



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 24 mars 2021

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. ROACTEMRA – Réévaluation suite à résultats d'étude post-inscription

Élisabeth Gattulli, pour la HAS.- Pour ce dossier, il n'y a pas de dépôt.

Le Chef de Projet, pour la HAS.- Je vais faire très rapide, puisque le dossier est déjà connu. C'est une réévaluation de ROACTEMRA, tocilizumab, à la demande de la commission dans l'indication suivante, le traitement du syndrome de relargage des cytokines sévère ou menaçant le pronostic vital induit par les traitements par lymphocytes T à récepteur antigénique chimérique, CAR-T, chez l'adulte et chez l'enfant âgé de 2 ans et plus. Cette réévaluation s'inscrit dans la continuité après la réévaluation de YESCARTA et KYMRIAH, plus tôt au mois de mars.

Pour rappel, la première évaluation de ROACTEMRA dans cette indication reposait principalement sur des analyses rétrospectives des données qui provenaient des essais cliniques de KYMRIAH et YESCARTA, puisqu'il n'y a pas eu de plan de développement clinique dédié dans cette indication.

Dans les différentes analyses rétrospectives, ils avaient estimé les pourcentages de réponse au tocilizumab, qui étaient assez élevés, mais la commission avait souligné que finalement, ces critères de réponse n'étaient pas fondés sur un consensus scientifique puisqu'ils définissaient les répondeurs comme ceux qui avaient un syndrome de relargage des cytokines résolu à 14 jours.

Compte tenu des nombreuses limites sur le dossier, la commission avait demandé des données supplémentaires, notamment parce que la quantification précise de l'effet clinique n'était pas connue, le schéma optimal de l'utilisation de ROACTEMRA dans cette indication était également incertain. La tolérance en cas d'administrations multiples sur de courtes durées posait également des questions. La commission avait donc demandé des données supplémentaires en précisant vouloir réévaluer ce médicament.

Suite à cette demande, le laboratoire a déposé un dossier de réévaluation, qui repose essentiellement sur les données du registre DESCAR-T, qui a été mis en place suite à la demande de la commission, et qui est commun avec les médicaments à base de CAR-T cells que vous avez déjà vus plus tôt ce mois-ci, ainsi qu'une publication qui résume des données de tolérance d'une étude observationnelle américaine. Je ne détaillerai pas plus cette étude. Vous avez le détail dans le document préparatoire.

Sur la base de ces données, le laboratoire sollicite le maintien du SMR important avec un intérêt de santé publique, qui n'était pas attribué à ce médicament initialement, et le passage d'une ASMR V à une ASMR IV.

Très brièvement, le registre DESCAR-T a été déposé avec une extraction des données au 6 janvier 2021. À cette date, tous les centres qui traitent les CAR-T n'étaient pas activés. Il y a donc une représentativité qui n'est pas complètement assurée et surtout, un monitoring des données qui n'est pas encore mis en place, ce qui met un doute sur la qualité et l'exhaustivité des données qui vous sont rapportées.

À cette date, sur les 250 patients qui avaient eu un syndrome de relargage des cytokines, qui était plutôt de grade 1 ou 2 donc peu sévère, qui ne correspond pas à l'AMM du tocilizumab, 222 avaient reçu un traitement par tocilizumab, soit en association aux corticoïdes pour la moitié d'entre eux, soit seul pour 42 %, et pour quelques patients en association avec d'autres inhibiteurs d'interleukine.

Grosso modo, il a été considéré que le syndrome de relargage des cytokines était résolu pour la large majorité des patients, pour un peu plus de 94 % des cas, dans les 14 jours qui suivaient l'administration du CAR-T. Certains patients ont été admis en soins intensifs, une proportion un peu plus importante chez ceux qui ont été traités par tocilizumab et corticostéroïdes.

La dernière information est que certains patients, à peu près 11 %, ont reçu le tocilizumab plutôt dans une visée préventive que curative, ce qui à nouveau ne correspond pas à l'AMM de ce médicament. Voilà pour les données déposées dans le dossier. Je laisse la parole à Étienne pour compléter.

Étienne Lengline, membre de la CT.- Je vais essayer de ne pas passer trop de temps. En gros, le syndrome de relargage des cytokines est une complication qui a été observée après l'injection des CAR-T cells dans au moins les deux contextes de CAR-T cells commerciaux, c'est-à-dire YESCARTA dans le lymphome et KYMRIAHA dans les LAL pédiatriques et dans les lymphomes adultes B diffus à grandes cellules.

Cela a une définition pour laquelle nous n'avons pas de critère diagnostic autre que clinique. C'est une définition assez subjective. En gros, c'est de la fièvre, un syndrome inflammatoire, et assez rapidement, pour les cas graves, des défaillances vitales, respiratoires et hémodynamiques.

Il y a une gravité extrêmement hétérogène. Il est impossible cliniquement de faire la différence initialement avec un choc septique. C'est une population qui est souvent neutropénique. Nous sommes très embêtés parce que nous ne connaissons pas l'histoire naturelle de cette maladie induite par les traitements, parce que la première patiente qui a eu un CAR-T cells et qui avait un CRS très grave a reçu du tocilizumab. Depuis, quasiment tous les patients qui ont eu un syndrome de relargage des cytokines grave dans le monde ont reçu du tocilizumab.

Dans la plupart des cas, il s'agissait du tocilizumab plus ou moins d'autres traitements, notamment des corticoïdes, qui n'ont pas été utilisés initialement en première intention par crainte de la toxicité sur les lymphocytes. Il n'y a eu aucun développement clinique réalisé du tocilizumab en dehors des essais CAR-T, donc l'AMM a été obtenue et octroyée grâce aux patients inclus dans les essais CAR-T qui avaient reçu du tocilizumab, mais il n'était pas spécialement prévu de critère de jugement sur l'efficacité, de groupe contrôle, etc.

Néanmoins, l'évolution est le plus souvent favorable, y compris chez des patients qui ont des défaillances vitales graves, et il a été jugé que c'était un médicament qui était important, et cela figure notamment dans l'AMM des CAR-T cells. C'est-à-dire que l'on n'a pas le droit d'injecter de CAR-T cells si on n'a pas du tocilizumab dans son placard. C'est un des critères de sélection des centres, etc.

Nous sommes donc bien en difficulté. Bien évidemment, le registre DESCAR-T ne répond pas plus à la question, puisque cela reste un registre. Nous voyons juste qu'il est utilisé plutôt hors AMM, pour des syndromes de relargage des cytokines moins graves qu'initialement dans l'AMM.

Voilà tout ce que l'on peut en dire. Le critère d'évaluation est de n'avoir plus de signe clinique à 14 jours. Bien évidemment, on n'attend pas 14 jours avant de faire une autre ligne de traitement et d'intervenir quand le patient est en réanimation, qu'il est hypoxémique et sous catécholamine. Il y a d'autres lignes de traitement, qui ont des niveaux de preuve d'efficacité tout aussi faibles. Nous sommes dans la même difficulté que lors de l'évaluation initiale. Il est assez difficile de ne pas en faire maintenant que l'évolution est souvent favorable et que c'est fait de façon quasiment systématique.

Je pense qu'il pourrait être intéressant de faire des essais randomisés contre d'autres thérapeutiques, les corticoïdes ou d'autres médicaments. Contre placebo, je pense que ces essais risqueraient de ne pas tellement inclure. Voilà. En tout cas, sur le dossier lui-même, il n'y a pas grand-chose à dire.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Si je comprends bien, c'est une utilisation largement hors AMM et un registre inexistant après 1 an.

Étienne Lengline, membre de la CT.- Il n'est pas inexistant.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Il existe mais il n'y a rien dedans.

Étienne Lengline, membre de la CT.- Si, il rapporte l'utilisation du tocilizumab chez les patients qui ont eu des CRS. Il y a 222 CRS rapportés avec la façon dont c'est utilisé, les administrations concomitantes, le nombre de jours de traitement, l'efficacité selon les critères qui avaient été préétablis. Le problème, c'est que ces données observationnelles n'apportent pas plus que ce que nous avons dans les données observationnelles de l'essai. Ce que nous aimerions savoir, c'est ce qu'il se passerait et si tout le monde serait mort si l'on n'en avait pas.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Sylvie Chevret ?

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Je voulais juste faire un commentaire sur le registre DESCAR-T, puisque je suis responsable au niveau de Saint-Louis de la transmission des données des CAR-T qui sont faits dans l'hôpital dans ce registre. D'abord, le mot registre me semble un peu excessif dans la mesure où tous les gens qui font des CAR-T en France ne participent pas à cette saisie. Le BMT réclame aussi maintenant une saisie des données CAR dans leur base, et je crois que selon les endroits, les centres jouent avec le LYSARC, qui s'occupe de DESCAR-T, plutôt qu'avec le BMT.

En ce qui concerne Saint-Louis, les données en janvier n'étaient absolument pas exhaustives, et comme au départ c'était pour faire un suivi en vie réelle des CAR-T par rapport à ce que nous avons vu tout à l'heure sur le paiement à la performance, les données demandées par le ministère étant beaucoup plus réduites que celles du LYSARC, je dois avouer que même sur Saint-Louis nous ne nous sommes pas précipités pour entrer de manière exhaustive tout ce qu'ils nous ont demandé. En fait, il n'y a jamais eu de monitoring de ces données, ni de près

ni de loin, et on ne nous a rien dit sur le fait que ce serait prévu un jour. C'est tout ce que je voulais ajouter sur la qualité des données, que je ne trouve pas terrible.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Jean-Christophe Mercier.

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- Ma seule remarque est qu'il y a une pathologie actuellement en cours qui s'appelle le Covid, dans laquelle quatre essais randomisés ont été publiés, dont les résultats sont très contradictoires. La question que je veux poser à Étienne est la suivante. Est-ce que tocilizumab, qui vise IL-6, n'est pas une façon un peu simpliste de résumer l'orage cytokinique, où il y a probablement plein de cytokines qui sont larguées ? Quelque part, on en a ciblé une d'entre elles, mais peut-être pas toutes celles qui étaient importantes et intéressantes. Est-ce que ceci ne pourrait pas expliquer les variations de résultats ? En tout cas, pour le Covid sévère, c'est une des questions posées.

Étienne Lengline, membre de la CT.- Pour le coup, ce n'est vraiment pas la même maladie.

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- Non. C'est pour cela que je posais la question.

Étienne Lengline, membre de la CT.- Quand on fait des dosages de cytokines lors des CRS, on a des dosages d'interleukines 6 massifs. On a parfois plus de 1 000 fois ou 10 000 fois ce que l'on voit dans d'autres contextes. On pense que l'IL-6 joue quand même un rôle, mais nous n'avons pas la réponse quant à savoir quelle cytokine il est plus logique de bloquer.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Hugues ?

Hugues Blondon, membre de la CT.- J'ai vu dans le document préparatoire un élément dont vous n'avez pas parlé, sur lequel j'aimerais l'avis de notre chef de projet et d'Étienne. C'est le fait qu'apparemment, une étude aux États-Unis a émis un signal sur une augmentation des décès d'ordre cardiovasculaire avec le tocilizumab.

Le Chef de Projet, pour la HAS.- Vous voulez dire l'étude qui est rapportée dans le dossier ?

Hugues Blondon, membre de la CT.- Oui.

Le Chef de Projet, pour la HAS.- J'en ai très peu parlé parce que c'est une étude d'un niveau de preuve assez faible. La représentativité est plus que questionnable. Dans cette étude, ils ont étudié la toxicité cardiovasculaire liée aux CAR-T cells, et parmi les nombreux critères secondaires, il y avait l'impact de l'utilisation de tocilizumab sur ces événements cardiovasculaires. Ils suggèrent donc qu'une administration précoce du tocilizumab pourrait réduire les événements cardiovasculaires, mais cela reste très exploratoire.

Hugues Blondon, membre de la CT.- Cela réduit-il ou augmente-t-il la toxicité cardiovasculaire ? J'avais compris que cela avait augmenté.

Le Chef de Projet, pour la HAS.- Non, le tocilizumab réduirait la toxicité cardiovasculaire associée aux CAR-T cells s'il est utilisé de façon assez précoce.

Hugues Blondon, membre de la CT.- Alors au temps pour moi.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Jean-Christophe Lega a un court commentaire sur les registres.

Jean-Christophe Lega, membre de la CT.- Quand on a des études non contrôlées, monobras, observationnelles, et qui d'ailleurs ne sont pas des registres et a fortiori quand elles ne sont pas monitorées, c'est sûr qu'on n'en tire rien du tout. C'est peut-être aussi quelque chose à garder en tête dans les demandes de données complémentaires.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Serge Kouzan a une remarque.

Serge Kouzan, membre de la CT.- Oui, c'est une remarque générique. Depuis que je suis membre, je n'ai jamais vu d'étude post-inscription de ce genre donner autre chose comme résultat que « finalement on ne peut rien conclure ». Je me pose la question de l'indication de ces demandes que l'on formule un peu pour botter en touche à un moment donné.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Ce sera à discuter sur la doctrine.

Aymeric Binard, membre de la CT.- Ce n'est pas vrai, il y a des études post-inscription qui avaient modifié notre évaluation.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Raphaël Favory a une remarque.

Raphaël Favory, membre de la CT.- J'avais une remarque sur le tocilizumab pour le Covid, mais c'est un peu hors de ce champ. Il y a quand même un essai en cours de publication. Cela fait plus d'un mois qu'il est sur les archives, avec plus de 2 000 patients dans RECOVERY. A priori, il y a une baisse de mortalité significative sur un grand panel de patients.

Pour le CRS, effectivement cela ressemble beaucoup à un choc septique en réanimation, sauf que cela a été évoqué, les taux d'IL-6 sont extrêmement élevés. On ne les a pas toujours facilement. Cela dépend peut-être un peu des endroits et cela ne suffit pas à faire le diagnostic par ailleurs, parce que ce n'est pas spécifique. Dans le choc septique, les taux d'IL-6 sont en général moins élevés et le tableau est un peu moins brutal que dans le CRS, mais évidemment c'est un diagnostic très difficile à faire.

Chez nous, à Lille, les hématologues préfèrent ne pas faire de corticoïde, mais je pense que la littérature n'est pas assez claire sur la toxicité, sur le fait que cela annule l'effet thérapeutique éventuel des CAR-T cells.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- D'accord, merci. Il ne faut pas trop s'éloigner de ROXATREMRA CAR-T. Nous allons peut-être passer au vote. Vas-y, Étienne.

Étienne Lengline, membre de la CT.- Je serais plutôt favorable à ne pas modifier notre évaluation initiale ou à baisser le SMR. En tout cas, nous n'avons pas plus qu'avant. Après, je trouve que mettre un SMR insuffisant me paraît un peu compliqué. Cela va bloquer.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Oui, cela va bloquer tous les CAR-T. Qu'avait-il jusqu'à maintenant ?

Étienne Lengline, membre de la CT.- Il avait une ASMR V.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Alors nous la laissons.

Michel Clanet, le Vice-Président.- Nous n'avons rien pour la changer, je pense.

Le Chef de Projet, pour la HAS.- C'était SMR important, sans ISP et ASMR V.

François Gueyffier, membre de la CT.- C'est le SMR qu'il faudrait discuter.

Étienne Lengline, membre de la CT.- Nous pouvons mettre modéré et V.

Michel Clanet, le Vice-Président.- C'est vraiment se faire plaisir, en sachant que de toute façon c'est dans l'AMM.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Oui, et il ne faudrait pas pénaliser les CAR-T d'une manière ou d'une autre.

Aymeric Binard, membre de la CT.- Cela ne va pas les pénaliser, c'est remboursé, c'est disponible. C'est difficile de laisser important sans données. Il y a d'autres médicaments qui ont plus de données et pour lesquels nous ne mettons pas un SMR important.

Michel Clanet, le Vice-Président.- Nous avons déjà eu longuement cette réflexion. Je te rappelle que nous avons lourdement discuté avec les méthodologistes à ce moment-là, et que finalement nous avons dit que nous laissons comme cela. Je trouve qu'il n'y a pas beaucoup de raisons de changer. Les registres sont ce qu'ils sont. Je ne vois pas pourquoi nous changerions notre façon d'évaluer la première fois, ou alors nous aurions dû mettre d'emblée un SMR faible ou modéré.

Hugues Blondon, membre de la CT.- C'est donc maintien ou non-maintien ?

Michel Clanet, le Vice-Président.- Il me semble.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Nous allons faire comme cela, maintien ou non-maintien, et s'il n'y a pas de maintien nous voterons.

Aymeric Binard, membre de la CT.- Bernard avait un petit mot à dire.

Bernard Guillet, membre de la CT.- Je pense que le registre est très décevant, mais l'épidémie de Covid est vraiment venue le percuter de fouet, même s'il n'y a pas que cela pour justifier la mauvaise qualité du registre. Ne faut-il pas quand même lancer un message à la société savante et aux gens qui font des CAR-T, de vraiment recueillir les données qu'ils peuvent avoir sur l'intérêt du tocilizumab ? Je pense qu'aujourd'hui il ne faut pas changer notre vote de l'année dernière ou d'il y a deux ans, il faut renouveler, mais nous ne pourrions pas nous trimballer ce dossier pendant des années sans avoir de démonstration que c'est un médicament intéressant. C'est vraiment aux professionnels de donner la réponse.

Étienne Lengline, membre de la CT.- Nous serions heureux de voir des résultats d'essais comparatifs dans les CRS.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Il faudra quand même aussi insister sur le fait d'obtenir l'interopérabilité des deux registres, Sylvie.

Bernard Guillot, membre de la CT.- C'est indispensable, oui.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Si tu arrives à obtenir cela, je te paie des cacahuètes.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Je pense que Roche a le poids pour le faire.

Bernard Guillot, membre de la CT.- Il va y en avoir de plus en plus, et c'est normal, parce que c'est efficace. Il faut que les traitements adjuvants soient évalués quand même, ou que nous ayons au moins des données observationnelles qui nous permettent de dire que ce n'est pas toxique et que cela fait quelque chose d'utile, parce que c'est vrai que c'est un peu bizarre.

Michel Clanet, le Vice-Président.- C'est un des sujets que nous discuterons au moment du séminaire, en particulier de savoir si nous sommes en capacité ou pas d'avoir les données post-inscription qui nous permettent de répondre à ce type de questions, ce qui pour le moment, pour moi non plus, n'est pas toujours très évident.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Nous avançons un peu parce que les commentaires commencent à être un peu divergents. Nous allons passer au vote. Nous maintenons ou non l'avis actuel, qui est un SMR important et une ASMR V.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Élisabeth Gattulli, pour la HAS.- Nous avons donc 17 voix pour et 1 voix contre.

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