



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 22 janvier 2020

seul l'avis de la CT fait foi - Occultations 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. ADCETRIS – Audition

M^{me} GATTULLI pour la HAS.- M^{me} Simonin doit sortir.

(Les représentants de Takeda France entrent en séance.)

M. LE PRÉSIDENT.- Nous allons passer à la spécialité ADCETRIS. Merci au laboratoire concerné de venir ce matin. Il va y avoir un bref rappel du chef de projet, puis je vous cède la parole.

[REDACTED] pour la HAS.- Vous recevez en audition le laboratoire Takeda pour la demande d'inscription aux collectivités d'ADCETRIS, spécialité à base de brentuximab vedotin, dans son extension d'indication dans le traitement du lymphome hodgkinien CD30 positif de stade IV chez les patients adultes non précédemment traités, en association avec le protocole AVD.

Pour rappel, vous avez examiné le médicament le 4 décembre. Vous avez considéré qu'il n'avait pas de place de la stratégie thérapeutique et que son SMR était insuffisant, compte tenu de la démonstration de la supériorité de l'association ADCETRIS + AVD par rapport au protocole de chimiothérapie ABVD en termes de survie sans progression modifiée évaluée par un comité de revue indépendant dans une étude en ouvert et dans une population plus large que l'AMM (incluant des patients atteints de lymphome hodgkinien de stade III) ; de la pertinence clinique discutable du critère de jugement principal (la survie sans progression modifiée par rapport à la survie sans progression) et les résultats qui semblent principalement portés par l'événement « traitement ultérieur en l'absence de rémission complète après les six cycles de traitement » ; de l'absence de données comparatives par rapport au protocole BEACOPP considéré comme le standard de traitement en France chez les patients jeunes en bon état général et atteints de lymphome de Hodgkin de stade avancé ; du caractère exploratoire des données chez les patients avec un lymphome hodgkinien de stade IV, issues d'une analyse en sous-groupe ; de l'absence de démonstration de la supériorité en termes de survie globale (critère de jugement secondaire hiérarchisé) lors de l'analyse intermédiaire prévue au protocole ; de la transposabilité des résultats non assurée considérant la faible proportion de patients âgés de plus de 60 ans et l'absence de prise en compte d'une stratégie de traitement guidée par un PET scan intermédiaire ; et du profil de tolérance dégradé du protocole A+AVD par rapport au protocole ABVD avec plus d'événements indésirables graves, plus d'événements indésirables de grade supérieur ou égal à 3 et d'événements indésirables ayant entraîné une modification de dose dans le groupe ADCETRIS.

M. LE PRÉSIDENT.- Vous savez bien sur quoi nous avons basé notre évaluation. Nous vous cédon la parole.

M^{me} THOREN (Takeda).- Mesdames et Messieurs, merci de nous accueillir pour l'audition d'ADCETRIS dans son indication du lymphome de Hodgkin en première ligne. Je suis accompagnée du Docteur Pauline Brice, hématologue à l'hôpital Saint-Louis, centre de

référence dans le traitement du lymphome. Elle a été investigatrice dans l'étude ECHELON 1, ayant permis d'obtenir l'AMM dans le lymphome d'Hodgkin en première ligne.

Est présente le Docteur Mouna Champain, directeur médical Takeda oncologie. Je suis Anne-Charlotte Thoren, responsable de l'accès lymphome chez Takeda.

L'objet de notre audition se porte sur le niveau de SMR. Comme vous le rappeliez, vous avez voté pour un niveau de SMR insuffisant. Aujourd'hui, nous venons discuter avec vous de ce niveau de SMR. Nous sollicitons un SMR modéré et une ASMR de niveau V pour permettre aux patients éligibles au cas par cas, sur décision du médecin, une prise en charge.

Je laisse la parole au Docteur Pauline Brice.

M^{me} BRICE, pour Takeda. - Bonjour. Merci de nous laisser ce temps pour expliquer pourquoi, entendre clinicien, même si ce sont des indications rares, nous pouvoir avoir besoin de cette association ADCETRIS/AVD. Actuellement, ADCETRIS n'a aucune indication en association avec la chimiothérapie, alors que l'usage fait que de plus en plus, il est utilisé en association. C'est la première AMM en association.

Là, on ne parle que des lymphomes de Hodgkin de stade IV, soit un peu plus 20 % des patients au diagnostic. Cela reste une maladie où les taux de guérison ne sont pas les mêmes que dans les stades moins avancés. Il y a après ABVD 30 à 40 % des patients qui rechutent et un certain nombre qui décède.

Ce qui est difficile, c'est que dans le lymphome de Hodgkin, même si les patients décèdent, en dehors de quelques-uns qui décèdent rapidement, ils décéderont très longtemps après le diagnostic. Nous n'avons pas de possibilité d'avoir de survie sur les études et même en rechute comme autrefois.

Nous avons besoin de nouvelles options thérapeutiques.

Actuellement, dans les recommandations de stades IV, il y a deux options qui sont des recommandations d'ESMO. La plupart des pays du nord de l'Europe et les États-Unis utilisent l'ABVD en première ligne. D'ailleurs, l'association ADCETRIS AVD a eu son AMM aux États-Unis.

En Allemagne et en France, on utilise aussi le BEACOPP escaladé en première ligne qui a montré un bénéfice sur l'ABVD chez les patients les plus graves. Mais le BEACOPP escaladé ne peut pas être fait à tous les patients. On ne le fait pas après 60 ans. Or 20 % des patients ont leur diagnostic après 60 ans. Deuxièmement, il y a des patients en mauvais état général, qui arrive avec de gros syndromes inflammatoires, de gros amaigrissements et pour lesquels le BEACOPP escaladé expose à un risque de décès. Nous leur faisons de l'ABVD. Pour ces patients, nous aurions besoin de cette indication, vu qu'AVD/ADCETRIS apporte un bénéfice.

Voilà les résultats de l'étude. Le bénéfice est de 5 %. Ce n'est pas énorme. Mais quand on est dedans, c'est toujours un bénéfice. Il y a un bénéfice qui s'est confirmé avec un suivi à trois ans. Il n'y a pas de bénéfice en survie, sachant que l'ADCETRIS est souvent utilisé en rechute chez ces patients.

Si nous regardons la toxicité qui reste souvent un frein, avec ADCETRIS, il y a une toxicité neurologique un peu plus importante. Elle n'est pas très importante dans ce protocole, parce que les patients n'ont que six mois de traitement. Elle est contrebalancée, puisqu'ils n'ont pas de bléomycine qui s'accompagne de toxicité pulmonaire. Vous avez les chiffres de la toxicité de l'ADCETRIS, qui se résout en général autour de six mois après la fin de traitement. Il n'y a pas eu d'excès de décès avec ce médicament.

Nous venons là pour voir si nous pouvons améliorer un peu le SMR. Cela ne sera pas une prescription fréquente. Ce ne sera pas le traitement de première ligne du lymphome hodgkinien. Ce sera réservé aux patients de stade 4 ne pouvant pas recevoir un traitement intensif, donc une petite niche.

Voilà. Je vous remercie et je suis prête à répondre à vos questions.

M. LE PRÉSIDENT.- Merci pour ces précisions. Vous rappelez les éléments principaux du dossier. C'est clair. Avez-vous une question ?

M. le D^r LENGLINÉ.- Un des éléments du débat que nous avions eu, c'était sur ce critère de jugement de survie sans progression modifié, tenant compte de l'évaluation à la fin des cycles d'ABVD ou ADCETRIS + AVD.

M^{me} BRICE, pour Takeda.- Le critère a été choisi quand les gens ont fait le design de l'étude. Ce n'est pas un critère reconnu dans les études de groupes coopérateurs actuellement. Il est discuté et discutable. Il était le même dans les deux bras et ne change pas au résultat du bénéfice d'ADCETRIS versus bléomycine, même si ce n'est pas le critère qu'on utilise le plus.

M^{me} le D^r CHAMPAIN (Takeda).- Je complète ce point par les données de PFS à trois ans, publiées en janvier 2020 qui confirment...

M^{me} GRANDE, pour la HAS. Je vous interromps. Nous n'avons pas pu travailler sur ces données. Toute donnée nouvelle devra faire l'objet d'un nouveau dépôt. Cela nécessite une instruction par le service et une bonne connaissance par la Commission. Désolée.

M^{me} le D^r CHAMPAIN (Takeda).- Pas de souci.

M. LE PRÉSIDENT.- Quant à l'absence de données comparatives par rapport au protocole BEACOPP à dose progressive, cela avait été une des choses que l'on avait regrettées.

M^{me} BRICE, pour Takeda.- Il faut savoir que le BEACOPP escaladé utilisé en France et en Allemagne n'est pas du tout utilisé aux États-Unis. Lors de l'étude, il ne leur est pas venu à l'idée de faire cette comparaison. Nous, groupes coopérateurs, aimerions comparer AVD/ADCETRIS avec le BEACOPP escaladé. Mais je ne sais pas si nous pourrions faire l'étude.

M. LE PRÉSIDENT.- Nous sommes en France. Mais je comprends.

M^{me} le D^r DEGOS.- Quel est le pourcentage de patients de plus de 60 ans dans l'étude actuelle ? Vous dites qu'il faut faire du BEACOPP jusqu'à 60 ans en réservant, finalement, l'ADCETRIS à des patients plus âgés. Dans le protocole actuel, y a-t-il un pourcentage important de patients âgés ?

M^{me} BRICE, pour Takeda.- Oui, globalement, 20 % des lymphomes de Hodgkin ont plus de 60 ans. Dans les lymphomes des sujets âgés, il y a plus de stades disséminés que dans les stades localisés.

M^{me} le D^r DEGOS.- Dans les résultats que vous présentez ?

M. Le P^r GUILLOT.- 14 %.

M. le D^r ROSENHEIM.- Malgré tout, il y a un problème dans l'étude. Il y a les stades III et les stades IV, si j'ai bien compris, et vous revendiquez les stades IV. Mais il est possible que les résultats soient tirés par les stades III, non inclus dans l'AMM ni dans l'avis de la Commission de la Transparence soumis à celle de l'AMM.

Puisque vous voulez vous positionner versus la bléomycine, pourquoi ne pas avoir fait une étude de non-infériorité versus bléomycine, plutôt que de vous lancer dans un projet un peu ennuyeux ?

M^{me} le D^r CHAMPAIN (Takeda).- Pourquoi nous n'avons pas fait une étude de non-infériorité versus la bléomycine ? Nous sommes partis du postulat que l'ABVD était un standard, une option de choix en France et aux États-Unis. C'est pourquoi nous avons comparé l'ABVD versus ADCETRIS + BVD. Nous n'avons pas fait d'étude de non-infériorité.

M. le D^r ROSENHEIM.- Et pour les stades III et IV, n'est-il pas possible que les résultats soient tirés par les stades III non inclus dans l'AMM ?

M^{me} le D^r CHAMPAIN (Takeda).- Dans la publication, ce sont des éléments non ajoutés à la présentation de ce jour...

M. le D^r ROSENHEIM.- Si ce n'est pas dans le dossier, on ne peut pas les entendre.

M^{me} le D^r CHAMPAIN (Takeda).- J'entends.

M. LE PRÉSIDENT.- Je reviens à la comparaison à BEACOPP à dose progressive. Vous dites à juste titre qu'aux États-Unis, ce n'est pas leur problème, mais cela l'est pour nous. Le laboratoire envisage-t-il de faire ce type d'étude comparative ?

M^{me} le D^r CHAMPAIN (Takeda).- À ce jour, non, pour des raisons de timing d'implémentation de l'essai clinique. Comme nous avons déjà des résultats significatifs dans cette étude, il sera probablement délicat de revenir vers la maison-mère pour avoir une étude spécifiquement française.

M. Le P^r GUILLOT.- Le critère principal de jugement est très bizarre, avec trois items, dont le poids est très différent en termes de pertinence clinique. C'est étonnant.

Par ailleurs, je voulais vous interroger sur la tolérance. ADCETRIS est un produit qui a des problèmes de neurotoxicité non négligeable qui en limitent souvent la durée d'utilisation. Je n'ai pas l'impression qu'on fasse énormément de progrès avec ce produit, par rapport à la tolérance de la bléomycine, qui a aussi des problèmes de tolérance notamment pulmonaire.

Nous changeons une toxicité pour une autre, sans avoir une amélioration intéressante dans ce cadre.

M^{me} le D^r CHAMPAIN (Takeda).- Quand on considère les résultats à deux ans, aujourd'hui, nous avons 67 % des patients qui ont vu une résolution, une amélioration des neuropathies périphériques. Je ne parle pas des résultats à quatre ans qui, pour le coup, étaient encore meilleurs. C'est un effet indésirable qu'il faut accompagner. Dans les grands centres, nous avons appris à manager cet effet indésirable, à réduire les doses pour les patients qui le présentent pour leur permettre d'être exposé le plus longtemps possible et d'en tirer bénéfice.

M^{me} BRICE, pour Takeda.- C'est un effet que l'on connaît bien. On utilise beaucoup l'ADCETRIS en rechute et lymphome T. Il y a des guidelines simples de réduction de dose. C'est un traitement sur six mois. Ce n'est pas le frein, personnellement. Je comprends les discussions sur le BEACOPP, mais la neuropathie d'ADCETRIS n'est pas un frein clinique pour son utilisation. Il suffit de voir l'utilisation qu'il y a actuellement.

M. LE PRÉSIDENT.- Sans autre question, nous vous remercions d'être venues et pour vos éclaircissements.

(Les représentants de Takeda France quittent la séance.)

Nous avons eu un exposé clair et des réponses claires, mais nos interrogations restent des interrogations, c'est-à-dire les points soulignés concernant le critère de jugement, le comparateur, la tolérance, etc.

M. le D^r ROSENHEIM.- Et malgré tout, plus d'un tiers des patients sont au stade III.

M. LE PRÉSIDENT.- J'ai aimé ta remarque sur le stade III et IV. C'est marqué dans le projet d'avis mais pas dans les conclusions.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Si !

M. LE PRÉSIDENT.- Pas dans celles que j'ai sous mes yeux.

Voulez-vous ajouter quelque chose ?

M. le D^r ENGLINÉ.- La plupart des critiques et des débats que nous avons eus n'ont pas eu de réponse et ne sont pas de nature à changer notre évaluation initiale, me semble-t-il.

M. LE PRÉSIDENT.- Il me semble aussi.

Est-ce que quelqu'un veut faire une remarque complémentaire ?

(Réponse négative)

Nous pouvons passer au vote. La revendication du laboratoire est SMR modéré et ASMR V.

Qui est pour un SMR modéré ? Faible ? Insuffisant ?

(Il est procédé au vote.)

SMR insuffisant : unanimité.

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