par l'EMA lors de réunions de concertation qui remontent à 2012. À l'époque, l'EMA a compris la situation, le fait que vorinostat n'avait pas d'AMM en Europe et qu'il était difficile d'identifier à un comparateur pour ces patients en échec de traitement systémique.

**M. Le P. GRANGE, pour Kyowa Kirin.-** C'est vrai qu'aucun comparateur ne s'impose pour les formes graves de lymphome cutané, et en particulier pour le syndrome de Sézary. Les recommandations internationales récemment publiées, qui sont des recommandations de très faible grade, soulignent que la faiblesse de la littérature est l'absence d'essai contrôlé. Au-delà de la première ligne, aucun traitement ne fait consensus, en particulier pour le syndrome de Sézary.

**M. le D<sup>r</sup> FLEURETTE (Kyowa Kirin).-** J'en viens au troisième point concernant la méthodologie, le critère principal et surtout le mode d'évaluation. Le critère principal de l'étude retenu est la survie

sans progression. C'est le critère recommandé par l'ORTC. Plus important, je pense, est le mode d'évaluation qui a été appliqué à ce critère principal. Je voudrais souligner que la progression de la maladie s'évalue sur quatre compartiments : le compartiment cutané, ce sont des lymphomes T cutanés, le compartiment sanguin, lorsqu'il y a envahissement sanguin, les ganglions et les métastases.

Sur la partie de l'évaluation de la progression de la maladie sur le compartiment cutané, on utilise un score, le mSWAT. Le professeur Grange va vous l'expliquer.

**M. Le P<sup>r</sup> GRANGE, pour Kyowa Kirin.**- Pour évaluer le comportement cutané, le mSWAT, c'est différent des clichés radiologiques qui peuvent être revus en centralisé. Le mSWAT distingue la peau saine de la peau infiltrée. Pour la peau encore infiltrée, il faut préciser l'épaisseur de l'infiltration. Cela nécessite d'être au lit du patient et de toucher les lésions. Il faut le palper. On ne peut pas faire de mSWAT sur des photos.

**M. le D<sup>r</sup> FLEURETTE (Kyowa Kirin).**- Cela explique que le mSWAT et la survie sans progression ont été positionnés avec l'investigateur principal seulement en critère principal. Mais également, l'évaluation par un évaluateur indépendant a été faite et positionnée en critère secondaire. Voilà le rationnel de cette situation.

Nous en avons fini avec les aspects méthodologiques. Je laisse la parole au professeur Grange pour venir maintenant sur le besoin.

**M. Le P<sup>r</sup> GRANGE, pour Kyowa Kirin.**- Le syndrome de Sézary, c'est une maladie rare. C'est une maladie grave. 26 % de survie à cinq ans, une médiane de trois mois. Le retentissement sur la qualité de vie est considérable, différent des autres cancers. Ce ne sont pas des masses compressives et des douleurs, mais les patients vivent en permanence avec une peau rouge et cuisante, un prurit insomniant, des squames partout dans la maison. C'est une maladie qui a un retentissement oculaire, parce que souvent, ça donne un ectropion et des lésions oculaires. C'est une maladie qui gêne la marche par des douleurs plantaires. C'est une maladie affichante dans la vie personnelle et professionnelle aussi bien sur le visage que par les odeurs.

Un retentissement majeur sur la qualité de vie.

Pour cette maladie rare et grave, correspondant en tant que maladie rare à un besoin de santé publique, nous avons finalement un besoin non couvert. On a besoin pour cette maladie de traitements qui soient efficaces, bien tolérés et qui puissent être continués sur le long cours.

Actuellement, en première ligne, nous avons des traitements relativement bien tolérés, le méthotrexate et le bexarotène, mais qui sont très peu efficaces. Et les traitements de deuxième ligne, des cytostatiques, ce sont des traitements de bout de course. Ce sont des traitements qui précèdent juste les situations d'impasse thérapeutique et de soins palliatifs. Ce sont des traitements que l'on ne peut pas continuer au long cours, parce qu'ils ont une toxicité cumulée et une toxicité aiguë grave potentielle sceptique avec les chimiothérapies cytostatiques, plus que dans les lymphomes ganglionnaires. Les patients Sézary ont une altération globale de la barrière cutanée qui est une porte d'entrée diffuse au germe. Ils font donc des sepsis et des chocs septiques, des décès par choc septique avec les chimiothérapies cytotoxiques.

Actuellement, entre ces traitements de première ligne qui sont vite dépassés et la seconde ligne qui est du bout de course, on a un besoin non couvert. Adcetris ne couvre pas du tout ce besoin. Ce n'est pas évalué dans le Sézary, cela n'a pas l'AMM. Et les patients syndrome de Sézary n'expriment pas le CD 30 nécessaire pour une efficacité d'Adcetris.

**M. le D<sup>r</sup> FLEURETTE (Kyowa Kirin).** - Nous en venons à la réponse apportée par Poteligeo.

Dans l'ensemble de l'étude Mavoric, la survie sans progression est positive pour l'ensemble des patients MF et syndrome Sézary. Mais dans le prolongement de ce que vient de dire le professeur Grange, si vous regardez les patients atteints de syndrome de Sézary, il y a une différence d'effets importante en faveur des patients.

Je tiens à dire immédiatement que les analyses en sous-groupe étaient exploratoires et ne permettaient pas de contrôler le risque alpha. Pour autant, elles étaient pré-spécifiées. Sur la courbe de Kaplan-Meier, quand vous regardez la quantité d'effets en termes de survie sans progression, 13 mois, vous voyez que cette quantité d'effets reste crédible sur le plan clinique malgré le non-contrôle formel du risque alpha.

Surtout, cette survie sans progression doit être mise en rapport avec ce que vient de dire le professeur Grange : après échec des traitements systémiques, nous n'avons pratiquement plus d'alternative thérapeutique, en tout cas pas de traitement permettant de contrôler sur une durée assez longue la maladie.

De plus, j'ajoute que cette quantité d'effets sur la survie sans progression est en cohérence avec les autres critères que sont le taux de réponse globale, 37 % dans mogamulizumab *versus* 2 % dans le comparateur, et la durée médiane de la réponse : 17 mois.

Il y a une cohérence d'effets. Je laisse à nouveau la parole au professeur Grange pour dire comment cette quantité d'effets peut être mise en perspective avec l'expérience clinique.

**M. Le P<sup>r</sup> GRANGE, pour Kyowa Kirin.**- Les résultats de l'étude sont homogènes sur les trois critères et l'expérience en post-essai et post-ATU tranche avec les résultats observés habituellement chez les patients avec les autres traitements.

Personnellement, je suis un certain nombre de patients sous mogamulizumab blanchis avec une très bonne tolérance au traitement, qui peuvent poursuivre au long cours, alors qu'ils ne répondaient avant à aucun traitement.

**M. le D<sup>r</sup> FLEURETTE (Kyowa Kirin).**- En termes de tolérance, après avoir évoqué l'efficacité, pour ces patients, il est important de disposer de médicaments bien tolérés pour deux raisons. La première, c'est que nous voulons que l'effet se prolonge. Deuxièmement, on veut que la qualité de vie déjà très dégradée ne le soit pas davantage avec le traitement. À cet égard, Poteligeo a une tolérance acceptable. Moins de 10 % des patients rapportent des effets indésirables de grade IV ou V.

Je pense que nous sommes dans la logique de ce que nous souhaitons proposer en termes de tolérance.

**M. Le P<sup>r</sup> GRANGE, pour Kyowa Kirin.**- Ce profil de tolérance est très intéressant. Nous avons besoin de traitements efficaces et bien tolérés poursuivables sur le long cours.

Ce camembert vous montre la répartition par stade et par type de lymphome des prescriptions de Poteligeo faites dans le cadre de l'ATU. Les cliniciens, suite à l'essai et une expérience partagée, ont compris que le bénéfice était dans le syndrome de Sézary. 68 % des prescriptions dans le syndrome de Sézary. La partie verte, c'est pour la très grande majorité des mycosis fongoïdes de stade 3. Le stade 3, ce sont des patients comme le Sézary, qui sont érythrodermiques, c'est-à-dire entièrement rouges et infiltrés. Il leur manque, pour avoir les critères de Sézary, d'avoir assez de cellules tumorales circulantes. Mais ces patients de stade 3, que les cliniciens ont aussi traité par Poteligeo, vont aller vers le Sézary. C'est ce que l'on appelle des pré-Sézary.

Ceci fait que les recommandations du groupe français d'étude des lymphomes cutanés actuellement, pour Poteligeo, se situent principalement au niveau du syndrome de Sézary et au niveau des autres stades avancés des lymphomes T cutanés.

**M. le D<sup>r</sup> FLEURETTE (Kyowa Kirin).**- Nous en arrivons à la conclusion. Le syndrome de Sézary, qui

est le stade le plus avancé, le plus sévère de ces lymphomes T cutanés, est une maladie rare, mais grave et sans alternative thérapeutique après échec de tous les traitements systémiques.

Nous pensons avoir apporté des éléments de réponse sur les limites méthodologiques de l'étude.

On ne veut pas que cela disqualifie l'effort de phase 3 dans une maladie rare faite, et qui montre que Poteligeo a une quantité d'effets qui, à nouveau, est sans précédent chez ces patients en échec de traitement systémique pour le syndrome de Sézary et pour contrôler la progression de la maladie dans une tolérance acceptable.

J'en viens à la dernière diapositive pour vous dire que chez ces patients atteints de syndrome de Sézary, ainsi que sur les stades MF avancés, stade 3 et 4 surtout, en échec de tous les traitements systémiques, nous pensons qu'une ASMR IV est justifiée en raison du progrès thérapeutique apporté par Poteligeo.

Deuxième point, en réponse aux besoins de santé publique, dans le cadre d'une maladie rare, d'un plan de maladie rare, d'un réseau qui prend en charge ces patients de façon très organisée, nous sollicitons un intérêt de santé publique pour permettre à Poteligeo d'être inscrit sur la liste en sus et de pérenniser le traitement des patients traités en ATU de cohorte.

Enfin, nous proposons de suivre l'utilisation et l'impact de Poteligeo en vie réelle au travers du système national des données de santé.

Merci pour votre attention.

**M. LE PRÉSIDENT.** - Merci beaucoup. Désolé du problème technique nous ayant perturbés au début. Nous avons compris.

Je comprends l'intérêt de votre produit, nous le soulignons, l'ASMR est importante. La tolérance est soulignée également dans le projet d'avis.

Nous avons un problème de fond méthodologique, et c'est là qu'intervient l'ASMR. Vous avez réalisé une étude commune mycosis fongoïde et syndrome de Sézary. En fait, c'est un problème.

Pour le comparateur, le problème n'est pas simple à résoudre. Nous aurions pu imaginer le bexarotène, mais comme vous poolez les deux maladies, ça devient difficile. C'est ce que vous allez me répondre. On ne comprend pas pourquoi vous ne séparez pas les deux maladies.

Le syndrome de Sézary, en plus du problème de comparateur, est une maladie grave avec 26 % de survie à cinq ans. Vous auriez pu faire une étude limitée à ce syndrome, avec une étude sur la survie globale. L'étude aurait été très performante en termes d'ASMR.

Là, vous poolez les deux. Nous voyons l'efficacité du traitement, mais nous sommes gênés pour évaluer réellement l'importance du bénéfice apporté dans chacune des maladies dans la mesure où il n'y a pas de comparateur. Vous prenez le vorinostat, mais il n'a pas l'AMM. Il n'est pas admis en Europe. Nous avons un souci de comparateur et de prise en charge de ces deux maladies dans vos études pour évaluer vraiment l'amélioration du service médical rendu. C'est le problème de fond.

**M. Le P<sup>r</sup> GRANGE, pour Kyowa Kirin.-** C'est plutôt que nous avons exclu les formes précoces. Il a été exclu les formes précoces. Les formes avancées ont été gardées. Par rapport aux autres essais réalisés avant, la différence, c'est que les Sézary n'ont pas été exclus. C'est la surprise de voir cet effet plus marqué dans le Sézary et qui n'est pas un biais d'appréciation par la mesure du mSWAT, parce qu'il est encore plus marqué quand nous regardons le résultat sur le compartiment sanguin.

**M. LE PRÉSIDENT.-** Pour nous, ce qui est important, c'est le choix *a priori* pour construire un essai clinique.

**M. le D<sup>r</sup> FLEURETTE (Kyowa Kirin).-** Évidemment, nous n'étions pas là quand le design a été inclus, dessiné de cette façon. Je pense que le choix a été fait de mettre l'accent davantage sur les stades sévères. C'est à partir du stade 3 et du syndrome de Sézary que nous avons le gros de la population. Les stades IB et II représentent 40 % de la population. Nous aurions pu nous concentrer sur cette partie.

Mais sur cette partie-là, en tout cas, je redis que le vorinostat avait un rationnel. Encore une fois, nous n'avions pas de données chez ces patients de stade avancé ou de syndrome de Sézary avec le bexarotène et le méthotrexate. Vorinostat, on avait. Il nous fallait un comparateur pour chercher le bénéfice potentiel chez les patients sévères.

**M. Le P<sup>r</sup> GRANGE, pour Kyowa Kirin.-** J'ajoute la rareté du Sézary. Difficile de construire un essai que sur le Sézary. Cela n'a jamais été fait avant.

**M. le D<sup>r</sup> ROSENHEIM.-** Merci pour votre présentation, mais vous avez présenté les résultats dans le sous-groupe des patients atteints de maladie de Sézary. Je voudrais les résultats dans le sous-groupe des patients atteints de mycosis fongoïde sans syndrome de Sézary.

**M. le D<sup>r</sup> FLEURETTE (Kyowa Kirin).-** Vous l'avez à l'écran.

**M. le D<sup>r</sup> ROSENHEIM.-** Je suis confus, mais ce n'est pas vraiment lisible. Je connais le résultat. Il n'y a pas de différence significative statistiquement, puisque la limite supérieure de l'intervalle de

confiance à 95 % est de 1,02. Pas de différence statistiquement significative. Le produit n'a pas d'effet sur le mycosis fongoïde, peut-être sur le syndrome de Sézary. Vous auriez dû faire un essai en séparant les deux.

**M. le D<sup>r</sup> FLEURETTE (Kyowa Kirin).**- En réalité, le MF comprenait des stades IB et II, et des stades III-IV. L'effet est plus important sur les stades III-IV, parce que les lésions cutanées sont plus importantes et il est plus facile de mettre en évidence une progression chez ces patients.

Mais vous avez raison de dire qu'en prenant des stades plus précoces, l'effet ne ressort pas de façon significativement différente sur la totalité du MF. Nous ne voulons pas perdre l'effet particulièrement important sur les patients plus avancés, notamment les Sézary syndromes.

**M. Le P<sup>r</sup> GRANGE, pour Kyowa Kirin.**- J'ajoute un commentaire, bien que je ne sois pas méthodologiste, mais c'est vrai que l'on reproche souvent dans les études négatives que les gens font ensuite des analyses de sous-groupes pour montrer une efficacité. C'est très différent de regarder ce qui se passe dans un sous-groupe dans un essai globalement positif pour voir quels sont les malades qui peuvent le plus bénéficier du médicament.

C'est un peu ce que nous avons observé dans le syndrome de Sézary et la surprise dans cet essai de voir ce résultat.

**M. LE PRÉSIDENT.**- Nous sommes convaincus de ce que vous dites, mais pour nous, cela a un intérêt au plan méthodologique. Cela permet de reprogrammer une étude à partir d'une orientation qui est donnée par une étude post hoc en sous-groupes.

**M. Le P<sup>r</sup> GUILLOT.**- Merci pour votre présentation et les précisions sur le comparateur. Florent, j'ai quelques questions précises. Tu peux nous redire, compte tenu de la population stade III, IV et Sézary, l'exclusion de la chimiothérapie comme comparateur ? Cela aurait pu se poser. Il faut préciser cela plus avant.

Par ailleurs, tu as parlé du mSWAT qui doit être vu par l'investigateur. Les dermatologues regardent, mais touchent aussi. On ne peut pas enlever ça.

Sur la durée de réponse, qui est longue, 17,3 mois, sur la population, est-ce que tu penses qu'en termes de stratégie thérapeutique, ces durées de réponse peuvent faciliter, pour un certain nombre de patients présélectionnés, le passage à la greffe ?

**M. Le P<sup>r</sup> GRANGE, pour Kyowa Kirin.**- Merci, Bernard.

La chimiothérapie comme comparateur n'a jamais été validée dans le Sézary. C'est un traitement

transitoire, hautement toxique. Le produit a plutôt été évalué comme une stratégie thérapeutique de long cours. Il me semble que la chimiothérapie n'était pas un bon comparateur.

Sur la durée de réponse qui est longue, il me semble qu'elle est sous-estimée. C'est un peu difficile. Nous n'avons pas pu en parler là. Beaucoup de patients font un rash cutané sous traitement. Distinguer le rouge du rouge, c'est difficile, distinguer le rash d'une progression de la maladie.

Je suis convaincu que dans le cadre de l'essai où il n'y avait pas encore cette expérience des rashes cutanés, un certain nombre de patients sont sortis pour progression alors que ce n'était pas des progressions. Quand je discute avec mes collègues qui ont participé à l'essai, moi, je n'ai pas participé à l'essai, effectivement, un certain nombre est sorti pour progression. Ensuite, ils étaient en rémission partielle. Ils vont encore bien.

Il y a autre chose sur la durée de réponse qui n'apparaît pas dans l'essai, c'est qu'il y a des non-répondeurs. C'est publié en post-essai, notamment par l'étude d'une équipe de Saint-Louis. Il y a des non-répondeurs, des patients qui restent longtemps en rémission. C'est peut-être parfois associé à des effets secondaires immunologiques.

**M. LE PRÉSIDENT.-** Merci. Nous allons maintenant délibérer entre nous.

Merci pour les précisions apportées.

*(Les représentants de Kyowa Kirin quittent la séance.)*

Au risque de me répéter un peu, je pense que ce produit a montré une efficacité importante et intéressante dans le syndrome de Sézary, mais que le mode d'étude qui a poolé le mycosis fongoïde et le syndrome de Sézary est dommageable pour évaluer vraiment l'intérêt du produit.

L'étude de la survie sans progression, il y a d'ailleurs une différence importante entre l'évaluation par l'investigateur et l'observateur indépendant. On passe de 4,6 à 2,9. Cela souligne la limite de l'évaluation de la survie sans progression. Quand bien même il y aurait un effet important sur la survie sans progression, nous avons un problème de comparateur.

En dehors de l'intérêt du produit, ce qui a été bien souligné, nous avons trois problèmes différents pour évaluer un ASMR supérieur à V.

**M<sup>me</sup> le D<sup>r</sup> DEGOS.-** On ne peut pas dire sans arrêt que c'est une maladie très grave et ne pas donner de survie globale. C'est un critère dur simple à donner en ouvert.

**M. Le P<sup>r</sup> GUILLOT.-** Plusieurs choses sur ce dossier. Il est sûr que ce dossier a un certain nombre

d'insuffisances, notamment sur la survie globale. S'il était sorti, on ne discuterait pas entre IV et V, mais entre III et IV, et même II et III. Tout est possible. C'est leur problème, ils n'ont pas choisi la survie globale.

Sur la question importante concernant le mycosis fongoïde/Sézary, pourquoi ne pas avoir fait deux groupes, ce ne sont pas deux maladies bien différentes. On peut être un syndrome de Sézary d'emblée, ça existe. C'est une grande érythrodermie, cela dure depuis quelques mois, on fait des prélèvements et l'on tombe dessus, il y a plein de cellules des Sézary dans le sang.

Puis, il y a plein de patients qui commencent des mycosis fongoïdes tranquilles, puis qui vont évoluer, qui font une grande érythrodermie et puis, ils vont se mettre à avoir des cellules Sézary circulantes. C'est aussi des syndromes de Sézary. Et puis, il y a les stades III-IV. Ils sont en pré-Sézary. Beaucoup de patients restent en pré-Sézary pendant des années, parce qu'ils sont à 5 ou 6 % de cellules Sézary circulantes. Nous, il nous en faut au moins 10. Tant qu'ils n'ont pas 10, on ne peut pas dire qu'ils ont un syndrome de Sézary.

Ce n'est pas si simple de dire que l'on ne met que des Sézary. L'intéressant, c'est l'ATU. Ce sont des patients très homogènes, des stades III-IV ou des Sézary, à 22 et 68, dans 90 % des cas.

**M<sup>me</sup> le D<sup>r</sup> DEGOS.** - Ils savent les reconnaître alors.

**M. Le P<sup>r</sup> GUILLOT.** - On peut regretter qu'il y ait dans l'essai environ 30 % de patients à des stades plus précoces, mais ce n'est pas grave.

Il aurait été difficile de ne faire que du Sézary. Pourquoi priver les patients qui sont en pré-Sézary ? Concernant le comparateur, cela a été dit dans la présentation et je lui ai fait redire, dans les Sézary et les formes érythrodermiques, on ne fait plus de chimiothérapie, puisqu'on les tue en septicémie. Ils ne meurent pas de la maladie, mais de septicémie. Je ne sais pas si le choix de la mort est un critère intéressant en termes de qualité de vie.

Le comparateur, je l'avais déjà dit dans mon rapport, le vorinostat avait une pertinence. C'est une étude internationale, des patients américains l'utilisent. C'est un des rares produits qui a fait des études contrôlées dans ce groupe de maladie.

Il est sûr que le vorinostat, même si cela nous paraît bizarre au niveau français, à l'international, il a sa valeur et il est disponible en France via une ATU qui existe toujours. L'ANSM a jugé que l'on pouvait l'utiliser.

L'évaluation par l'investigateur, je suis d'accord, c'est problématique. Pourquoi y a-t-il cette grosse

différence entre investigateur et sans investigateur ? C'est ce qu'il a dit. Le problème, c'est que chaque fois que vous traitez un Sézary avec des produits cytotoxiques, chimiothérapie, ce type de produits ciblés, etc., vous créez des relargages cytokiniques. Donc, les gens font des grands rashes appelés « toxidermiques ». Ce n'est pas infiltré. Sur une photo, ils sont tout rouges. Tout rouge *versus* tout rouge ? Quelle est la différence ? Mais si nous touchons, ce n'est pas pareil.

Florent Grange l'a bien expliqué. Des patients ont été considérés comme progresseurs alors qu'ils étaient en phase toxidermique, qui va régresser avec la diminution des doses ou des traitements simples, locaux, etc.

Bien sûr, il est choquant, sur le plan de l'évaluation méthodologique habituelle, de ne pas avoir le comité indépendant qui regarde les photos, les radios, etc. Regarder une radio, cela ne pose pas de problème. J'ai rarement vu un radiologue palper un nodule pulmonaire. Par contre, nous, nous sommes obligés de palper.

J'avais proposé que l'ASMR soit groupée, parce que c'est un spectre de maladie. Faire du saucissonnage n'a pas de sens. Ils réclamaient III dans le Sézary, IV dans le MF, j'avais proposé un IV dans l'ensemble de l'indication. Cela avait été initialement voté, puis remis en cause lors de l'adoption de l'avis définitif. Comme tout à l'heure, je reste idiot, et je ne change pas d'avis sur le dossier.

Il apporte quelque chose. Il n'apporte pas de survie globale, donc il est hors de question de discuter du III, y compris dans le sous-groupe Sézary. Mais il apporte quelque chose par rapport au comparateur que je pense pertinent. Il faut lui laisser le IV.

Le deuxième point, c'est l'intérêt de santé publique. Pour le coup, pareil, en ne prenant pas la survie globale, il se prive de l'intérêt de santé publique. Si on revient sur notre doctrine, il faut une modification très nette dans les maladies rares de la morbidité. L'ISP qu'ils revendiquent aujourd'hui, compte tenu des critères retenus, il n'y est pas.

Par contre, le laisser à V alors que c'est une des rares études, avec celle d'Adcetris, mais c'est vraiment autre chose, ce sont des patients qui sont CD30 positifs, c'est une toxicité plus importante que ce produit-là, que l'on ne peut pas comparer.

Être aussi bien valorisé que l'Adcetris dans ces propres indications, je ne comprends pas.

**M. LE PRÉSIDENT.** - Bien évidemment, compte tenu des résultats, on reste à une analyse globale.

Nous ne pouvons pas faire autrement. On ne peut pas tronçonner ça, ce n'est pas possible.

**M. Le D<sup>r</sup> BINARD.-** Est-ce que nous ne pouvons pas enlever les I-II ?

**M. LE PRÉSIDENT.-** Je continue, on verra après. Quand tu dis que nous sommes obligés de pooler, et ils ne pouvaient pas faire des analyses spécifiques pour Sézary et mycosis fongoïdes, parce que ça évoluait progressivement, mais tu dis toi-même que les traitements sont différents. C'est le premier point avec Sézary et mycosis fongoïde. Tu l'as dit.

**M. Le P<sup>r</sup> GUILLOT.-** Non.

**M. LE PRÉSIDENT.-** Les comparateurs ne sont pas les mêmes et les traitements sont différents.

**M. Le P<sup>r</sup> GUILLOT.-** Je n'ai pas dit cela, ou je me suis mal exprimé. Sur les formes précoces, mais on ne va pas en discuter. Le traitement des stades III-IV ou de Sézary, c'est le même traitement, ce sont des traitements relativement agressifs. C'est des gens à qui on ne fait pas de chimiothérapie, parce qu'on les tue par chimiothérapie, sur lesquels on est en recherche de médicament.

Dans la population CD30, qui ne concerne que le mycosis grave et pas les Sézary qui n'expriment pas de CD30, nous avons l'Adcetris qui couvre une partie du besoin. Mais sur les mycosis CD30 non positifs, nous n'avons rien. Nous avons vorinostat aux États-Unis ou dans le cadre de l'ATU.

**M. LE PRÉSIDENT.-** L'ATU était limitée aux Sézary et aux stades III-IV. Il fallait faire un essai là-dessus.

**M. le P<sup>r</sup> DUFOUR.-** On critique souvent les analyses en sous-groupes, mais dans ce cas particulier, le hazard ratio est impressionnant à 3,6 dans un cas et 0,30 dans l'autre. Un ASMR V dit que cela n'apporte rien. C'est difficile de dire cela.

**M. LE PRÉSIDENT.-** Rien de plus.

**M. le P<sup>r</sup> DUFOUR.-** Je suis favorable à un ASMR IV. Quand tu regardes cela, je suis perplexe pour dire ASMR V.

**M. le D<sup>r</sup> ROSENHEIM.-** Il y a quelque chose que je ne comprends pas. Tu dis et l'on dit qu'entre le Sézary et le mycosis fongoïde, c'est difficile de mettre une frontière. Et l'on nous montre une analyse en sous-groupes avec Sézary d'un côté et MF de l'autre. Y a-t-il moyen ou pas de différencier l'un de l'autre ? Par ailleurs, si l'on doit tenir compte de l'analyse en sous-groupes du Sézary, qui visiblement prend tout l'effet du médicament, il faut donner un SMR insuffisant dans le mycosis fongoïde.

**M. Le P<sup>r</sup> GUILLOT.-** Le syndrome de Sézary, il y a des critères cliniques et biologiques, notamment le taux de cellules de Sézary circulantes qui va être supérieur à 10 %. À 9 %, tu fais quoi ? Le

patient ne passe pas de rien du tout à...

**M. le D<sup>r</sup> ROSENHEIM.**- Dans un essai, tu dis 10 %.

**M. Le P<sup>r</sup> GUILLOT.**- Tu exclus les mycosis fongicoïdes de stade IV ou de stade III qui ont 8,5 % de cellules de Sézary et qui sont en impasse thérapeutique.

**M. le D<sup>r</sup> ROSENHEIM.**- Alors pourquoi l'analyse en sous-groupes de Sézary ? Cela ne tient pas la route dans votre raisonnement. Je suis désolé.

**M. Le D<sup>r</sup> BINARD.**- Dans le tableau de l'étude, ce qui tient l'étude, c'est les Sézary et les III-IV, ce qui correspond à la population de l'ATU prise. Je suis d'accord, cela me fait mal de mettre un ASMR V au médicament. Nous sommes au moins dans le Sézary dans une situation d'impasse thérapeutique.

Il ne serait pas illogique d'exclure les I-II et de garder la population d'ATU. Cela garde la population où il y a un résultat, où la stratégie thérapeutique est la même avec un continuum de la maladie.

**M<sup>me</sup> GRANDE, pour la HAS.**- Excusez-moi, j'aurais dû le dire quand le laboratoire était là, le problème que l'on a, c'est que les données cliniques et la répartition des ATU, nous les leur avons demandés. Nous avons demandé par mail au laboratoire d'avoir ces données et ils ne les ont pas fournies. Ils nous présentent aujourd'hui un camembert avec la répartition, mais ce ne sont pas des données que l'on a pu valider. Nous les avons demandées et nous ne les avons pas eues. Ils nous les présentent, mais ils ne nous ont pas informés. Nous n'avons pas de rapport pour certifier que c'est bien cette répartition-là. On ne peut pas vous le garantir.

**M. Le D<sup>r</sup> BINARD.**- Ce n'est pas cela.

**M<sup>me</sup> GRANDE, pour la HAS.**- Tu parlais de l'ATU, de la répartition. C'est ça. C'est sur ce point-là uniquement.

**M. Le D<sup>r</sup> BINARD.**- Ce n'était pas l'ATU, c'était les III-IV et les Sézary. Dans les résultats de l'étude, ce qui tient l'étude, c'est les III-IV et les Sézary. C'est pour ça que je propose d'enlever les I-II. Et je pense que cela mérite un ASMR IV dans cette population précise.

**M. LE PRÉSIDENT.**- Méthodologiquement, je crois l'on n'a pas le droit. Même si cela paraît logique, même si c'est tiré par les sévères et les Sézary, on ne peut pas retirer les I-II. Je ne pense vraiment pas.

**M. Le P<sup>r</sup> THIERRY.**- Je reviens à la contribution de France Lymphome Espoir, qui a fait une contribution très mesurée en citant l'absence de recul, mais qui, néanmoins, sur les six patients

témoins, cinq Sézary et un mixte, qui est une forme avancée ou intermédiaire qui évolue vers le Sézary, la quantité d'effets est retrouvée par l'amélioration de la qualité de vie des patients dans un contexte d'impasse thérapeutique.

Je peux vous dire ici que ces patients représentés à travers France Assos Santé sont extrêmement inquiets aujourd'hui que l'on retrouve dans plusieurs dossiers post-ATU, qui deviennent un dossier très chaud, au niveau de l'Union nationale des associations agréées de système de santé.

Sur cet aspect, je suis en faveur d'un ASMR IV. Les ATU ne peuvent pas participer de la recherche clinique. Nous pouvons avoir la répartition et les risques, mais pas du tout la contribution des patients qui doit être prise en compte sur les témoignages des six patients qui ont été sous ce médicament.

**M. Le D<sup>r</sup> BINARD.**- Pour revenir sur la question méthodologique d'exclusion de la population, je reviens à l'avis de l'expert que je partage. Ce n'est pas pareil d'avoir une étude négative et de chercher un sous-groupe qui sort que d'avoir une étude globalement positive et de chercher la population d'intérêt qui a tiré l'étude.

**M<sup>me</sup> le D<sup>r</sup> DEGOS.**- 35 % des patients sont au stade I, IIA et IIB dans l'étude. C'est énorme pour les exclure. On ne peut pas.

**M. Le D<sup>r</sup> BINARD.**- Cela ne change pas les résultats dans les sous-groupes de III-IV. Ils ne sont pas à la marge, les résultats dans les III-IV, quand on regarde le tableau. Cela ne va pas coller à l'intervalle de confiance.

**M. Le P<sup>r</sup> GUILLOT.**- La remarque d'Aymeric a toute sa logique, mais globalement, l'essai en ITT est positif avec un hazard ratio à 0,53 et peu de dispersion de l'intervalle de confiance.

C'est de la PFS certes, mais on fait mieux que le comparateur. Ne pas discuter du III, c'est évident, mais que le IV soit discuté, je ne comprends pas. Nous avons quand même quelque chose de fort : 47 % de gain. Encore une fois, avec un intervalle de confiance 0,41- 0,69. Ce ne va pas de 0,28 à 0,98. C'est sur l'ensemble de la population.

Je pense que la revendication d'un IV sur l'ensemble de la population est légitime. Je suis certain qu'il n'y a quasiment pas de stade I-II, sauf des stades II très bizarres, qui auront ce produit. Dans la pratique, ça va être des gens qui ont du III-IV ou du Sézary stricto sensu. Nous nous torturons la cervelle alors que nous avons une étude, qui a ses limites, mais toutes les études ont leurs limites. Quand les limites ont dépassé les bornes, comme dans le dossier précédent, je suis le premier à

dire que cela ne passe pas. Mais du 0,53 en PFS *versus* un comparateur dont j'espère avoir convaincu qu'il est pertinent, je ne comprends pas que l'on puisse avoir du V. Cela veut dire que ce n'est pas mieux que du vorinostat, alors que l'on a un hazard ratio à 0,53. C'est très bizarre.

██████, pour la HAS.- Sur le vorinostat, je regarde le RCP sur le site de la FDA. Il y a deux études non comparatives avec vorinostat, examinées sur un taux de réponse, mais des études non comparatives.

**M. LE PRÉSIDENT.-** Nous allons voter. J'ai une question à poser à Michel. Une question précise a été posée par Aymeric. Je pense que nous ne pouvons pas scinder ni éliminer, sur ce groupe, parce que l'essai a été construit comme ça. C'est un essai global.

J'aurais aimé avoir l'avis de notre méthodologiste.

**M. le D<sup>r</sup> ROSENHEIM.-** Toutes les études, tous les critères de jugement secondaire sont indiqués comme étant exploratoires. Cela veut dire que l'on explore. On s'aperçoit que cela marche mieux dans le Sézary, bien que l'on dise une fois que l'on ne peut pas séparer le Sézary du mycosis fongoïde, et une autre fois que l'on peut le séparer. Je pense qu'il est possible de faire une étude uniquement sur le Sézary. Ce que dit cette étude, c'est qu'il faut faire l'étude sur le Sézary, parce que des patients qui ont un mycosis fongoïde qui vont recevoir le traitement, sachant qu'il n'a pas d'efficacité.

Par ailleurs, j'ai eu peu de mal à le retrouver, mais contrairement à ce qu'est souhaité dans la doctrine de la CT, Bernard parle en risque relatif au lieu de nous parler en risque absolu. Si je me souviens bien, la différence entre les deux est relativement faible quand un comité indépendant juge, avec les limites qui sont dites. C'est comme cela. Éventuellement, maintenant, des systèmes informatiques permettent de toucher à distance. Ils auraient pu se servir de ce genre de chose. L'histoire de l'absence d'une étude ouverte, parce qu'il y aurait 30 % de réactions, à mon avis, c'est quelque chose qui ne tient pas la route. Nous avons 100 % d'absence d'aveugle. Nous aurions eu 70 % d'absence d'aveugle avec une perfusion placebo.

Bref, tout cela fait qu'il faut faire une étude sur le Sézary.

**M. LE PRÉSIDENT.-** Sur ma question précise, Antoine ? Est-ce que l'on reste global compte tenu de l'essai ?

**M. le D<sup>r</sup> VANIER.-** Il faut dissocier sur quoi cela pose problème ou pas. En soi, quand on regarde l'analyse en sous-groupes, la problématique n'est pas la présence d'un facteur de confusion,

puisque les stades ont été randomisés. Les caractéristiques restent aléatoirement réparties, même dans une analyse en sous-groupes. Il y a effectivement une perte des stades I-II, si l'on dissociait d'une perte de précision dans les estimations, mais les intervalles de confiance sont rendus, donc nous connaissons la précision. Nous pouvons juger où se situe l'effet dans la population.

Le problème de cette analyse en sous-groupes, c'est que cela ajoute des tests. Le risque global de conclure à un faux positif n'est pas de 5 %, mais de plus.

La question est de savoir si vous voulez accepter ou pas le risque supplémentaire pour prendre votre décision. Le 5 % est un consensus historique, mais il n'est pas gravé dans le marbre. Vous avez le droit de prendre un risque alpha plus élevé, si vous considérez que cela en vaut la peine ici.

**M. LE PRÉSIDENT.**- Je propose de rester à la solution simple de l'évaluation globale. Sinon, cela paraît complexe et manque de substratum.

Nous faisons un vote global.

L'ASMR était de niveau V. Le laboratoire demande un ASMR de niveau IV.

Qui est pour un ASMR IV ?

*(Il est procédé au vote.)*

ASMR IV : 16 voix

ASMR V : 2 voix

Maintenant, il y a une demande d'ISP, compte tenu des critères que vous connaissez tous par cœur. Le laboratoire demande un ISP. Qui est pour ?

*(Il est procédé au vote.)*

Contre l'ISP : unanimité

**M<sup>me</sup> GRANDE.** pour la HAS.- Peut-être qu'il faut changer un peu des arguments de votre ASMR qui était un niveau d'ASMR V. Il y avait la démonstration de la supériorité du médicament par rapport au vorinostat, comparateur peu utilisé en France. Cela reste valable.

Les points sur les limites méthodologiques du critère principal restent valables, néanmoins vous souhaitez nuancer, puisque cela nécessite une évaluation visuelle et tactile. Vous voulez supprimer le tiret ?

**M. Le P<sup>r</sup> GUILLOT.**- Je ne sais pas s'il faut entrer dans ce genre de détails. Les limites méthodologiques introduisent un biais de mesure. Il faut le relativiser dans les discussions, mais pas dans le projet d'avis.

**M<sup>me</sup> GRANDE, pour la HAS.**- D'accord, nous maintenons le libellé de l'ASMR et nous changeons la note. C'est une ASMR IV par rapport au vorinostat. Je vous propose une adoption sur table si vous êtes d'accord.

Seul l'avis de la CT fait foi - Occultations sous la responsabilité du laboratoire