



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mardi 22 juillet 2020

Seul l'avis de la CT fait foi - Occurrences 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. TRECONDI – Inscription (Audition)

Les représentants du laboratoire Medac rejoignent la visioconférence.

M^{me} DEGOS, Présidente.- Bonjour. Je suis Vice-présidente de la Commission de la Transparence. Nous vous remercions de venir nous présenter votre dossier concernant le médicament TRECONDI.

■ va rapidement présenter le dossier.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Avant de commencer, je voulais simplement manifester ma surprise quant à votre venue, aujourd'hui, en audition, dans la mesure où vous avez deux possibilités pour faire valoir la phase contradictoire : des observations écrites ou venir en audition pour apporter un éclairage nouveau sur des données qui auraient pu être mal prises en compte sur la CT. Vous allez nous détailler vos revendications, mais j'ai cru comprendre qu'elles portaient sur de la formulation et du *wording*, toujours traitées par des observations écrites. Je me permets de manifester ma surprise en préambule.

Je passe la parole à ■.

M^{me} BROTONS, pour la HAS.- Vous avez examiné TRECONDI – tréosulfan – le 10 juin 2020 pour une inscription en association avec la fludarabine. Il était indiqué dans le « *traitement de conditionnement préalable à une greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques (CSH) chez les patients adultes atteints de pathologies malignes et non malignes et chez les patients pédiatriques atteints de pathologies malignes, âgés de plus de 1 mois* ».

Sur la base des données disponibles, vous avez estimé qu'il avait un SMR important chez les patients adultes et chez les enfants et adolescents atteints d'une pathologie maligne, uniquement, et un SMR insuffisant chez les patients adultes atteints d'une pathologie non maligne.

Chez l'adulte atteint d'une pathologie maligne, vous avez considéré que TRECONDI n'apportait pas d'ASMR par rapport au busulfan en association à la fludarabine, compte tenu :

- De la démonstration de la non-infériorité du tréosulfan par rapport au busulfan en association à la fludarabine sans démonstration de supériorité sur le taux de survie sans événement à 2 ans – le critère de jugement principal – et bien que l'étude soit associée à plusieurs limites méthodologiques qui avaient été soulevées ;
- De l'absence de données robustes permettant de conclure à une amélioration de la survie globale, de la qualité de vie ou à une meilleure tolérance de l'association tréosulfan-fludarabine par rapport à l'association busulfan-fludarabine.

Chez l'enfant, vous avez estimé que TRECONDI n'apportait pas d'ASMR dans la stratégie thérapeutique, compte tenu :

- De l'absence de données comparatives et robustes sur l'amélioration de la survie globale et de données sur la qualité de vie ;
- De l'absence de données de comparaison du tréosulfan aux protocoles de conditionnements actuellement disponibles en pédiatrie.

Vous avez estimé que TRECONDI n'était pas susceptible d'avoir un Intérêt de Santé Publique au regard de l'étude de non-infériorité et des résultats exploratoires de morbi-mortalité.

En termes de place dans la stratégie, vous avez considéré que TRECONDI, en association avec à la fludarabine, constituait une nouvelle option thérapeutique comme protocole de conditionnement à intensité réduite préalable à une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques.

TRECONDI n'a pas de place chez les patients adultes atteints d'une pathologie non maligne, faute de données.

M^{me} DEGOS, Présidente.- Vous avez la parole pour 15 minutes.

M. GARD (Medac).- Merci beaucoup. Bonjour à tous et merci de nous permettre d'apporter un éclairage complémentaire sur les données analysées initialement dans le dossier.

Je suis Philippe Gard, Directeur médical de Medac France. J'aurais le plaisir d'introduire cette présentation et de la conclure.

En fait, nous avons choisi d'inviter le professeur Rubio à nous accompagner dans cette présentation pour apporter toute la dimension clinique aux données que nous allons détailler. Dans les bureaux de Medac, je suis accompagné de Pascale Mermet qui a rédigé ce dossier et qui sera à votre disposition également pour répondre à vos questions.

Je vais vous présenter nos revendications et le Professeur Rubio reviendra sur le positionnement dans la stratégie thérapeutique, le besoin médical et sur un certain nombre de données cliniques sur lesquelles nous voulions entrer plus en détail. Nous concluons sur les demandes de la reformulation, de la place du médicament dans la stratégie thérapeutique et donc de l'ASMR.

Clairément, nous ne revendiquons pas de modification de l'ASMR, mais nous souhaitons présenter à nouveau des données qui nous paraissent extrêmement importantes et un positionnement qui l'est tout autant, mais qui a priori n'a pas été discuté initialement dans la Commission. C'est la raison pour laquelle il nous semblait qu'une audition était un moyen plus adapté qu'un simple envoi de propositions de modifications par écrit.

C'est vraiment pour cette raison que nous avons souhaité faire cette présentation aujourd'hui autour de 2 axes principaux :

- Le positionnement dans la stratégie thérapeutique en tant que conditionnement à toxicité réduite, RTC en anglais, puisque nous allons naviguer dans les acronymes : MAC pour *Myeloablative Conditioning* et RIC pour *Reduced intensity conditioning*. Ce positionnement de RTC a vraiment des portées cliniques importantes. Je laisserais le Professeur Rubio vous présenter cette approche-là.
- Le deuxième élément est l'intégration d'un certain nombre de données cliniques, notamment les données cliniques à 36 mois, clairement aussi basées autour de critères secondaires. Nous avons un suivi assez long, avec un certain nombre de données qui se positivent à cette distance à 36 mois. Nous souhaitons faire intégrer ces données pour vraiment présenter ce qu'est le tréosulfan, a priori, clairement, une nouvelle option thérapeutique pour les cliniciens et les patients français. Nous souhaitons vraiment que ces données soient intégrées dans l'avis, puisque l'avis de la Commission de la Transparence est un document extrêmement important.

Pour bien clarifier la situation, le tréosulfan est un médicament utilisé dans la greffe de cellules souches hématopoïétiques dans tous les pays d'Europe, à l'exception de la France. C'est la raison pour laquelle, Medac a décidé il y a quelques années, d'homogénéiser les usages en demandant une AMM au niveau européen, sur la base de 2 études principales : une étude de phase 3 chez l'adulte ayant comme objectif la démonstration de non-infériorité, et une étude pédiatrique de phase 2, pour la partie pédiatrique.

Déjà, dans l'introduction du concept – et je laisserai la parole très rapidement au Professeur Rubio –, dans ces deux études cliniques, chez l'adulte, nous avons clairement des patients inéligibles en critères d'inclusion au conditionnement myéloablatif standard, le MAC ; en revanche, chez les enfants, certains patients sont à la fois éligibles et non éligibles.

Nous considérons, ainsi que les cliniciens, que le tréosulfan, associé à la fludarabine, constitue un conditionnement de greffe qui n'est pas un RIC à proprement parler, mais un RTC. Pour entrer dans ces détails-là, je passe la parole à Marie-Thérèse Rubio.

M^{me} le Pr RUBIO, pour Medac. - Bonjour à tous.

Un conditionnement de greffe de cellules souches hématopoïétiques est indispensable, puisqu'il permet de préparer le patient à accepter la greffe ; il doit être forcément immunosuppresseur pour que cette greffe ne soit pas rejetée par l'immunité du receveur. D'autre part, ce conditionnement devrait également avoir, si possible, une activité antitumorale pour contrôler la maladie le temps que la greffe soit efficace.

Il existe différents types de conditionnement, comme cela a déjà été évoqué, d'intensité variable : les MAC myéloablatifs d'intensité maximale ; les RIC, les conditionnements à intensité réduite, moins intenses ; les NMA, les non-myéloablatif, qui n'existent quasiment plus et sont

essentiellement immunosuppresseurs, mais pas suffisants pour contrôler la maladie, donc ils sont très peu utilisés.

Aujourd'hui, le choix se fait entre MAC et RIC, mais plus l'intensité du conditionnement augmente, plus la toxicité de la greffe est importante et plus la mortalité liée à la greffe par infections, toxicité d'organes ou réaction du greffon contre l'hôte – une complication potentiellement mortelle de la greffe – augmente.

En pratique, seuls les patients en bon état général et jeunes peuvent recevoir un MAC alors que les patients plus âgés – la question se pose à partir de 45 ans – et surtout, ceux ayant des comorbidités ne peuvent, aujourd'hui, recevoir qu'un RIC.

Dans ce contexte, depuis quelques années, sont apparus les conditionnements à toxicité réduits, les RTC. Ils ont la myéloablation et l'efficacité antitumorale attendues d'un MAC, mais avec des combinaisons de chimiothérapie moins toxiques et une toxicité réduite. Ce sont donc vers ces conditionnements que nous essayons d'amener les patients adultes le plus souvent possible.

Les deux études menées par Medac se positionnent, soit sur les MAC chez les enfants, soit sur les RIC pour l'étude dont nous allons parler, mais nous allons essayer de montrer que le bras tréosulfan est plus qu'un RIC et doit être considéré comme un RTC.

Aujourd'hui, le conditionnement optimal n'existe pas. Chez l'enfant, les MAC sont relativement satisfaisants, mais comme vous venez de le voir, peu ou quasiment pas applicable chez l'adulte. Chez les patients adultes inéligibles à un MAC, il n'existe aucun consensus. Actuellement, en France, nous utilisons, en absence de données comparatives – aucune étude randomisée n'avait été faite jusqu'à celle-là – de façon empirique et pour des questions d'habitude, la combinaison fludarabine-busulfan.

Une étude, pas tout à fait terminée en France, chez l'adulte de plus de 55 ans, compare 3 doses différentes de busulfan pour essayer de trouver la meilleure chez ces patients-là : fludarabine-busulfan 2 jours ; fludarabine-busulfan 3 jours ; fludarabine-busulfan 4 jours. Il s'agit de l'étude AAA. Le bras « 4 jours » a été arrêté prématurément pour excès de toxicité donc nous savons déjà que busulfan 4 jours chez l'adulte de plus de 50 ans ne passe pas, il est trop toxique. Nous attendons les résultats de la comparaison fludarabine-busulfan 2 jours à fludarabine-busulfan 3 jours, mais nous savons déjà, sur de nombreuses études rétrospectives, que fludarabine-busulfan 2 jours n'est pas satisfaisant parce que le taux de rechutes est très important chez ces patients, et n'améliore pas la survie de ces patients aujourd'hui. Le maximum de survie de ces patients recevant fludarabine-busulfan à 3 et 5 ans est plutôt de l'ordre de 40 % à 50 %.

En Europe, le tréosulfan est largement plus utilisé que le busulfan. L'alkylant est préférentiel dans la plupart des centres de greffe européens.

Sur ces données, l'insatisfaction réelle des cliniciens vis-à-vis de fludarabine-busulfan 2 jours, d'autre part sur les résultats de l'étude dont nous allons parler, le Conseil scientifique de la SFGM-

TC vient de déposer un PHRC pour valider l'intérêt de fludarabine-tréosulfan chez les patients de plus de 55 ans traités pour une LAM/SMD. La lettre d'intention est acceptée, mais nous ne savons pas pour le moment si le PHRC sera réalisé. Cependant, nous avons un très grand espoir, car le Conseil scientifique considère que le tréosulfan pourrait permettre d'améliorer les résultats de la greffe chez ces patients.

L'étude dont nous allons parler maintenant est la seule étude randomisée dans ce contexte de conditionnement « atténué », chez les sujets de plus de 55 ans, allogreffés. Il s'agit d'une étude de non-infériorité, de phase 3, randomisée fludarabine-busulfan 2 jours *versus* fludarabine-tréosulfan 3 jours. Les résultats que nous allons voir ensemble sont ceux de l'analyse intermédiaire auprès de 460 patients inclus avec un suivi médian de 1,3 an. Elle est devenue l'analyse finale puisque les résultats avaient d'ores et déjà montré la non-infériorité.

L'étude s'est poursuivie le temps d'avoir toutes ces analyses et nous avons maintenant des données sur 570 patients, avec un suivi médian beaucoup plus long qui commence à être satisfaisant de 2,5 ans post-greffe, avec des données à 24 mois et à 36 mois que nous allons voir ensemble.

M^{me} DEGOS, Présidente. - Je me permets de vous signaler qu'il vous reste deux minutes.

M^{me} le Pr RUBIO, pour Medac. - Voici les résultats de ces analyses de l'analyse finale et l'analyse complémentaire à 36 mois.

Sur le critère d'événements EFS, le critère principal, les HR étaient tous significativement en faveur du bras tréosulfan sur la population en perprotocole ou sur la population globale incluse dans le protocole. Ces résultats sont objectivés par des courbes de survie en Kaplan-Meier en faveur du bras tréosulfan, significativement meilleurs à 24 mois et 36 mois que ceux du bras busulfan. Le bras busulfan est vraiment le reflet de la réalité : la survie des patients recevant fludarabine-busulfan 2 jours, ne dépasse pas 50 % chez les patients actuellement greffés.

Enfin, sur les critères secondaires de survie globale, de mortalité non liée à la rechute, de mortalité liée à la greffe et le fameux critère le plus important pris en compte dans la greffe, la survie sans rechute et sans GVH sévère, à 36 mois, en tout cas, le HR est en faveur du bras tréosulfan.

Par conséquent, le tréosulfan semble améliorer la tolérance de la greffe et la survie chez ces patients, sans pour autant augmenter la rechute. Ceci est intéressant dans la mesure où habituellement, lorsqu'on diminue la toxicité de la greffe, on augmente la rechute. Cela n'est pas le cas ici, ce qui rend cette molécule particulièrement intéressante pour les cliniciens.

M^{me} DEGOS, Présidente. - Votre temps de parole est dépassé.

M. GARD (Medac). - Tout à fait, nous arrivons à notre conclusion. Les deux dernières diapositives mettent en évidence les modifications que nous vous soumettons. Premièrement, sur la place dans la stratégie thérapeutique puisque nous souhaitons voir apparaître le concept de

myéloablation à toxicité réduite. Deuxièmement, au niveau de l'ASMR, avec l'objectivation du besoin médical et un certain nombre de phrases décrites sur cette diapositive et envoyées dans le tableau de codification.

Voilà les éléments que nous souhaitions porter à votre connaissance aujourd'hui.

M^{me} DEGOS, Présidente.- Merci. Avez-vous des questions ou des commentaires ?

M. le D^r LENGLINÉ.- Merci de votre présentation.

Je comprends essentiellement de votre demande que c'est une question de nomenclature, sur les définitions entre conditionnement non myéloablatif, conditionnement myéloablatif, conditionnement à toxicité réduite. Il me semble que ces conditionnements n'ont pas de définitions très précises et sont plutôt liés à des consensus d'experts. Les gens sont assez d'accord pour définir un conditionnement myéloablatif qui détruit la moelle et qui donne 100 % donneur.

Si tout le monde est d'accord pour définir un conditionnement non myéloablatif, le RIC, pour moi était tout ce qu'il y avait entre les deux. L'apparition d'un nouveau groupe de conditionnement à toxicité réduite, je trouve que c'est plutôt basé sur un consensus d'experts que sur des définitions très précises et je ne suis pas sûr que ce soit vraiment le rôle de la Commission de la Transparence d'endosser ces nouvelles définitions de phrases ou de la façon dont doit être considéré le conditionnement. Nous analysons le dossier tel qu'il a été déposé.

Cette étude, en effet, était comparative, et c'est vraiment super que cela ait pu être fait dans le cadre de conditionnements de greffe parce que c'est rare, néanmoins, c'est une étude de non-infériorité. Les critères de jugement secondaires n'ont qu'un caractère exploratoire et n'ont pas pris en compte la consommation du risque alpha donc c'est difficile à prendre en compte.

En effet, nous comprenons qu'il n'y a pas de consensus sur le meilleur conditionnement, avec cette balance entre le risque de toxicité liée à la greffe et le risque de ne pas être suffisamment antitumoral pour avoir plus de rechutes. Si c'était vraiment une question, n'aurait-il pas mieux valu faire un essai avec un bras comparateur laissé au choix de l'investigateur ? Ne pas forcément exclure de patients et comparer avec des patients qui auraient pu recevoir un autre conditionnement, par exemple un MAC.

Personnellement, je pense que ce n'est pas notre rôle de définir ce que doit être un conditionnement à toxicité réduite ; nous devons juste analyser le dossier.

M^{me} DEGOS, Présidente.- C'est plutôt le rôle des Sociétés savantes.

Est-ce que Julien Péron veut faire un commentaire ?

M. le D^r PÉRON.- Non. J'avoue que j'ai vraiment la même impression qu'Étienne. Je me mets derrière lui, mais je n'ai pas de commentaires additionnels.

M^{me} DEGOS, Présidente.- Avez-vous d'autres questions ou commentaires sur ce dossier ?

Aucune demande d'intervention

Nous vous remercions et nous allons discuter entre nous du problème. Merci beaucoup.

Les représentants du laboratoire Medac quittent la visioconférence.

M^{me} DEGOS, Présidente.- J'ai été déconnecté au début donc je n'ai pas entendu votre intervention, Mathilde, mais je pense que vous leur avez fait part de votre réprobation sur la façon dont ils avaient cherché à venir présenter leurs données.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Oui, je leur en ai fait part parce que nous sommes tous dans une démarche d'optimisation des temps CT pour garder un temps maximum pour des revendications d'importance, si je puis dire. Après, c'est leur droit de venir en audition, mais c'est bien la première fois que nous voyons une audition pour du *wording*, mais il y a un début à tout.

M. le P^r CLANET.- Cela signifie qu'ils veulent que nous changions la place dans la stratégie et que nous le mettions en avant, même avec un ASMR V ?

M. le D^r LENGLINÉ.- Je pense que la question tourne essentiellement autour de cela, c'est-à-dire d'essayer de créer « artificiellement » une place dans la stratégie avec cette espèce de nouvelle définition du conditionnement à toxicité réduite, mais cette définition n'est pas basée sur des données scientifiques. C'est un consensus d'experts qui a créé cette définition de conditionnement à toxicité réduite.

Pour moi, ce n'est pas à nous d'entrer là dedans. Clairement, c'est un consensus d'experts de greffe de moelle.

M^{me} DEGOS, Présidente.- Ils ont des Sociétés qui sont là pour cela.

M. le D^r LENGLINÉ.- Ce n'est pas à nous de définir ex nihilo la place de la stratégie thérapeutique de ce médicament. Ils ont fait une étude de non-infériorité *versus* un conditionnement habituellement utilisé dans une population bien définie et correspondant à la population atteinte de greffe de moelle. Elle apporte des conclusions, elle démontre, avec des limites méthodologiques, la non-infériorité. Pour moi, nous ne devons pas aller plus loin.

M. le D^r PÉRON.- Pour enfoncer le clou, la formulation qu'ils proposent paraît incohérente avec l'ASMR V : « *Compte tenu du bénéfice cliniquement pertinent attendu [...] comparé au busulfan sur la morbi-mortalité en particulier pouvant permettre de diminuer la mortalité [...]* », et après on dit ASMR V. Formulé comme cela, cela ne me paraît pas cohérent.

M^{me} DEGOS, Présidente.- Je rappelle les limites méthodologiques majeures que Sylvie Chevret avait trouvées à l'analyse du dossier lorsque nous l'avions vu la première fois. À mon avis, tout cela justifiait pleinement le SMR insuffisant que nous avons donné au cours de notre premier examen.

M^{me} BROTONS, pour la HAS.- Dans les observations écrites que le laboratoire n'a pas présentées, il revendique un ISP qu'il a qualifié de faible, mais vous n'en aviez pas donné compte tenu de l'étude de non-infériorité et de la morbi-mortalité qui était complètement exploratoire. Au Bureau, il a été proposé de maintenir l'absence d'ISP.

M^{me} DEGOS, Présidente.- Nous passons au vote.

Nous avons voté :

- Un SMR important, une ASMR V et une absence d'ISP chez les patients adultes et les patients pédiatriques atteints de pathologies malignes ;
- Un SMR insuffisant dans les pathologies non malignes.

Pouvons-nous voter le maintien de cet avis ou voulez-vous changer de vote ?

M. le D^r PÉRON.- Ils ne revendiquent pas de modification là-dessus.

M^{me} BROTONS, pour la HAS.- Ils veulent modifier la place de RIC à RTC et demandent une modification du libellé de l'ASMR comme ils l'ont présentée.

M^{me} DEGOS, Présidente.- Nous ne pouvons pas changer le libellé de l'ASMR.

M. le P^r CLANET.- Cela fait partie des observations et à mon avis, il va falloir le voter. Ou bien nous maintenons ce qui a été écrit, ou bien éventuellement, nous changeons le contenu de ce qui a été écrit.

Je ne vois pas, avec les commentaires qu'il y a eu aujourd'hui, les raisons pour lesquelles nous changerions la façon dont le phrasé a été mis en place.

M^{me} DEGOS, Présidente.- Nous pouvons voter le maintien de l'avis précédent.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Le maintien du libellé de l'avis précédent.

Nous mettons au vote ce maintien de l'avis précédent.

Il est procédé au vote par appel nominal

Pour le maintien du libellé : 18 voix

M^{me} DEGOS, Présidente.- Nous pouvons l'adopter sur table.

M^{me} BROTONS, pour la HAS.- Oui puisque nous ne le modifions pas.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Tout à fait.