

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.

**ELZONRIS 1 mg/ml* (tagraxofusp) (CT-19220) CLINIGEN HEALTHCARE France Audition
Inscription (CT)**

Pierre Cochat, le Président.- On peut démarrer.

Sophie Kelley, pour la HAS.- La sténo est là, et il n'y a aucun déport sur le dossier. Je fais entrer le laboratoire.

(Mohamad Mohty, Marcello Riggi, Eric Deconinck, Mondher Toumi rejoignent la séance)

Pierre Cochat, le Président.- Bonjour Messieurs, dames de CLINIGEN HEALTHCARE. Désolé pour le retard que l'on vous a infligé. Merci de nous rejoindre et de nous consacrer un peu de temps. On va parler d'ELZONRIS avec d'abord une présentation qui sera faite par notre chef de projet, ensuite, vous aurez 15 minutes pour nous présenter vos slides et vos commentaires, ensuite dix minutes de discussion.

Un chef de projet pour la HAS.- Bonjour à tous. Le laboratoire sollicite une audition suite à l'avis de la Commission rendu le 16 juin à propos de la demande d'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités de la spécialité ELZONRIS, le tagraxofusp en monothérapie pour le traitement de première ligne des patients adultes présentant un néoplasme à cellules dendritiques plasmacytoïdes blastiques.

Le dossier reposait sur l'étude STML-401, qui est une étude de phase I, II, non comparative, en trois étapes, ayant inclus 32 patients atteints d'un néoplasme et naïfs de traitement. L'analyse du critère de jugement principal, qui était le taux de réponse complète, a été réalisée sur les 13 patients inclus à l'étape 3, qui étaient la cohorte confirmatoire. Une réponse complète a été mise en évidence chez 7 patients correspondant à un taux de réponse complète de 54 %, avec un intervalle de confiance à 95 %, compris entre 21 et 81 %. La borne inférieure de cet intervalle de confiance était supérieure au seuil de 10 % défini a priori.

Il n'y avait aucune évaluation de la qualité de vie dans cette étude. En termes de tolérance, les événements indésirables les plus fréquemment rapportés ont été les augmentations d'ALAT et d'ASAT, respectivement chez 69 et 62 % des patients. A noter également la survenue d'un syndrome de fuite capillaire chez 4 patients, cela fait à peu près 14 %, dont 1 ayant très probablement contribué au décès selon l'autopsie.

A noter qu'à la demande de la FDA, un algorithme a été utilisé afin d'identifier d'autres cas potentiels, en utilisant notamment les termes pour coder d'autres EI, les signes cliniques, les résultats biologiques et les traitements concomitants. Cette recherche a mis en évidence 15 cas potentiels, soit 52 % de syndrome de fuite capillaire.

Certaines limites ont été soulignées pour ce dossier :

- l'absence de données comparatives, alors qu'une étude de comparaison directe avec un

comparateur cliniquement pertinent, était possible,

- le choix discutable du seuil de 10 % utilisé comme pertinence clinique minimale,
- l'évaluation en ouvert par l'investigateur du critère de jugement principal, alors que ce dernier comporte une composante subjective, notamment l'évaluation des lésions cutanées, et que 46 % des patients présentaient une atteinte cutanée exclusive,
- l'impossibilité de distinguer l'effet propre du tagraxofusp de celui de la greffe,
- les résultats d'efficacité, probablement surestimés du fait de l'inclusion de patients en pronostics plus favorables,
- l'absence de données relatives à la qualité de vie et aux parcours de santé,
- enfin, un profil de toxicité marqué notamment par les atteintes hépatiques et la survenue de syndromes de fuite capillaire.

Ces éléments ont conduit la Commission à lui attribuer un SMR insuffisant, pas de place dans la stratégie thérapeutique et une absence d'ISP. Le laboratoire revendique un SMR important, une ASMR III, une place dans la stratégie thérapeutique et un ISP.

Pierre Cochat, le Président.- On vous laisse la parole.

Sylvie Rivera-Bechetoille.- Voyez-vous la présentation ?

Pierre Cochat, le Président.- Oui, parfait.

Sylvie Rivera-Bechetoille.- Très bien. Tout d'abord, nous vous remercions de nous donner la possibilité de vous présenter la place du tagraxofusp dans le traitement de la NCDPB. Je suis Sylvie Rivera-Bechetoille de l'exploitant CLINIGEN HEALTHCARE France, et notre dossier sera défendu aujourd'hui par le Docteur Riggi, représentant le titulaire d'AMM Stemline, et nos experts, le professeur Mohty de l'hôpital Saint-Antoine et le professeur Deconinck du CHRU de Besançon, ainsi que le Professeur Toumi de l'université d'Aix-Marseille.

Je cède la parole maintenant au Docteur Riggi.

Pierre Cochat, le Président.- Je me permets juste de vous rappeler que vous avez 15 minutes.

Marcello Riggi.- Merci Madame Rivera-Bechetoille. Bonjour. Stemline thérapeutique est une société biopharmaceutique américaine qui a été rachetée par Menarini en juin 2020 et qui est représentée en France par CLINIGEN HEALTHCARE France.

Je vous remercie d'accepter de vous présenter les commentaires des hématologues français de Stemline thérapeutique, suite à l'avis défavorable au remboursement d'ELZONRIS. La Commission a donné un SMR insuffisant en raison de l'absence des données comparatives et vis-à-vis des

alternatives disponibles, l'absence de démonstration robuste sur un critère de jugement pertinent, le besoin médical partiellement couvert par ces alternatives.

Nous apporterons des réflexions et des réponses à ces arguments, et je laisse la parole au Professeur Mothy.

Mohamad Mohty.- Merci beaucoup, Docteur Riggi, et bonjour à tous. Je suis très honoré d'être parmi vous cet après-midi. Dans cette première partie, je vais brièvement faire une petite introduction sur la maladie et sa prise en charge.

Diapositive suivante. Il s'agit d'une hémopathie maligne, très rare, mais aussi très agressive, avec une atteinte multi-organe. C'est souvent, la peau, bien sûr la moelle osseuse est infiltrée, mais aussi des adénopathies importantes. Cela concerne des malades plutôt âgés : l'âge médian est entre 65 et 70 ans. Le pronostic est très sombre et la médiane de survie varie de 8 à 14 mois, en première ligne avec ce que l'on utilise actuellement comme régime de traitement, qui sont d'ailleurs souvent très mal tolérés. Naturellement, le pronostic est encore plus péjoratif chez les malades réfractaires ou on rechute.

Diapositive suivante. Sur le plan thérapeutique, il s'agit pour nous, hématologues, d'un besoin médical important et toujours non satisfait, car aucun traitement n'est autorisé à ce jour en France. Jusqu'à l'arrivée d'ELZONRIS, il n'y avait pas non plus de standard de traitement international. On a donc une grande diversité de traitements utilisés par défaut, je dirais même par analogie, de façon empirique et non spécifique. Ce sont souvent des polychimiothérapies empruntées à la leucémie aiguë myéloïde, lymphoblastique ou encore les lymphomes non Hodgkinien. Mais tout cela sans preuve raisonnable.

Je dois vous avouer que dans mon propre service à la RCP, quand on discute de l'un de ces rares cas, une ou deux fois par an, on n'a pas plus de 30 cas par an en France, il y a autant de schémas thérapeutiques proposés que de médecins qui participent à la réunion. Mais il faut bien proposer un traitement à ces malades, on ne peut pas les renvoyer sans traitement, donc on utilise la chimiothérapie.

Il n'y a pas à ma connaissance non plus de consensus ou de recommandations d'experts en dehors naturellement d'inclure les malades chaque fois que cela est possible dans un protocole de recherche clinique.

Diapositive suivante. Dans cette pathologie, on a des études exclusivement rétrospectives, avec des niveaux de preuves faibles et les limites habituelles que l'on connaît en ce qui concerne les biais de sélection, les critères de diagnostic ou encore un élément important, la façon dont on mesure la réponse. Notamment, il n'y a pas de critères prédéfinis ou standardisés de la réponse. Par conséquent, l'interprétation des taux de réponse dans la littérature est très difficile et prête à confusion.

Cette confusion concerne aussi le taux d'accès à la greffe de cellules souches. D'ailleurs, dans

l'étude de Garnache-Ottou, dont moi-même, je suis co-auteur, on a rapporté uniquement les patients répondeurs pour calculer les taux d'accès à la greffe, donc pas d'évaluation en intention de traiter.

Autre élément que je souhaite souligner ici, et qui ressort dans cette littérature, ce sont les toxicités significatives des chimiothérapies que l'on utilise. Cela exclut en réalité un grand nombre de malades. Pour moi, les malades qui reçoivent les chimiothérapies intensives sont un petit groupe sélectionné et ne reflètent pas du tout le malade type atteint de leucémie APDC, qui est souvent âgé avec des comorbidités. Bien évidemment on craint chez ce type de malades âgés et fragiles, le risque de l'aplasie prolongée, les facteurs de croissance, les infections opportunistes, les transfusions, les hospitalisations prolongées, et je passe. D'ailleurs dans la littérature. La mortalité précoce chez ces malades peut être très élevée, jusqu'à 25 % des malades du fait de ces toxicités rédhibitoires.

Diapositive suivante. En résumé, dès le diagnostic, tous les malades doivent recevoir un traitement dit d'induction. L'objectif du traitement doit être celui de l'obtention d'une réponse complète, globale, comme cela a été recueilli dans l'essai ELZONRIS qui va être prospectif, qui va être discuté.

L'obtention de cette réponse complète est une condition incontournable pour améliorer le devenir de ces malades, soit vers un « bridge » à la greffe de cellules souches ou encore, s'ils ne sont pas éligibles, s'il n'y a pas de donneur, vers la réalisation d'un traitement de maintenance.

La réponse complète est vraiment l'objectif principal à obtenir chez ces malades. Il faut reconnaître que, malheureusement, cet objectif n'a jamais été atteint de manière optimale avant l'arrivée d'ELZONRIS. Voilà ce que je voulais dire. Je vous remercie de votre attention et je vais laisser la parole à nouveau au Docteur Riggi.

Marcello Riggi.- Merci, Professeur Mohty. Ma présentation sera focalisée sur trois points soulevés par la Commission au sujet du protocole STML-401. Un quatrième point sera focalisé sur les inclusions actuelles dans l'ATU européenne d'ELZONRIS.

Pour ce qui concerne la limite inférieure à 10 % de l'intervalle de confiance du taux de réponse, ce taux a été considéré comme la valeur minimale d'activité pour le calcul de nombre des patients dans le stade 3, avec la FDA le 20 décembre 2016.

Pour ce qui concerne les patients à pronostic plus favorable, l'ATU européenne est cohérente avec les données de l'essai clinique. Ici, il y a des patients en mauvais état général avec un ECOG qui est supérieur à 1, et qui ont été recrutés.

Pour ce qui concerne l'analyse des sensibilités, le CHNP a exprimé sa préférence pour l'examen de la totalité des données, qui a été validée aussi par les rapporteurs français et les co-rapporteurs norvégiens.

Diapositive suivante. Stemline Menarini a mis en place depuis août 2019, une ATU avec 65 patients actuellement traités dans 51 centres, dont l'Allemagne et la France sont les majeurs recruteurs. A noter qu'aucun décès n'a été lié au syndrome de fuite capillaire chez ces patients.

En Allemagne, après la mise sur le marché du produit, ELZONRIS était défini par les praticiens comme le traitement de première intention en première ligne chez les patients atteints de NCDPB. En France, l'ANSM n'a pas notifié la fin de l'ATU, et plusieurs autorisations ont été obtenues jusqu'à juillet 2021. Je passe maintenant la parole aux professeurs Deconinck.

Eric Deconinck.- Merci. Pour compléter les propos du Professeur Mohty et du Docteur Riggi, en tant qu'investigateur principal du seul protocole prospectif actuellement ouvert en France pour le traitement des patients atteints de LPDC, je tenais à préciser quelques points.

L'objectif principal de ce protocole est de tenter de définir une chimiothérapie de référence efficace et peu toxique pour les patients atteints de LPDC, ce qui n'existe pas actuellement. Cet aspect a d'ailleurs fait l'objet de nombreuses discussions au démarrage avec l'ANSM, avant qu'elle n'accepte de donner son accord pour la mise en place de ce protocole. Aucune molécule n'était approuvée et aucun schéma thérapeutique n'était validé dans cette indication. Cet accord ne nous a été donné que sous réserve de la réalisation d'une analyse intermédiaire de sécurité, après le recueil de données des 12 premiers patients inclus et la suspension transitoire des inclusions, en attendant les résultats de cette analyse.

Nous avons pu faire ce travail au début de l'année 2021, et nous avons montré la survenue de nombreux événements indésirables graves chez 14 des 15 patients analysés, avec la survenue de 3 décès. Les inclusions ont néanmoins pu reprendre après le dépôt d'un amendement substantiel qui a été accepté par l'ANSM. Il visait à réduire de façon significative l'intensité de la chimiothérapie protocolaire, et les événements indésirables attendus. Ces premiers résultats montrent bien qu'il n'y a pas de protocole de chimiothérapie standardisée et de référence pour le traitement de ces patients. Pour cette population âgée et fragile, une autre approche thérapeutique que la chimiothérapie est indispensable.

Parallèlement, les premiers résultats significatifs rapportés avec le tagraxofusp montraient des taux de réponse globale de plus de 70 %, permettant un accès à la greffe des patients dans plus de la moitié des cas, et des taux de survie prolongés post-greffe.

Je ne peux m'empêcher ici de partager aussi mon expérience sur les données de l'ATU nominative en France, que j'ai pu suivre. Pour 6 patients traités en première ligne, nous avons observé un seul échec, 5 patients ont obtenu des rémissions complètes, 3 patients sont déjà greffés, un patient est en attente de greffe et tous ces patients sont actuellement en rémission persistante.

Diapositive suivante. Pour conclure, de façon synthétique, je dirai que de mon point de vue, la chimiothérapie classique, quelle qu'elle soit, ne sera plus le traitement des LPDC. Ce traitement devra se tourner vers des thérapies ciblées dont la première disponible est actuellement le tagraxofusp.

Ce produit offre bien des taux élevés de rémission complète et d'accès à la greffe, ce qui correspond tout à fait au besoin médical actuel, qui n'est pas couvert et qui représente un traitement incontournable de première ligne.

En l'absence de comparateurs pertinents et du fait de la rareté de la maladie, il est impossible et illusoire de vouloir conduire une étude comparative permettant d'obtenir des résultats fiables dans un délai raisonnable.

Autre point, l'absence de diffusion du tagraxofusp au niveau du système nerveux central n'est pas une particularité de ce produit. C'est le cas de toutes les chimiothérapies utilisées actuellement pour le traitement de cette maladie. Les experts actuels recommandent une chimiothérapie intrathécale prophylactique, quel que soit le protocole de traitement systémique utilisé.

Enfin toutes les équipes d'hématologie ont maintenant eu leur courbe d'apprentissage et ont appris à utiliser ELZONRIS permettant de limiter les effets indésirables, et notamment l'absence d'observation de ces RS.

Je vous remercie et je passe la parole au professeur Toumi pour la conclusion.

Mondher Toumi.- J'espère que les hommes de l'art vous ont convaincu qu'il n'y a pas de comparateur cliniquement pertinent au vu de l'hétérogénéité des prises en charge du seul niveau de preuve et de la toxicité. De plus, le comparateur doit être un ou plusieurs régimes spécifiques, mais aucun n'émerge.

La difficulté du Professeur Deconinck à obtenir l'autorisation de l'ANSM pour lancer son étude sur la chimiothérapie éclaire l'absence de comparateur cliniquement pertinent. Il a également expérimenté 20 % de décès liés à la chimiothérapie.

Près de la moitié des patients inéligibles de la chimiothérapie sont en impasse thérapeutique. Le besoin médical reste très important et non couvert.

Il existe une hypothèse biologique universelle qui sous-tend l'efficacité d'ELZONRIS. Le taux d'accès à la greffe et le taux de réponses complètes cliniques et hématologiques n'ont jamais été mesurés à ce jour. Cela nous conduit humblement à solliciter votre Commission, Monsieur le Président, d'accorder à ELZONRIS en première ligne chez les patients atteints de LPDC, un SMR important, un intérêt de santé publique et un bénéfice additionnel.

Nous vous prions de bien vouloir reconnaître la place indispensable d'ELZONRIS dans la prise en charge des patients atteints de LPDC de première ligne. Ce dossier me rappelle beaucoup celui de SILVA.

Diapositive suivante. Merci de nous avoir donné l'opportunité de cette audition, et merci de l'attention qu'on voudrait bien porter à nos propos.

Pierre Cochat, le Président.- Merci beaucoup d'avoir respecté le temps. Le chef de projet a une question.

Un chef de projet pour la HAS.- C'est juste un commentaire et une précision à apporter par rapport à ce qui a été dit par Monsieur Deconinck. On avait demandé au laboratoire, ce qui a été fait, de retirer des diapositives les données des résultats sur les 6 patients dans l'ATU française, puisque cela n'avait pas été soumis initialement. Ces données ont tout de même été évoquées à l'oral. Ce sont de nouvelles données, donc vous ne pouvez pas en tenir compte.

Pierre Cochat, le Président.- Tout à fait. Y a-t-il d'autres questions ou commentaires ? J'ai une question sur les syndromes de fuite capillaire. Il n'y a pas eu de mortalité directement rattachée à cela, j'ai bien compris. Qu'avez-vous constaté comme morbidité ? Qu'est-ce qui a été mis en place face à cela, en termes de ventilation assistée, liée à cela, en termes d'éventuelles séquelles pulmonaires, en termes d'hémodialyse ?

Eric Deconinck.- Si je peux me permettre de répondre. Les recommandations pour la prise en charge des syndromes de fuite capillaire maintenant se traitent très en amont, avec une évaluation initiale du taux d'albumine, un suivi quotidien du poids des patients, une mise en place très précoce d'un traitement diurétique. Si on intervient de façon très précoce, ces syndromes de fuite capillaire sont observés a minima, ne dépassent pas un grade A et sont très facilement contrôlables.

Pierre Cochat, le Président.- Cela a été le cas de tous vos syndromes de fuites capillaires ?

Eric Deconinck.- Hormis les tout premiers qui avaient été rapportés dans l'étude de Garnache-Ottou publiée dans le *New England* et les premiers patients traités en phase I. Oui, cela n'a pas été observé ultérieurement.

Pierre Cochat, le Président.- Etienne Lengliné avait une question.

M. Lengliné, membre de la CT.- Bonjour. Merci de la présentation. J'avais une question pour Monsieur Deconinck. Depuis la disponibilité de l'ATU, vous avez arrêté d'inclure dans votre essai des patients ? Vous avez recommandé d'arrêter d'inclure des patients dans votre essai ?

Eric Deconinck.- Pour l'instant, on n'a pas recommandé, puisque le produit n'est disponible qu'en ATU pour le moment. Néanmoins, c'est discuté au cas par cas. Pour un certain nombre de patients, à peu près 50 %, l'investigateur décide de ne pas inclure dans le protocole et le patient reçoit de l'ELZONRIS dans le cadre de l'ATU, puisqu'elles sont toujours accordées actuellement.

M. Lengliné, membre de la CT.- Ce qui risque de rendre les résultats difficiles à interpréter.

Eric Deconinck.- Probablement, mais c'est un concours de circonstances. C'est un protocole qui date un peu et dont la mise en place avait été un peu longue du fait des discussions avec l'ANSM et des délais administratifs pour mettre en place ce type de projet en France. Cela a été

concomitant avec l'arrivée des premières thérapies ciblées dans cette maladie rare dont le diagnostic était aussi difficile. La conjonction des choses a fait que le protocole a effectivement démarré, au moment où apparaissaient aussi les premiers résultats thérapeutiques avec les thérapies ciblées. Mais je suis convaincu que ce protocole de chimiothérapie n'aura aucun avenir. Nous tenterons de publier les résultats, vraisemblablement comme ceux d'un essai négatif.

M. Lengliné, membre de la CT.- Je peux juste faire un commentaire, ou il y a d'autres questions ?

Pierre Cochat, le Président.- Vas-y.

M. Lengliné, membre de la CT.- C'était juste pour clarifier un peu les débats qui avaient eu lieu lors de l'examen initial du dossier. On n'examine pas seulement un produit, on examine le dossier qui nous est fourni. On les examine sous l'angle de notre doctrine. Pour nous, c'est extrêmement difficile d'évaluer le Service médical rendu et l'amélioration du Service médical rendu, quand on ne dispose pas de données comparatives.

Là, à la fois on entend qu'il y a une multiplicité possible de comparateurs, mais qui ne veut pas dire qu'il n'y en a pas. L'essai publié aujourd'hui dans le *New England*, dans un domaine que vous connaissez bien, la GVH chronique, le comparateur, c'était dix possibilités pour les investigateurs. C'est possible d'avoir des données comparatives, même quand il y a une multiplicité de possibilités. C'est-à-dire que ces patients, en théorie s'il n'y a pas de comparateur, il aurait fallu avoir des données contre placebo, ce qui n'est pas éthique puisque les patients sont traités, comme vous l'avez bien rappelé.

Dans ce contexte, et au vu de tous les biais que vous avez évoqués, des réponses qui sont obtenues dans la littérature, c'est extrêmement difficile de se faire une idée sur le bien-fondé de l'utilisation de ce traitement. En effet, c'est une maladie grave, on attendrait plutôt que le critère d'évaluation principale, ce soit la mortalité globale. Là, on manque vraiment de données pour évaluer ce produit qui est peut-être un bon produit, mais qui n'a pas eu un développement qui nous permette d'évaluer sa place dans la stratégie.

C'était juste pour clarifier un peu les débats qui avaient eu lieu et qui nous ont conduits à prendre cette décision essentiellement liée à la pauvreté du dossier.

Pierre Cochat, le Président.- Je confirme que c'était vraiment le point majeur.

Mohamad Mohty.- Si je peux me permettre, par rapport à ce que vous évoquez, l'histoire de la GVH, je suis moi-même co-auteur des deux articles du *New England* auxquels vous faites référence. Je ne crois pas que l'on puisse se mettre dans la même situation, à la fois en tant que nombre de malades, puisque là, on parle d'une entité extrêmement rare, 30 malades par an en France. Eric Deconinck peut le confirmer, puisqu'il centralise tous les cas français à Besançon. C'est le premier point.

Le deuxième point est que ce qu'on appellerait « comparateur », c'est quelque chose qui est

utilisé purement de manière empirique, par analogie, par défaut, parce que c'est une maladie agressive. Comme pour une leucémie aiguë, il faut bien faire une chimiothérapie. Ce n'est pas le contexte, je pense, de la GVH aiguë réfractaire, ou chronique réfractaire, la semaine dernière. Ce n'est pas tout à fait la même chose, où on peut effectivement mener une étude randomisée, à grande échelle où on dit aux gens : « on utilise cette option ou cette option ».

Ici, il n'y a pas d'option. Les options sont uniquement par défaut. Je l'ai dit dans mon intervention, je ne peux pas renvoyer ces malades en leur disant il n'y a pas de traitement validé, il n'y a pas de traitement de preuve. C'est inconcevable. On sait faire de la chimio, on fait de la chimio.

Je ne pense pas qu'une étude comparative randomisée est faisable.

Pierre Cochat, le Président.- Françoise Degos.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Le commentaire a été fait par Étienne sur l'existence réelle de comparateurs cliniquement pertinents, puisqu'actuellement les RCP donnent de la chimio.

Eric Deconinck.- Sous réserve de la chimiothérapie, cela ne veut rien dire. Il y a des patients qui reçoivent un peu de corticoïdes et du méthotrexate hebdomadaire, et il y a des patients qui reçoivent une chimiothérapie d'induction, comme pour une leucémie aiguë. C'est adapté essentiellement à ce que le clinicien juge acceptable et supportable par le patient. À défaut de pouvoir faire mieux. Je trouve que c'est extrêmement difficile d'utiliser cela comme comparateur, en tout cas du point de vue du clinicien, cela me choque.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- J'entends bien, mais il y a des traitements possibles.

Mohamad Mohty.- Autre élément qu'il ne faut pas négliger, je pense c'est que seule une petite proportion des malades reçoivent en réalité ces chimiothérapies intensives. Parce que quand on regarde l'âge médian de ces malades, entre 65 et 70 ans, et qu'on regarde leur comorbidité, en réalité, il y a uniquement une minorité qui reçoit ces traitements intensifs dont on est en train de parler. Tout le groupe de malades est exclu, et comme vient de le dire Eric Deconinck, ils reçoivent une sorte de *gentle* thérapie un peu selon l'avis du clinicien.

Pierre Cochat, le Président.- C'est vrai que je comprends que la rareté et l'absence de consensus rendent difficile la stratégie, mais c'est difficile aussi de faire une évaluation digne de ce nom sans avoir mis en place un comparateur. Même si cela avait été plusieurs comparateurs, il y avait moyen d'ajuster cette étude qui, là, n'en a aucun. C'est vraiment le problème majeur. On ne pouvait pas prendre le placebo, j'ai bien compris, mais cela rend un peu caduc le raisonnement.

Marcello Riggi.- Je voudrais apporter un point à la discussion. Comme l'ont déjà dit le Professeur Deconinck et le Professeur Mohty, déjà, je voudrais vous poser la question : quels seraient les meilleurs comparateurs ? On a plusieurs chimiothérapies. Je pourrais faire une étude randomisée avec de la cortisone et du méthotrexate. Après, j'aimerais bien établir une comparaison, mais une fois qu'on a la comparaison, quel est le point final statistique pour aboutir

à la significativité, dans ce cas ? Quel est le inaudible 0.32.12 qu'on va chercher ? C'est déjà un peu difficile d'arriver à trouver des patients avec cette pathologie.

Deuxième point, on a maintenant une cible qui est n'était pas présente avant inaudible 0.32.26. c'est aussi du point de vue éthique. Maintenant si les patients expriment inaudible 0.32.33 un des trois, ce serait un problème de les priver d'un traitement qui cible ce *target*.

Pierre Cochat, le Président.- Etienne, tu as un élément de réponse ?

M. Lengliné, membre de la CT.- Non. J'ai dit les remarques que j'avais à faire. Après sur la difficulté de faire des essais dans des maladies rares, c'est un point qui est régulièrement discuté. Après, c'est sûr que ce sont des essais qui doivent être conduits de façon internationale. En effet, en France, un essai national serait probablement difficile à conduire. Ces patients sont maintenant bien identifiés, c'est une maladie rare, mais dans tous les centres, il y a deux cas par an.

Pierre Cochat, le Président.- C'est forcément international.

M. Lengliné, membre de la CT.- Ce n'est pas non plus des maladies rarissimes.

Pierre Cochat, le Président.- Le comparateur ne peut être défini que par la société savante, ou par le groupe de travail qui s'intéresse le plus à cela. C'est évident.

Mohamad Mohty.- Là-dessus, je vous avoue que je suis impliqué dans cette pathologie depuis 25 ans. J'ai fait ma thèse de science sur la leucémie LpDC il y a 25 ans. A ce jour, puisque j'assiste à toutes les réunions des sociétés savantes qui *dealent* de ça, il n'y a jamais eu de consensus. On n'a jamais pu imaginer que « cela va être le standard, et essayons cela pour tout le monde », parce que quel que soit ce que vous décidez d'utiliser, quelqu'un va vous trouver un argument en disant : « ça ne marche pas », ou « ça marche mieux », etc.

Maintenant, c'est vrai, vous avez raison, je l'ai dit, j'ai un cas par an. Mais même à l'échelle internationale, j'ai rarement vu les protocoles où on va ouvrir un centre de manière internationale pour inclure un malade par an. Et au moment de l'inclusion, on va trouver qu'il a la cinquième patte du mouton. Vous connaissez mieux que moi tout cela. C'est vrai que c'est un cas. Ce n'est pas rare. C'est très rare parce que 30 cas par an en France, ce n'est pas beaucoup.

Pierre Cochat, le Président.- OK. Je suis désolé, on a terminé le temps qui vous était imparti.

M. Niaudet, membre de la CT.- On peut savoir quel était l'avis de l'ANSM, quand vous avez débuté ? Parce qu'ils ont accepté a priori ce que vous disiez. Ils ont accepté cette façon de démontrer l'efficacité sans avoir de bras contrôle. Comment ont-ils accepté cela ?

Eric Deconinck.- La réflexion au niveau de l'ANSM, c'était déjà ce qui vient d'être dit jusqu'à présent, c'est qu'il y avait une multiplicité de traitements. On a essayé de réfléchir à une

thérapeutique qui combinait, suite à des travaux qu'on avait faits au laboratoire, les traitements les plus efficaces in vitro et dans les modèles animaux, en combinant un protocole de chimiothérapie, en essayant de ne pas être trop toxique. J'avais dû aller défendre en Commission à l'ANSM la mise en place du projet. Ils m'avaient dit à l'époque : « de toute façon, vous êtes « *off label* » pour tous les produits que vous utilisez, aucun n'a l'AMM dans cette indication, donc on ne vous autorise pas à démarrer l'essai. » J'avais réussi à les convaincre que si nous voulions avancer dans cette pathologie –je vous rappelle que c'était avant que les thérapies ciblées existent– la première étape était peut-être d'essayer justement de mettre en place un référentiel et d'avancer pour que les choses puissent enfin bouger.

Pierre Cochat, le Président.- OK. Merci beaucoup Messieurs Madames. Merci de vous déconnecter pour qu'on puisse discuter et voter. Merci beaucoup. Bon après-midi.

(Mohamad Mohty, Marcello Riggi, Eric Deconinck, Mondher Toumi quittent la séance)

Pierre Cochat, le Président.- Très bien.

Un chef de projet pour la HAS.- C'était pour vous rappeler que dans l'EPAR, il y a mention d'une discussion qui avait été faite avec l'EMA. L'EMA avait proposé de réaliser une étude comparée en proposant dans le bras comparateur un traitement au choix de l'investigateur, c'est-à-dire sans imposer de régime particulier, ce qui se voit dans d'autres essais de phase III ou un placebo. L'option n'a pas été retenue par le promoteur.

Pierre Cochat, le Président.- Le placebo, cela se comprend, mais un traitement de son choix, oui. Julien, tu avais une question.

M. Peron, membre de la CT.- J'aurais une question pour Etienne ou pour le chef de projet. J'avoue que je ne me souviens plus. Il y a un plan de développement où c'est fini le développement du médicament dans cette maladie rare ?

M. Lengliné, membre de la CT.- Je crois qu'il n'y a pas d'étude en cours, il me semble.

Un chef de projet pour la HAS.- Pour reprendre les données, il y a d'autres essais en cours, mais de phase I, II. A priori, il n'y a pas de phase III comparative prévue dans cette indication.

Pierre Cochat, le Président.- Attendez, parce que je vois que Monsieur Toumi est là.

Mondher Toumi.- Oui, j'ai été déconnecté. Je me suis reconnecté.

Pierre Cochat, le Président.- Non, il ne faut pas vous reconnecter, Monsieur Toumi.

Mondher Toumi.- D'accord, OK, désolé.

(Mondher Toumi quitte la séance)

Pierre Cochat, le Président.- Vas-y Etienne.

M. Lengliné, membre de la CT.- Je ne crois pas qu'il y ait d'étude prévue. Je parle sous le contrôle du chef de projet.

M. Peron, membre de la CT.- On n'aura jamais plus que les données des 19 malades pour évaluer l'efficacité ?

Un chef de projet pour la HAS.- Je vous ai mis les données que nous a transmises le laboratoire dans le tchat. Il n'y a pas d'étude de phase III comparative prévue dans cette indication.

Pierre Cochat, le Président.- C'est bizarre, je trouve.

Un chef de projet pour la HAS.- D'un autre côté, ils ont l'AMM, mais il n'y a pas eu de demande de la part de l'EMA de fournir une étude comparative. Ils n'ont pas forcément de raison d'en faire si l'AMM est là.

M. Peron, membre de la CT.- Même pour un développement non comparatif dans une maladie rare, comme on en a vu plusieurs, c'est vrai que le nombre de malades est particulièrement faible.

M. Lengliné, membre de la CT.- Oui, puisqu'ils avaient pris des hypothèses statistiques de réponse qui correspondaient à démontrer que le patient donnait plus que 10 % de rémission complète. La borne inférieure d'intervalle de confiance était supérieure à 10 %. C'est-à-dire qu'il n'y avait pas besoin de démontrer un effet sur le taux de rémission complet très important. Cela conduisait à ne pas avoir besoin d'inclure énormément de malades. Mais c'est une étude de phase précoce. C'est un produit qui est probablement intéressant, mais qui n'en a pas fait la preuve.

Mme Chevret, membre de la CT.- C'est une phase II non contrôlée.

M. Lengliné, membre de la CT.- Vous ne pouvez pas dire à la fois qu'il n'y a pas de comparateur et en même temps que les comparateurs, c'est-à-dire les chimiothérapies qui sont utilisées, sont difficiles à utiliser parce qu'elles sont toxiques et qu'elles sont ceci ou cela. Soit on ne fait rien, soit on fait un traitement...

Mme Chevret, membre de la CT.- Etienne, vous faites quoi à Saint-Louis de ces malades ?

M. Lengliné, membre de la CT.- On s'adapte en effet à l'âge du patient. On fait des chimiothérapies intensives aux patients qui peuvent les recevoir pour des types de leucémies aiguës, et des chimiothérapies non intensives aux patients qui sont les plus âgés, qui ne sont pas en capacité de le recevoir. Mais on observe un taux de rémission complète, dans la littérature, qui est décrit dans toutes les séries rétrospectives. Certes elles ont peut-être des limites, mais elles montrent des taux de rémission complète qui sont toujours autour de 50 ou 60 %. La chimiothérapie ne fait pas rien

Mme Chevret, membre de la CT.- Le 54 % qu'ils trouvent n'a rien d'exceptionnel ?

M. Lengliné, membre de la CT.- Non.

M. Péron, membre de la CT.- Le 10 % qui était la limite à dépasser ne correspond donc pas au contrôle historique.

M. Lengliné, membre de la CT.- Non, pas du tout.

Mme Chevret, membre de la CT.- C'est aussi la critique, c'est que même s'ils ne randomisent pas avec un concurrent, c'est le fait d'avoir choisi un niveau aussi faible.

M. Lengliné, membre de la CT.- On peut aussi questionner, c'est ce qu'on avait fait, la pertinence du critère de jugement et la rémission complète. Sachant que la moitié des patients n'ont qu'une atteinte cutanée, cela veut juste dire qu'ils n'ont plus leur atteinte cutanée. Ce n'est pas un critère de jugement pertinent pour une maladie dont la plupart des gens qui en sont atteints vont en décéder. Ce n'est pas un critère robuste.

Pierre Cochat, le Président.- Bernard Guillot nous a rejoints. Il avait une question ou un commentaire.

M. Guillot, membre de la CT.- Je suis un peu surpris que dans les discussions précoces, il y ait eu la proposition de faire un essai comparatif versus choix de l'investigateur. Je ne comprends pas l'argument du laboratoire qui dit qu'il n'y a pas de comparateur cliniquement pertinent. Si, jusqu'à présent ces patients sont traités. Ils sont traités effectivement de manière très hétérogène, d'où l'idée de faire une comparaison versus choix de l'investigateur, ce qui permettait effectivement de mettre des choses assez différentes selon les patients.

Je trouve vraiment que ce n'est pas acceptable de nous présenter un dossier de ce type avec une molécule qui, comme le dit Etienne, est sans doute prometteuse, mais encore faudrait-il avoir la vérification que cela fasse mieux que les chimiothérapies.

Je suis aussi un peu surpris, et comme d'habitude à chaque fois, sur la minimisation des effets secondaires. Je suis d'accord que les syndromes de fuites capillaires, cela se gère, cela se prévient et qu'aujourd'hui, on est a priori à l'abri d'une tournure défavorable de syndromes de fuites capillaires. Mais à la limite presque nier qu'il y a eu des syndromes de fuites capillaires, qui est un syndrome connu depuis des années et des années, qui a tout de même entraîné un décès dans l'étude, dire que c'est un non-événement, je trouve cela aussi un peu difficile.

Pierre Cochat, le Président.- Non, justement, ils ont dit qu'il n'y avait aucun décès en rapport avec le syndrome de fuites capillaires.

M. Guillot, membre de la CT.- J'avais cru comprendre dans le dossier qu'il y avait eu un décès vraisemblablement lié au syndrome de fuites capillaires. Lui parlait de l'ATU et de son expérience personnelle, je pense.

Michel Clanet, le Vice-Président.- Il a dit « sauf au début ».

M. Guillot, membre de la CT.- Et dans le dossier, je pense qu'il y a un certain nombre de fuites qui a facilité ou entraîné le décès. Là aussi, dire que c'est un produit qui est très bien supporté versus la chimiothérapie, je trouve que c'est aller un peu vite en besogne. Je crois vraiment qu'il faut que ces gens reviennent avec un dossier complet. Ce dossier complet est possible, les comparateurs pertinents existent. Dans l'état actuel des choses, je ne vois pas comment on peut changer notre décision. Je ne vois pas, malheureusement, comment on peut changer notre décision étant donné la précocité des données qu'ils nous apportent et de leur légèreté.

Pierre Cochat, le Président.- Françoise.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Oui, je dois insister sur ce que dit Bernard. On minimise les effets secondaires d'un côté, et il y a des hématologues qui disent qu'ils ne savent pas gérer les effets secondaires de la chimiothérapie de l'autre. Je suis un peu surprise.

M. Niaudet, membre de la CT.- Quand on entend Mohamed Mohty, il a l'air de dire que c'est un pronostic effroyable, qu'il n'y a aucun traitement efficace. Etienne nous dit qu'avec les chimiothérapies, ils ont 50 % de rémission. Je n'arrive pas à me faire une idée sur la gravité de la pathologie, les traitements actuels et si vraiment on est dans une impasse ou pas.

M. Lengliné, membre de la CT.- Je confirme que c'est une maladie très grave, et la gravité est essentiellement liée au fait que la plupart des gens rechutent assez rapidement après la rémission. Les patients qui se mettent en rémission, en général, décèdent dans un contexte de maladie évolutive, avec des médianes de survie globale, qui sont entre un et deux ans. C'est vrai que c'est une maladie grave.

Néanmoins, le critère de jugement dans l'étude qu'ils nous présentent, c'est le taux de rémission complète. Ce n'est pas pertinent eu égard à l'histoire de la maladie de ces patients. Il aurait fallu prendre un critère de survie globale qui est, en plus, difficile à analyser dans l'essai du fait que les patients qui sont jugés comme éligibles ne reçoivent une greffe de moelle qu'une fois qu'ils sont en réponse. Cela correspondait, de mémoire, chez les patients de leur essai, à la moitié des patients quasiment. Cela rend encore plus difficile l'analyse de découpler l'effet en termes de survie sans progression ou de survie globale de la greffe et de leur produit. Les patients qui n'ont pas été greffés et qui ont eu uniquement ELZONRIS ont tous rechuté.

M. Niaudet, membre de la CT.- Ils disent : « Traitement d'induction, réponse complète, cet objectif n'a jamais été atteint de manière optimale ». Tu confirmes ?

M. Lengliné, membre de la CT.- Je ne sais pas ce que cela veut dire. Dans toutes les séries rétrospectives qui pour lesquelles il y a ces malades, il y a un taux de rémission complète qui est autour de 50 à 60 %. Dans mon rapport, je vous ai remis les séries.

M. Niaudet, membre de la CT.- D'accord. OK.

Pierre Cochat, le Président.- Le chef de projet a un commentaire.

Un chef de projet pour la HAS.- C'était juste pour vous faire un rappel de ce que j'ai mis dans le tchat, notamment sur la définition du comparateur cliniquement pertinent. Des médicaments utilisés hors AMM, mais en pratique courante dans l'indication évaluée peuvent être considérés comme des comparateurs cliniquement pertinents. C'est ce que nous ont confirmé les experts du laboratoire, c'est que les patients sont systématiquement traités. On rentrerait dans la case de comparateurs cliniquement pertinents qui étaient disponibles au moment de l'étude.

Pierre Cochat, le Président.- OK. La proposition du Bureau, c'est de ne rien changer, de suivre l'analyse proposée par Etienne au départ, et de rester sur un SMRI. Il y a une option, j'y pense en discutant, c'est de faire un SMR conditionnel. Mais je pense que nous ne sommes même pas murs pour faire un SMR conditionnel à ce stade.

Sarah Koné, pour la HAS.- Il faut qu'il y ait un plan de développement. Là, il n'y a pas de phase III, il n'y a rien de prévu.

Pierre Cochat, le Président.- Donc on ne peut pas.

M. Mercier, membre de la CT.- Notre décision va-t-elle supprimer la possibilité des ATU ?

Pierre Cochat, le Président.- On peut avoir un accès précoce post-AMM.

Un intervenant.- Oui, puisqu'il y a une AMM.

Sophie Kelley, pour la HAS.- J'espère ne pas dire de bêtise, mais pour moi, tant que le produit n'est pas pris en charge, le laboratoire pourrait faire une demande, en effet, d'accès précoce post-AMM.

M. Niaudet, membre de la CT.- C'est un peu paradoxal. On vient de dire non, on n'aura pas plus de données.

Sophie Kelley, pour la HAS.- Après, il peut faire la demande ensuite.

Pierre Cochat, le Président.- Il faut qu'ils aient les outils pour le faire aussi, parce qu'à ce stade, ils ne peuvent rien faire avec leur dossier.

Michel Clanet, le Vice-Président.- Etienne, confirme-moi, je crois que ce médicament va être utilisé dans d'autres indications. Inaudible 0.50.50 qui sont plus larges, si je me souviens bien. Je vais regarder ça et je pense qu'on le verra arriver autrement.

M. Lengliné, membre de la CT.- Oui, il y a actuellement d'autres essais dans d'autres pathologies, notamment la leucémie myéloblastique, et dans le myélome. Il est testé ailleurs.

Michel Clanet, le Vice-Président.- Il deviendra disponible dans d'autres indications s'il montre

son efficacité.

Pierre Cochat, le Président.- Je propose qu'on vote.

M. Lengliné, membre de la CT.- Si on nous présente de vraies études pivots dans les autres indications.

Pierre Cochat, le Président.- On vote pour maintien ou non de l'avis précédent.

Sophie Kelley, pour la HAS.- On vote pour ou contre le maintien des conclusions précédentes.

(Il est procédé au vote.)

Sophie Kelley, pour la HAS.- Nous avons 19 voix pour le maintien des conclusions précédentes.

Index

Nous vous informons que nous n'avons pas pu vérifier l'orthographe ou l'exactitude des noms et termes suivants :

ces RS, 7

SILVA, 7