



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 22 avril 2020

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. XOSPATA – Inscription

M. LE PRÉSIDENT.- Nous avons trois chefs de projet. [REDACTED] présente et Étienne est expert.

M^{me} GATTULLI pour la HAS.- Il n'y a pas de dépôt.

M. LE PRÉSIDENT.- [REDACTED], tu as la parole.

[REDACTED], **pour la HAS.-** Vous examinez une demande d'inscription sécurité sociale et collectivité de la spécialité XOSPATA du laboratoire Astellas. C'est à base de gilteritinib, inhibiteur de FLT3. L'indication de l'AMM, c'est le traitement en monothérapie chez les adultes présentant une leucémie aiguë présentant une leucémie aiguë myéloïde (LAM) en rechute ou réfractaire porteurs d'une mutation du gène FLT3.

XOSPATA était disponible en France dans le cadre d'une ATU nominative et de cohorte depuis septembre 2019. Une quarantaine de patients ont été traités dans l'ATU, mais nous ne disposons pas de données d'efficacité ou de tolérance de ces patients.

Je laisserais Étienne Lengliné qui a expertisé le produit parler du besoin médical dans la pathologie et de la prise en charge. Il s'agit d'une pathologie dont le pronostic est variable mais très grave. Le pronostic dépend de l'âge et des caractéristiques génétiques des patients principalement.

Les patients en rechute et réfractaires ont un plus mauvais pronostic. Une mutation FLT3 est une mutation de mauvais pronostic également.

La stratégie thérapeutique est fonction de l'éligibilité à une chimiothérapie intensive, décidée en fonction de l'âge, du rapport bénéfice/risque et des caractéristiques génériques : soit les patients sont éligibles à une chimiothérapie intensive et nous utilisons des protocoles à base d'anthracycline ; soit ils ne le sont pas et nous utilisons de la cytarabine à faible dose ou de l'azacitidine hors AMM, voire des soins de support.

L'allogreffe est le seul traitement curatif et doit être envisagée dès que possible en fonction de la disponibilité d'un donneur, d'une réponse préalable, de la balance bénéfice/risque.

Le laboratoire a déposé une étude de phase III, ADMIRAL, en ouvert, randomisée comparant XOSPATA à une chimiothérapie de rattrapage au choix de l'investigateur chez 371 patients en rechute et réfractaires avec mutation FLT3.

Les patients du groupe chimiothérapie ont eu un protocole de chimiothérapie intensive (protocole FLAG-Ida ou MEC qui sont des comparateurs pertinents) ou une chimiothérapie de faible intensité (azacitidine ou cytarabine faible dose, comparateurs également pertinents). Les patients des deux groupes pouvaient avoir une allogreffe de cellules souches conformément aux pratiques de chaque centre.

Le giltéritinib était administré à la dose de 120 mg une fois par jour conformément à son AMM. Il pouvait être réadministrer après la greffe de cellules souches sous certaines conditions. Les caractéristiques démographiques et cliniques des patients étaient comparables entre les groupes. Je n'y reviens pas, mais la quasi-totalité des patients était en ECOG 0 ou 1 avec mutation FLT3 ITD dans 90 % des cas. La quasi-totalité était en deuxième ligne de traitement, c'est-à-dire première rechute. 12 % des patients avaient eu un inhibiteur de FLT3 en première ligne (midostaurine ou sorafénib).

Il y avait deux co-critères de jugement principaux dans l'étude : le pourcentage de patients en rémission complète ou rémission complète avec récupération hématologique partielle. Ce co-critère était évalué lors d'une première analyse intermédiaire, uniquement dans le groupe giltéritinib, analyse de futilité à la demande de la FDA. Elle est décrite dans le document préparatoire. Le second co-critère était la survie globale. À la date de l'analyse finale, avec un suivi médian de 17,8 mois, la référence en termes de médiane de survie globale était statistiquement significative en faveur du groupe giltéritinib, 9,3 mois versus 5,6, soit un gain de 3,7 mois.

Il y avait deux critères de jugement secondaire hiérarchisés : la survie sans événement et le pourcentage de patients ayant eu une rémission complète. À la date de l'analyse, la différence entre les groupes n'était pas statistiquement significative en termes de médiane de survie sans événement 2,8 mois versus 0,7 mois. Il y a un taux important de censure dans le groupe chimiothérapie expliqué par des défauts de documentation du statut de réponse ou de rechute dû à une différence de durée d'exposition entre les groupes. Dans le groupe chimiothérapie, les patients sous chimiothérapie à haute intensité ne recevaient que deux cycles alors que les patients sous giltéritinib l'avaient jusqu'à un critère d'arrêt du traitement.

Le deuxième critère de jugement secondaire hiérarchisé, le taux de rémission complète, était considéré comme exploratoire, car la séquence hiérarchique était arrêtée à la survie sans événement. Les autres critères secondaires d'efficacité étaient considérés exploratoires en absence de contrôle du risque alpha. Il y avait le pourcentage de patients greffés dans le groupe giltéritinib. Les résultats (exploratoires) suggèrent un pourcentage plus important de patients greffés dans le groupe giltéritinib, 25 % versus 15 %.

Concernant le profil de tolérance, on note une proportion plus importante d'événements indésirables sévères, d'événements indésirables graves et d'événements indésirables ayant entraîné l'arrêt définitif du traitement. C'étaient principalement des événements indésirables hématologiques, une atteinte hépatique, des événements indésirables gastro-intestinaux (nausée, vomissement, diarrhée) et des infections pulmonaires (toux, dyspnée et pneumonie).

Il n'y a pas eu de contribution d'association de patients.

Je laisse la parole à Étienne.

M. le D^r LENGLINÉ.- Ce sont des maladies, les LAM, sont extrêmement hétérogènes tant du point de vue clinique que du point de vue biologique. Du point de vue biologique,

l'hétérogénéité a été assez bien comprise dans la dernière décennie. C'est le dernier cancer qui a été entièrement séquencé. Nous connaissons tous les événements génétiques à l'origine de la transformation maligne des précurseurs myéloïdes en cancer. Ces événements génétiques, nous savons depuis longtemps qu'ils sont associés, pour certains, à une sensibilité ou non de la chimiothérapie.

Un des événements les plus fréquents identifiés dans les LAL, c'est des anomalies du gène FLT3 aujourd'hui détectées chez tous les malades. C'est une recommandation qui est faite en pratique. En général, les centres peuvent avoir le résultat entre deux jours et une semaine. Il n'y a pas de standardisation de la détection de l'anomalie, mais il y a une concordance entre le laboratoire observée dans la vie réelle, sans problème.

Ce sont des anomalies activatrices d'un récepteur à tyrosine kinase à l'origine d'une augmentation de la survie et de la prolifération des blastes qui portent l'anomalie. C'est sous clonal. Ce n'est pas porté par l'ensemble du clone. L'impact pronostique est probablement assez dépendant de la quantité de blastes qui portent cette anomalie, ce qui va induire la chimiorésistance. En gros, il n'y a pas vraiment de seuil, mais selon les équipes, c'est entre un tiers et 50 % d'allèles mutés qui confèrent le mauvais pronostic des anomalies de FLT3.

La survenue d'une LAM induit le plus souvent un risque vital immédiat du fait d'une part de l'insuffisance médullaire et du risque d'infection et de saignement qui est lié à la thrombopénie et la neutropénie.

Éventuellement, des risques et des besoins médicaux liés à l'envahissement des différents organes par les blastes, notamment le sang, des poumons, du cerveau, éventuellement pourvoyeurs de leucostases et d'autres organes plus rarement.

En première ligne, les options thérapeutiques dépendent essentiellement du type génétique de maladie et de l'âge du patient. Ce sont les deux grands déterminants du pronostic. Le traitement comporte deux grandes phases. Il y a une phase appelée d'induction. Le but est d'obtenir une rémission complète, c'est-à-dire sortir le patient du risque vital. C'est simplement que la moelle fonctionne à nouveau normalement et que le patient ne soit plus exposé à un risque de complication vitale, notamment infectieux. Cette phase est chez les patients qui peuvent recevoir avec une chimiothérapie intensive.

La deuxième phase de traitement est la consolidation. Le but, c'est le deuxième enjeu : éviter ou décaler la survenue d'une rechute qui est le plus souvent un événement associé. La rechute est rarement curable dans la leucémie aiguë myéloïde.

Selon le patient, le type de maladie, c'est-à-dire le groupe génétique, la présence d'un donneur et l'état clinique du patient à l'issue de la première phase, on peut proposer un traitement de chimiothérapie ou une allogreffe de moelle en première rémission. Pour les patients d'emblée non éligibles pour une chimiothérapie intensive du fait de leur état ou de leur âge, nous proposons des traitements non intensifs, qui ne sont pas curatifs, qui vont éventuellement donner des rémissions complètes, mais dans des proportions plus faibles.

En situation en cas de rechute, positionnement du médicament examiné aujourd'hui, la stratégie thérapeutique va dépendre de plusieurs éléments. Le plus déterminant, c'est le délai de survenue de la rechute par rapport à la première ligne. Plus la rechute survient tôt, plus la maladie va être résistante à la chimiothérapie. Le deuxième élément, c'est la possibilité de faire une greffe de moelle, possibilité d'avoir une guérison en deuxième ligne. La greffe est possible si elle n'a pas été faite en première ligne, s'il y a un donneur identifiable, si l'état du patient le permet du fait de son âge ou de ses comorbidités et si la maladie est en rémission complète ou au moins, en tout cas, avec une quantité de blastes peu importante dans la moelle, pour une question de rapport entre la quantité d'effecteur immunitaire et de cellule cible.

En fonction de cette décision, nous pouvons proposer une chimiothérapie intensive suivie d'une greffe de moelle. Dans le cas inverse, on a tendance à proposer soit des soins de support, des antibiotiques en cas d'infection et des transfusions pour éviter les cytopénies et éventuellement des chimiothérapies non intensives à base d'ARACYTINE à faible dose et de plus en plus du VIDAZA hors AMM, ce qui produit parfois quelques rémissions complètes de durée assez limitée.

Le dossier aujourd'hui se positionne pour les patients qui sont en première rechute de LAM. C'est l'étude ADMIRAL publiée dans le *New England* conduite entre 2015 et 2017. La méthodologie, selon moi, est assez pertinente. Les patients étaient randomisés entre le groupe inhibiteur de FLT3, gilteritinib (XOSPATA), et une chimiothérapie de rattrapage dont l'investigateur devait déterminer avant la randomisation si c'était une chimiothérapie intensive ou non intensive avant. Ce n'est pas loin des soins de support. Il n'y avait pas de bras soins de support seuls, mais faible dose d'ARACYTINE, ce n'est pas forcément très loin. Les patients du bras XOSPATA prenaient trois comprimés par jour, de façon ambulatoire (c'est important de mentionner, en dehors de la nécessité de venir à l'hôpital pour une infection ou des transfusions) versus les chimiothérapies intensives, nécessitant plusieurs semaines d'hospitalisation en secteur stérile, avec les toxicités des chimiothérapies lourdes. Les chimiothérapies non intensives peuvent être faites en contexte d'hospitalisation ambulatoire, HAD ou hospitalisation de jour.

Les patients étaient randomisés avec un ratio de 2:1. Les enjeux, comme je l'ai dit, en situation de rechute, c'est quand même d'obtenir une rémission, c'est-à-dire de sortir du risque vital et d'avoir un peu de polynucléaires neutrophiles et de ne pas être trop transfuser et d'obtenir une rémission complète ou une rémission complète avec récupération hématologique partielle (c'est un peu moins pertinent sur le plan clinique) et deuxièmement, de décaler ou d'éviter la mort. Ce sont les deux critères principaux de cette étude : le taux de rémission complète et la survie globale.

A mon sens, ce sont des critères assez pertinents.

La population d'inclusion correspond à une population standard de patients atteints de LAM. La majorité avait une duplication en tandem de FLT3. Je ne l'ai pas mentionné, mais il y a deux types d'anomalies génétiques. La plupart sont des duplications en tandem du domaine juxta-

membranaire et plus rarement, il y a des mutations ponctuelles du domaine tyrosine kinase. Les proportions observées de l'étude sont celles observées dans l'épidémiologie habituelle des LAM. Cela ne pose pas de problème.

Les patients étaient balancés dans la décision de l'investigateur du bras standard entre chimiothérapie intensive et chimiothérapie non intensive, ce qui me paraît correspondre à la réalité.

Nous observons un taux de rémission complète légèrement supérieur dans le bras gilteritinib. C'est une bonne nouvelle compte tenu de la lourdeur des traitements, de ce qui est fait dans le standard de traitement actuel, et un gain en durée de survie globale, de quelques mois, 3,5 mois, mais pas plus de guérison : nous n'observons pas de plateau dans le bras gilteritinib, qui est probablement expliqué par le faible taux de patients greffés. C'est aussi quelque chose qui correspond à la réalité. Il y a deux raisons : les patients perdent assez vite au cours du temps leur éligibilité à avoir une greffe, soit parce qu'il y a eu rechute avant, soit ils ne sont pas en état, car un événement indésirable est survenu. Deuxièmement, la greffe de moelle, même quand elle est faite, n'est pas non plus un traitement miracle. La plupart des gens rechutent et décèdent après la greffe. Il y a 25 % de greffes dans le groupe gilteritinib et 15 % dans le bras chimiothérapie. Bien qu'il y ait eu un peu plus de greffes, nous ne sommes pas capables de montrer que le bras expérimental sauve ou guérit des patients.

Sur le plan des effets secondaires, c'est un traitement administré par voie orale et plutôt dans un contexte ambulatoire. La comparaison face à face des taux d'effets secondaires est assez difficile à interpréter. La plupart sont des effets hématologiques, probablement pas secondaires, mais liés à la présence de la maladie. D'ailleurs, dans événements indésirables graves, on peut lister une présence de LAM. Ce n'est pas un événement indésirable du médicament mais la maladie elle-même. Je suis un fervent défenseur de ne pas mettre la maladie dans les événements indésirables.

Je suis étonné des taux, notamment de neutropénies fébriles de grade supérieur à 3, de 8 % dans un groupe de chimiothérapie. Cela me paraît extrêmement loin de la réalité. Je ne sais pas comment cela a été recueilli ni monitoré. Il n'y a pas de statistique de différence entre les deux groupes. C'est difficile à interpréter. Nous ne voyons pas de signal d'une toxicité inattendue particulière du gilteritinib.

C'est tout ce que je voulais dire. La méthodologie me semble appropriée. Les critères de jugement sont pertinents. La quantité d'effet est modeste, mais il y a quand même un gain en termes de rémission complète et survie globale. La revendication du laboratoire est une ASMR que je trouve ambitieuse, car il n'y a pas plus de guérison et le gain en survie globale est de 3,5 mois. Je suis plus pour un SMR important, une ASMR IV et éventuellement discuter d'un Intérêt de Santé Publique, étant donné que cela permet aux patients d'être à leur domicile et de ne pas avoir une chimiothérapie intensive avec sa toxicité et le risque d'hospitalisation et de consommation en ressources médicales induites.

M. LE PRÉSIDENT.- Merci pour l'exposé précis sur la maladie et le médicament. Tu as souligné à plusieurs reprises que c'est un essai bien conçu, que cela correspondait à une réalité de prise en charge et avec les résultats que tu viens de commenter.

J'ai une question sur les allogreffes. Quels sont les critères qui font que l'on envisage une allogreffe ou pas ? Il y en a dans les deux groupes. Tu as dit que c'était un peu différent d'un groupe à l'autre, mais peu dans un groupe comme dans l'autre. Quels sont les critères ?

M. le D^r LENGLINÉ.- En gros, c'est un algorithme avec, un, la présence d'un donneur compatible. C'est moins un problème aujourd'hui, puisque nous pouvons faire des allogreffes avec des donneurs moins compatibles qu'avant. Il faut quand même un donneur. La deuxième, c'est qu'il faut que le patient soit suffisamment en état pour la recevoir, donc ne pas être infecté, avoir moins (selon les équipes) 70 ans. Globalement, au-dessus de 70 ans, la plupart des équipes considèrent que c'est une contre-indication à la greffe. C'est discutable, mais c'est considéré en général. Puis, finalement, il faut aussi avoir une maladie contrôlée. Le standard, c'est de faire une greffe de moelle quand la maladie est en rémission complète. Nous pouvons aussi considérer des allogreffes de façon héroïque avec des maladies qui ne sont pas en rémission complète, mais au moins qui ne sont pas proliférantes ou avec une quantité de blastes dans la moelle suffisamment basse pour espérer une réaction du greffon contre la leucémie. L'intérêt de la greffe, c'est que le système immunitaire du donneur détruit la maladie résiduelle. S'il y a beaucoup de blastes et peu de cellules immunitaires, la greffe ne sera pas efficace.

Un critère sur le donneur, un sur le malade et un sur la maladie.

M. LE PRÉSIDENT.- Nous traitons de la maladie et nous avons des effets de XOSPATA. Nous pouvons penser qu'il y aurait davantage de greffes dans le groupe, puisqu'ils avaient la liberté de greffer davantage de greffes dans le groupe XOSPATA.

M. le D^r LENGLINÉ.- Il y en a un peu plus, 25 %. Ce n'est pas beaucoup plus important, mais c'est la réalité, puisque ce sont des patients avec des maladies extrêmement graves. Pour la plupart, nous n'arrivons pas à avoir un bon contrôle de la maladie. Le plus souvent, il y a des infections. Certains étaient âgés avec pas de critère de greffe. Ce pourcentage ne me choque pas.

M. LE PRÉSIDENT.- Quelqu'un veut-il poser une question ?

M. le D^r KOZAN.- J'ai une série de questions. Comme c'est un traitement par voie orale, est-ce que la qualité de vie est sortie meilleure ? A priori, elle devrait l'être.

M. le D^r LENGLINÉ.- Je parle sous le contrôle de [REDACTED], mais il me semble que c'était très exploratoire.

[REDACTED], pour la HAS.- La qualité de vie faisait partie des critères exploratoires et elle a été relevée uniquement pendant le cycle 1, puisque cela correspondait au laps de temps où les patients recevaient la chimiothérapie pour que ce soit comparable, donc nous ne pouvons pas dire grand-chose sur la qualité de vie.

M. le D^r KOUZAN.- Dans les événements secondaires, il y a le syndrome de différenciation et l'encéphalopathie postérieure réversible. Est-ce significatif ? Je ne sais pas ce que c'est.

M. le D^r LENGLINÉ.- Le syndrome de différenciation correspond au fait que certains traitements antileucémiques, au lieu de détruire les cellules tumorales, vont lever le blocage de différenciation. La leucémogénèse, c'est l'élément primitif, fondateur d'un blocage de la différenciation : des cellules immatures qui étaient dans un programme de différenciation myéloïde et qui à cause d'un événement génétique sont bloquées. Certains traitements, notamment des traitements ciblés, peuvent induire une levée de ce blocage et ce blaste se retransforme en polynucléaire neutrophile et génère de l'inflammation. Nous l'avons vu de façon exceptionnelle avant l'ensemble des médicaments inhibiteurs de FLT3. C'est une complication que nous savons gérer depuis les modèles de leucémie aiguë promyélocytaire avec l'arsenic et l'acide rétinoïque. Nous savons le reconnaître et le traiter.

Concernant l'encéphalopathie postérieure réversible, je n'ai pas d'idée sur l'imputabilité au médicament. C'est une complication que nous voyons après principalement les greffes de moelle à cause de la ciclosporine et d'autres médicaments dans des contextes d'HTA mal contrôlée. Je n'ai pas d'idée sur l'imputabilité.

M. le P^r CLANET.- C'est une symptomatologie que l'on voit dans d'autres conditions étiologiques. C'est une atteinte postérieure des hémisphères cérébraux. Elle peut parfois être importante et grave, mais le plus souvent, elle est réversible.

M. le D^r LENGLINÉ.- C'est classique après allogreffe de moelle. Nous le voyons classiquement après allogreffe. Il faudrait voir si ce n'est pas des patients greffés.

M^{me} le D^r DEGOS.- Je voudrais revenir de l'ISP. Je comprends que Étienne n'ait pas été émerveillé par ces résultats. Le résultat en survie globale est significatif. Le médicament est donné per os à des malades chez eux. C'est une vraie modification du parcours de soin. À ce titre, je pense que l'ISP est justifié.

M. LE PRÉSIDENT.- Je vois, mais nous en discuterons.

Tu n'étais pas farouchement contre, l'ISP ?

M. le D^r LENGLINÉ.- Non, j'ai même dit que j'étais pour. Globalement, je vois que cela va permettre à des patients, pour lesquels le standard de traitement est bien d'avoir une chimiothérapie lourde avec un projet éventuel de greffe de moelle, d'éviter des traitements lourds, pas très efficaces et de passer les dernières semaines de leur vie à l'hôpital.

M^{me} le D^r DEGOS.- Il n'y a pas photo !

M. LE PRÉSIDENT.- En principe, cela entre dans nos critères. Je suis d'accord Françoise.

M. le P^r GUILLOT.- J'insiste sur l'ISP. Nous changeons beaucoup la prise en charge des patients.

J'avais une demande de précision à [REDACTED]. Les courbes de survie globale se croisent après 24 mois. Y a-t-il encore des malades ou est-ce un ou deux dans chaque bras ? C'est un peu étonnant.

M. le D^r LENGLINÉ.- Nous aimerions avoir la quantité de sujets à risque dans les courbes.

[REDACTED], **pour la HAS.-** Nous l'avons. C'est une erreur. Je le mettrai dans le projet d'avis et je vais vous répondre. À 24 mois, il reste 11 patients à risque dans le bras gitéritinib et cinq dans le groupe chimiothérapie.

M. le P^r GUILLOT.- Cela n'a pas beaucoup de valeur. Merci.

M. Le D^r BINARD.- Je ne trouvais plus notre tableau. Je l'ai retrouvée avec les échanges. Je suis éclairé.

M. le P^r GUEYFFIER.- ISP, je suis d'accord. Sur les courbes de survie, il n'y a plus grand-chose. C'était une étude en ouvert, d'un côté. Je voulais demander à Éric, si cela a pu changer les choses dans les indicateurs proposés, même si sur la survie globale, a priori, nous ne sommes pas très inquiets ; et notamment insister sur cette notion de qualité de vie que nous pouvons vraiment difficilement appréhender dans ce genre d'étude en général, mais avec les événements indésirables sinon graves, mais de grade III, donc importants, qui étaient très nettement, d'après du *New England*, inférieur dans le groupe exposé : 19,34 événements par année patients contre 42,4 dans le groupe chimiothérapie. C'est un bénéfice assez net. Est-ce que ce genre de critère peut être influencé par l'aspect en ouvert ou pas trop ?

M. le D^r LENGLINÉ.- Sur le caractère ouvert de l'étude, c'est en effet une limite. Mais à mon avis, cette étude n'aurait pas pu être faite contre placebo, vu les différences de traitement entre des comprimés et une chimiothérapie qui fait perdre les cheveux, donne des nausées, nécessite une voie centrale, une hospitalisation, etc. Nous n'aurions pas pu faire de placebo dans ce groupe.

En effet, je trouve qu'il y a une grande différence de traitement en termes méthodologiques des critères d'efficacité et des critères de toxicité. Sur la toxicité, nous faisons des analyses super méthodologiquement fiables pour évaluer l'efficacité des traitements, puis on rapporte des événements indésirables en comparant des pourcentages. Nous ne savons pas quand c'est arrivé. Il n'y a pas d'incidence cumulée de survenue de ces événements indésirables. A priori, dans ces études, les patients sont bien monitorés. Ce n'est pas des patients chez eux que l'on voit tous les trois mois. En termes de report de survenue des événements indésirables notamment graves, induisant une hospitalisation, je ne pense pas que cela ait pu être reporté de façon différente. Après, les événements indésirables reportés, ce n'est pas tellement des choses subjectives : neutropénies fébriles, anomalies des tests de laboratoire. Le caractère ouvert n'a pas dû influencer énormément ces pourcentages.

Je trouve que nous restons sur notre faim sur l'analyse des toxicités, surtout quand nous comparons les traitements qui ont duré quelques semaines à des traitements donnés en continu. Ce n'est pas simple avec seulement des pourcentages.

M. LE PRÉSIDENT.- Françoise Degos demande si une étude en aveugle, même si elle avait été possible, aurait été éthique.

M. le D^r LENGLINÉ.- Nous n'allons pas faire de fausse chimiothérapie.

M. le P^r DUFOUR.- Sur la toxicité, quand nous regardons le projet d'avis, il y a plus de décès en pourcentage avec les réserves qu'a donné Étienne à l'instant : 29 % dans le groupe expérimental et 15 % dans le groupe chimiothérapie. Puis il y a l'histoire de leucémie myéloïde aiguë. Je suis d'accord avec Étienne : il est bizarre de le mettre dans les événements indésirables. Mais je pense que ce sont des reprises évolutives ou des rechutes. Il y en a beaucoup plus dans le groupe expérimental que dans le groupe chimiothérapie. Il y a 11 % d'un côté et 3,7 % de l'autre.

M. le D^r LENGLINÉ.- Je ne pense pas que ce sont des reprises évolutives. Il y en a plus que quatre dans le groupe chimiothérapie chez 109 patients. Franchement, je ne sais pas à quoi cela correspond. En tout cas, il y a eu plus que quatre rechutes dans le groupe chimiothérapie ou alors, ils ont considéré... Je ne sais pas. Franchement pour moi, ce n'est pas pertinent.

M. le P^r DUFOUR.- Ce n'est pas clair. Je lis : « événements indésirables ayant entraîné le décès : leucémies myéloïdes, 11,4 versus 3,7. » Cela paraît très étonnant comme cela.

M. LE PRÉSIDENT.- Compte tenu des résultats, tu as bien décrit l'essai, bonne condition méthodologique, etc. Et puis, tu dis que tu t'orientes plus vers un ASMR IV qu'un ASMR III, malgré la qualité de l'étude et la survie globale augmentée. Pourquoi ? À cause de l'hétérogénéité des groupes ? De l'augmentation faible de survie globale ?

M. le D^r LENGLINÉ.- Pour moi, le besoin médical dans une LAM est d'être guéri et non pas de vivre trois mois plus longtemps. Quand cette maladie est présente, elle génère des besoins et des consommations de soins très importants. Je pense que c'est un progrès modeste d'avoir 3,5 mois de survie globale en plus, sans être certain que cela guérisse plus de patients.

M. LE PRÉSIDENT.- As-tu des exemples de prise en charge chez des patients en rechute ou réfractaire qui apportent des guérisons dans ces cas graves ?

M. le D^r LENGLINÉ.- Nous le voyons. Nous guérissons 15 % des gens.

M. LE PRÉSIDENT.- Tu as des exemples où il y a plus de guérison ?

M. le D^r LENGLINÉ.- Non, parce que le bras standard of care a été bien conduit. Ce sont des chimiothérapies utilisées classiquement en rechute. Les patients (je pense) qui devaient être greffés l'ont été.

Je le dis. C'est personnel. C'est ma façon de voir le besoin médical de cette maladie. Il y a un gain de survie globale, mais je ne sais pas si nous avons mis des ASMR III, dans ce contexte, pour d'autres médicaments.

M^{me} le D^r DEGOS.- Les ITK réduisent la prolifération. C'est un des buts du traitement, mais on ne guérit pas un malade en réduisant la prolifération.

M. le D^r LENGLINÉ.- Sur les hypothèses physiopathologiques, c'est difficile de discuter. La midostaurine associée à la chimiothérapie en première ligne semble guérir plus de patients que la chimiothérapie seule. Peut-être que ce médicament donné en association à la chimiothérapie en première ligne donnera plus de guérison.

M^{me} le D^r DEGOS.- Il y aura un autre médicament sur un autre mécanisme.

M. le D^r LENGLINÉ.- Peut-être que ce seront les associations qui seront plus pertinentes.

M. le D^r BLONDON.- Dans le document préparatoire, on signale 7 amendements au protocole. Est-ce que cela limite l'interprétation de l'étude ?

M. le D^r LENGLINÉ.- Je n'ai pas regardé en détail les amendements qui avaient été faits. Peut-être que [REDACTED] aura plus d'informations sur ces points.

[REDACTED], pour la HAS.- Dans le document préparatoire, les principales modifications au protocole qui ont fait l'objet d'amendement sont décrites, mais ne semblent pas remettre en cause la validité de l'étude. Il y avait des modifications sur la définition des patients, je n'ai pas la réponse à la question.

M. LE PRÉSIDENT.- Serge, tu voulais reprendre la parole.

M. le D^r KOUZAN.- J'avais une ou deux questions pour Étienne. Comment le médicament se positionne par rapport au quizartinib ou d'autres inhibiteurs de FLT3 ? Et des gens avaient déjà été traités par inhibiteurs de FLT3. Est-ce que ce sous-groupe réagit moins bien ? Est-ce qu'il y a des phénomènes de résistance comme dans d'autres traitements ciblés ?

M. le D^r LENGLINÉ.- Concernant le quizartinib, il y a un autre inhibiteur de FLT3. Il n'a pas eu l'AMM. Il n'a eu un refus de l'EMA. Il n'y a pas de positionnement du quizartinib (en tout cas chez les patients en rechute).

Dans cette étude, il y a à peu près 13 % des patients qui avaient de la midostaurine en première intention. Cela a été fait en 2015. Ce serait peut-être plus important si c'était réalisé aujourd'hui. Nous n'avons pas tellement d'information sur des recherches de mutation de résistance. Ce n'est pas que nous n'avons pas d'information, mais ce n'est pas le standard de rechercher les mutations de résistance notamment de la poche ATP. Ces médicaments se mettent au même endroit. Comme ce sont des inhibiteurs qui ne sont pas des inhibiteurs aussi

puissants que pourraient l'être d'autres inhibiteurs, il est possible que ce ne soit pas des mécanismes de résistance, mais plutôt d'autres mécanismes cellulaires.

Cela ne répond que partiellement à la question, mais cette information n'est pas connue.

M. LE PRÉSIDENT.- Nous pouvons passer au vote maintenant que nous avons fait le tour du problème.

Dans un premier temps, SMR suffisant ou insuffisant. Je ne sais pas qui appelle les votes

M^{me} GATTULLI pour la HAS.- C'est moi.

(Il est procédé au vote par appel nominal.)

Résultat du vote :

SMR suffisant : 21 voix

(Il est procédé au vote par appel nominal.)

ISP : 21 voix

SMR important : 20 voix

SMR modéré : 1 voix

SMR important

ASMR IV : 21 voix

M. LE PRÉSIDENT.- Merci.

Nous pouvons passer au dossier suivant.

M^{me} GRANDE pour la HAS.- Pour le libellé d'ASMR, c'est une ASMR IV dans la stratégie. C'est important de le dire.

M. LE PRÉSIDENT.- Merci pour ce rappel.