



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 7 juillet 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. ADCETRIS 50 mg (lymphome de Hodgkin) (brentuximab védotine) (CT-19312)
TAKEDA FRANCE SAS Réévaluation suite saisine Ministères (CT)

Pierre Cochat, le Président.- On fait entrer Madame Vignon.

Elisabeth Gattulli, pour la HAS.- Pour ce dossier, nous n'avons pas de déport. Et concernant Madame Vignon, il n'a pas été identifié de lien susceptible de la mettre en situation de conflit d'intérêts.

(Marguerite Vignon rejoint la séance.)

Pierre Cochat, le Président.- Bonjour Madame Vignon. Désolé pour notre retard. Merci de participer à cette analyse de l'ADCETRIS, dans le lymphome de Hodgkin. Le produit va d'abord vous être présenté par notre chef de projet. Ensuite, nous vous écouterons, puis il y aura des questions de la commission.

Le chef de projet pour la HAS.- Bonjour à tous. Il s'agit l'ADCETRIS, le brentuximab vedotin, dans le cadre de sa réévaluation suite à la saisine du ministère de la Santé dans son indication de traitement du lymphome hodgkinien CD30 positif chez les patients adultes ayant un risque accru de récurrence ou de progression après une greffe autologue de cellules souches.

L'AMM a été obtenue le 24 juin 2016 et dans son avis d'inscription du 3 mai 2017, la commission lui avait octroyé un SMR important, une ASMR IV et avait considéré qu'ADCETRIS n'avait pas d'ISP.

Les données dont vous disposiez à l'époque étaient issues d'une étude de phase III, randomisée versus placebo, en double aveugle, réalisée chez 329 patients. La supériorité en termes de survie sans progression avait été démontrée. L'analyse intermédiaire de survie globale n'était pas statistiquement significative.

Aujourd'hui, les données fournies pour cette réévaluation sont les résultats finaux de cette même étude de phase III, notamment l'analyse finale de la survie globale, ainsi que les résultats d'études en vie réelle. Le laboratoire sollicite un SMR important, une ASMR IV et un ISP.

Je vais laisser la parole à Madame Vignaud.

Le chef de projet pour la HAS.- Bonjour Je vais vous présenter...

Pierre Cochat, le Président.- On vous entend mal si vous pouvez vous rapprocher de votre micro. Merci à tout le monde de couper vos micros.

Mme Vignon.- Je vais vous présenter les données que j'ai incluses dans mon rapport. Le lymphome de Hodgkin, c'est une maladie qui compte environ 2 000 cas par an. Sa particularité en hématologie, c'est qu'il y a une vraie petite incidence entre 20 et 30 ans. Cela touche principalement des sujets jeunes actifs qui travaillent. C'est une maladie qui est considérée de très bon pronostic avec environ 85 % de guérison.

Mais il existe une catégorie de patients qui est vraiment réfractaire à la chimiothérapie. On distingue les réfractaires primaires qui sont d'emblée réfractaires, et les patients qui ont eu une réponse, mais qui rechutent. C'est à peu près de 10 % des stades localisés et 30 % des patients qui ont une maladie plus grave diagnostiquée. Même en cas de rechute. L'objectif reste la guérison, mais avec un protocole de chimiothérapie qui est beaucoup plus intensif. On parle de chimiothérapie de rattrapage et d'une autogreffe, donc l'intensification thérapeutique. C'est ce qui est recommandé de manière internationale.

Les dernières recommandations pour le traitement des rechutes de Hodgkin datent de l'ESMO et du LYSA, c'est de 2018. A l'époque encore, c'était au début de l'utilisation de ADCETRIS. Il y avait une recommandation de double autogreffe pour les patients qui étaient à très haut risque de rechute, les réfractaires primaires, ou les patients qui avaient rechuté rapidement après la première ligne, ou sous une forme très grave. Il s'agit des rechutes intermédiaires à un an et les patients qui avaient un stade 3 ou 4 à la rechute.

Cette stratégie de double autogreffe adaptée aux risques avait été validée. Je donne les séries historiques, pour pouvoir les comparer avec les données actuelles. Pour les patients à très haut risque de rechute, qui ont eu l'autogreffe, on parle de 47 % de survie à dix ans, et pour les patients qui sont à risque intermédiaire, mais qui ont eu une simple autogreffe, on est à 70 % de survie à dix ans. Le problème de cette stratégie thérapeutique, et en particulier la toxicité de la double autogreffe, avec en particulier le risque avec le simili du secondaire qui est beaucoup plus important.

Il avait été présenté lors de la dernière commission de transparence, cette étude AETHERA avec les données à 24 mois. C'était une étude de phase III, internationale, multicentrique, randomisée contre placebo, qui avait inclus 329 patients. C'étaient des patients à très haut risque de rechute. Plus de la moitié étaient réfractaires primaires. Un tiers d'entre eux avaient un PET positif avant la greffe, qui était considéré comme un facteur de pronostic majeur de risque de rechute.

Le *endpoint* principal était la survie sans progression. Il avait été atteint dans cette étude dès les résultats qui avaient été présentés, avec une survie sans progression, qui étaient très en faveur du bras ADCETRIS avec 42 mois versus 24 mois. Il n'y avait pas de différence en survie globale, que l'on peut expliquer de pas mal de manières.

La première, c'est qu'il y avait un *cross-over* important, et que les patients qui n'avaient pas reçu d'ADCETRIS en première ligne, en avez probablement reçu à la rechute. Egalement cela reste une maladie de bon pronostic, et que l'on peut, malgré la rechute, espérer guérir ces patients avec les AntiPD1 et l'allogreffe.

Ce qui lui fait l'objet de cette expertise aujourd'hui, ce sont les résultats actualisés à cinq ans. C'était une courbe de survie sans progression qui a été évaluée par l'investigateur. Il confirme les résultats à deux ans, avec, à cinq ans, une survie sans progression qui est meilleure dans le bras ADCETRIS, de 59 % versus 41 %. Pour ma part, je trouve que c'est une donnée importante parce que l'on a l'habitude de considérer dans cette pathologie que si les patients n'ont pas chuté à cinq ans, ils sont probablement guéris. On voit bien que ces courbes sont des plateaux, et on peut vraiment considérer qu'il y a une corrélation entre cette survie sans progression à

cinq ans et la survie des patients. Même si actuellement, on n'a pas encore de différence en rechute.

Il n'y a pas de nouveau signal de tolérance. Le principal problème posé par ADCETRIS, ce sont des neuropathies périphériques qui est parfois un peu dose limitante, mais le traitement a été donné, de toute manière, pour un nombre fini de cures. A distance de l'arrêt du traitement, on n'a pas de nouveau signal de tolérance.

Ce sont ces données de survie sans progression, qui sont présentées par le laboratoire. Je vais parler un peu après de l'étude de vraie vie, ou l'étude de vie réelle. C'est une étude française, l'étude AMAHRELIS, qui a été réalisée entre 2012 et 2017, au tout début de l'utilisation de la ADCETRIS en France. C'est vraiment une étude rétrospective de vie réelle, qui a repris 115 patients qui étaient en rechute ou réfractaires post autogreffe. Ils ont étudié la survie sans progression à deux ans de ces patients. Avec l'ADCETRIS qui avait souvent été donné dès la rechute, en association avec la chimiothérapie. Puis, les patients avaient une simple autogreffe, et ils ont été inclus parce qu'ils ont eu du brentuximab en entretien.

Ce que nous pouvons noter, c'est que ces patients ont été aussi à très haut risque de rechute. Ils avaient deux critères. Ils étaient dans les critères de l'AMM actuel : 70 % de patients à haut risque de rechute. Par contre, la plupart d'entre eux avaient un TEP négatif avant l'autogreffe, puisque les recommandations du LYSA et les recommandations françaises indiquent qu'on est vraiment autogreffé que si l'on a un TEP négatif avant.

La survie sans progression observée à deux ans est de 75 % lorsque la plupart de ces patients n'avaient pas de double autogreffe. Lorsqu'on compare aux données historiques où les patients de haut risque qui étaient plutôt à 50 %, avec une double autogreffe, on est sur des données qui sont plutôt très bonnes.

Ce que l'on conclut par cette étude, c'est que l'ADCETRIS a tout de même amené un changement de prise en charge puisque depuis son utilisation, finalement, il y a eu moins de doubles autogreffes en France, et l'utilisation un peu plus systématique quand c'était possible, du brentuximab en consolidation.

Je vais vous présenter rapidement l'utilisation des ressources de santé. Au moment de l'étude AETHERA, le laboratoire avait enregistré l'utilisation de la consommation des soins des patients. Assez logiquement, ils ont pu observer que les patients, s'ils rechutaient moins, utilisaient moins les ressources de santé, ils ont donc -40 % de traitement ultérieurement, une diminution du recours à l'allogreffe. On peut imaginer qu'il y a moins d'hospitalisations, moins de visites en ambulatoire et surtout que les patients peuvent continuer à être actifs et à travailler.

Le laboratoire a essayé de reproduire ces données en utilisant les données de la Sécurité sociale et les données du PMSI, ce que je trouve beaucoup plus discutable. Ils ont regardé via le PMSI l'ensemble des lymphomes de Hodgkin qui ont reçu une autogreffe. Ils ont aussi étudié deux cohortes : une qui avait reçu une consolidation et une qui n'avait pas reçu de consolidation. Cependant, nous n'avons pas du tout les caractéristiques de ces patients.

On ne sait pas si, quand ils n'ont pas reçu de consolidation, c'est parce qu'ils ne pouvaient pas le recevoir parce qu'ils étaient dans un centre qui n'y avait pas accès du fait de la non-inscription sur la liste en sus, ou si c'est parce que les patients n'avaient pas d'indication à une consultation, parce qu'ils n'étaient pas considérés à haut risque de rechute. Je trouve qu'il est assez difficile de déduire quelque chose de ces chiffres.

Il y a un nombre moyen de séjours un peu plus faible chez les patients qui ont reçu une consolidation de 9 versus 10. Mais, c'est pareil, la pertinence clinique de ce chiffre, sachant qu'il y a tout de même de gros écarts types, je ne sais pas très bien comment l'interpréter.

Ils ont essayé d'appliquer la quantité d'effets aux sans-consolidation, mais c'est pareil au niveau méthodologique, je trouve que c'est assez discutable parce qu'on ne sait pas si les patients sans consolidation avaient effectivement une indication de consolidation. Cela me semble difficile à extrapoler et à considérer dans cette analyse.

Au total, je trouve que l'étude méthodologique du laboratoire qui compare, versus placebo, l'intérêt de l'ADCETRIS est tout de même robuste, avec un *endpoint* qui a été atteint : la survie sans progression à deux ans. Il n'y a pas de différence en survie globale, mais on peut l'expliquer de pas mal de façon, en particulier devant l'efficacité du traitement en cas d'échec de l'auto greffe. L'étude à cinq ans, ce sont des données de l'investigateur, mais elle confirme les données à 24 mois. Pour nous, elles peuvent être considérées comme des patients qui sont guéris s'ils ne rechutent pas.

En France depuis l'utilisation de l'ADCETRIS, qui est recommandé en association avec la chimiothérapie, au moment de la chimiothérapie de rattrapage, il y a eu un changement d'attitude. On fait beaucoup moins de greffes autogreffes. On essaie de privilégier quand c'est possible, pour les patients à haut risque de rechute, une consolidation par ADCETRIS. Il y a une certaine hétérogénéité dans le territoire, parce que le médicament n'est pas inscrit sur la liste en sus. Tous les centres hospitaliers ne peuvent pas y avoir accès.

Je trouve que l'utilisation des données de santé publique est assez discutable. Je n'ai donc pas tellement poursuivi l'analyse sur ce point.

Je ne sais pas si c'était audible.

Pierre Cochrat, le Président. - Oui, très bien. Merci beaucoup pour cette analyse. Il n'y a pas de contribution de patients. Etienne a un commentaire.

M. Jeuniliné, membre de la CT. - Comme je dois partir juste après, je demande la parole en premier. C'était juste pour dire que j'étais globalement d'accord avec ce rapport de Marguerite. La principale question qui n'est pas simple, c'est de savoir à quel moment il vaut mieux l'ADCETRIS. En effet, la plupart des patients étaient déjà en rechute et ils avaient un fort risque d'avoir une rechute ultérieure. En gros, on leur donne de l'ADCETRIS alors qu'ils sont en rémission pour prévenir la rechute ultérieure. Sachant que parmi ceux-là, il y en a 40 % qui, même sans l'ADCETRIS ne rechutent pas. Cela veut dire que vous vous exposez tout de même 40 % des patients au produit sans bénéfice, puisque tous les patients du groupe placebo n'ont pas rechuté. Dans le groupe ADCETRIS, il y en a tout de même qui rechutent, et ces patients qui rechutent alors qu'ils avaient un traitement d'entretien par ADCETRIS, ils sont

traités selon d'autres modalités. Mais ils auraient pu, s'ils n'en avaient pas reçu précédemment, être rattrapés par ADCETRIS. D'ailleurs, c'est ce qui explique qu'il n'y a pas de différence en survie globale, puisque finalement, la plupart des gens qui n'en ont pas reçu dans les lignes antérieures en reçoivent après.

En revanche, c'est vrai qu'il y a environ 20 % des gens, à cinq ans, on est assez loin, qui ont eu ce traitement d'entretien et qui ne rechutent jamais. Pour au moins 20 % de ces patients à haut risque, il y a un bénéfice important parce qu'avec 16 mois d'ADCETRIS, on a évité une rechute ultérieure. Or, ces deuxièmes rechutes sont difficiles à soigner et nécessitent souvent de faire une allogreffe, avec toutes les complications que l'on a de l'allogreffe.

J'étais plutôt partisan de ne pas tellement modifier les conclusions du rapport précédent. Après, il y a une question en effet sur l'attribution d'un intérêt de santé publique. Si l'on regarde notre doctrine aujourd'hui, c'est une prévalence faible, pas de comparateur, et il faut un impact...

Oui, merci. On est dans la case K1 ou K2. Il faut démontrer soit un impact supplémentaire sur la morbi-mortalité sans dégradation, soit une amélioration dans le parcours de soins. On peut considérer qu'il y a tout de même un impact sur la morbi-mortalité, dans le sens où 20 % des patients ne vont pas faire de rechutes ultérieures. La qualité de vie a été difficile à prendre en compte.

Je suis désolé, mais je vais devoir me déconnecter.

Pierre Cochat, le Président.- OK. Merci Etienne. Y a-t-il d'autres commentaires notamment sur cette problématique de l'ESP ?

L'analyse faite par le Bureau est un peu différente. Je vais vous la lire. Elle consiste à dire que les nouvelles données qui confirment l'amélioration... Non, ce sont des discussions que nous devons avoir sans l'experte, je suis désolé.

Par contre, il y a des commentaires avant de Bernard.

M. Guillot, membre de la CT.- Je viens de recevoir une information sur le problème de la survie globale. Parce que la survie globale, manifestement, n'est pas modifiée. C'est une information nouvelle que l'on a par rapport à notre première évaluation. Est-ce que le taux de survie globale n'est pas finalement lié au développement de traitement ultérieur ? Est-ce lié à l'histoire naturelle de la maladie, qui fait que lorsque l'on a une survie sans progression, finalement c'est suffisant, ou que ça doit être considéré comme suffisant ?

Cela me gêne un peu, parce que si vraiment l'absence de survie globale améliorée a du sens, à ce moment-là, très clairement, sur l'intérêt de santé publique, on n'a pas d'amélioration de la morbi-mortalité au sens propre du terme, et la discussion sur la santé publique ne se pose pas. D'autant que les éléments qui sont avancés par le laboratoire sont méthodologiquement très incorrects en ce qui concerne la charge en soins. J'aimerais avoir un peu plus de précisions sur la valeur de la survie globale.

Mme Vignon.- En cas de chute post autogreffe, post-brentuximab, actuellement la recommandation c'est d'utiliser un inhibiteur de PD1, le pembrolizumab ou le nivolumab. Il y a une Commission de Transparence pour ADCETRIS 50 mg (lymphome de Hodgkin) (brentuximab vedotine) (CT-19312) TAKEDA FRANCE SAS Réévaluation suite saisine Ministères (CT)

a tout de même des résultats qui sont très intéressants. Ils font qu'on arrive finalement à rattraper dans un grand nombre de cas, et avec souvent derrière la sanction (inaudible 3.24.15) d'un traitement on ne sait pas pendant combien de temps.

La différence, c'est que ce sont des patients très jeunes. Quand ils rechutent, on va tout de même se battre pendant longtemps, pour essayer de les remettre en conditions. A mon avis, c'est comme cela que l'on explique l'absence de différence en survie globale. Ce sont des maladies qui ne sont pas non plus (inaudible 3.24.36 – coupure connexion) pendant six mois (inaudible 3.24.38). C'est comme cela que je l'explique.

Après, ce n'est pas tout à fait pareil, dans le parcours de soin d'un patient d'avoir une ligne de rattrapage et de ne jamais être traité, par rapport à avoir un enchaînement de lignes, en particulier avec la discussion (inaudible 3.24.56).

Pour revenir aussi sur le commentaire de Etienne sur l'exposition de l'ADCETRIS. Les recommandations du LYSA, un groupe français du lymphome, c'est d'utiliser l'ADCETRIS en rattrapage, dès la première ligne de rattrapage, en association avec la chimiothérapie. De toute manière, les patients reçoivent, en cas de rechute, de l'ADCETRIS, avant une greffe. La question qui se pose derrière c'est de faire la ponction oui ou non. De toute manière, en cas de rechute il faut (inaudible 3.25.28) considéré comme.

Pierre Cochat, le Président.- Sylvie de préférence mets dans le tchat, quand tu veux intervenir.

Mme Chevret, membre de la CT.- C'était juste pour répondre à la question. Parce que j'ai vu que dans le rapport qu'une analyse avait été faite avec des poids. Je ne sais pas si vous avez lu la méthode de pondération inverse, qui me laisse à penser qu'ils ont pris en compte les *cross-overs*, sans que cela ne modifie l'estimation du bénéfice en termes de survie globale. Je trouvais que c'était un élément important à ajouter contre le fait que le médicament ait amélioré la survie. Ils ont fait une analyse qui normalement a pris en compte les changements de traitement après.

Pierre Cochat, le Président.- OK. Serge.

M. Kouzan, membre de la CT.- J'ai deux questions. Personnellement, je ne suis pas étonné, quand il y a un *cross-over* de 70 %, qu'il n'y ait pas de différence de courbes de survie. Néanmoins, je voudrais savoir s'il y avait eu une courbe de survie sans progression, simplement des gens qui n'avaient pas bénéficié de ce *cross-over* ? C'est ma première question.

La deuxième question, je voulais savoir, compte tenu du fait que l'on parle maintenant d'immunothérapie, etc., la hiérarchisation de toutes ces options thérapeutiques pour le Hodgkin en rechute va-t-elle changer dans les années qui viennent ?

Mme Vignon.- Pour la première question, je n'ai pas vu cette courbe. Comme c'est une survie à deux ans, la plupart des patients *cross-overs* tout de suite au moment de la rechute. En général, c'est un événement assez précoce.

Pour la deuxième question, oui, c'est une vraie question. Actuellement, les inhibiteurs de PD1 sont en train de monter en ligne. On commence à discuter de les utiliser dès la première ligne,

le brentuximab aussi. Il y a même des protocoles avec association inhibiteur de PD1 et le brentuximab. C'est vrai que la place du brentuximab n'est pas encore fixée vraiment dans le temps. On est vraiment challengé par l'immunothérapie.

Pierre Cochat, le Président.- OK. Jean-Christophe Lega. Ou Sylvie, si tu veux rebondir là-dessus.

Mme Chevret, membre de la CT.- Je veux bien. C'est ce que je viens de dire. Je ne sais pas si j'ai été très claire. Mais ce que j'ai lu dans le rapport, c'est qu'ils ont fait une méthode de pondération inverse. Ce n'est pas détaillé dans ce que j'ai, mais normalement, ce sont des méthodes qui permettent de prendre en compte justement les *cross-overs*. C'est fait pour ça. On ne peut pas donner des courbes de survie, sauf par la méthode de Simon et Marcus, parce que le *cross-over* dépend du temps. Faire des courbes de survie avant le *cross-over*, ce sont des censures informatives, cela n'aurait pas de sens.

Ce qu'ils ont fait me semble plus correct, mais le HR qui prend en compte justement ces *cross-overs* ne montre pas de différence significative. Je voulais juste réinsister là-dessus pour dire que cela a été fait, mais sans conclure à une différence.

Pierre Cochat, le Président.- Sans exploiter correctement, Jean-Christophe Lega.

M. Lega, membre de la CT.- Non, je crois que tout a été dit et bien dit. Merci Pierre.

Pierre Cochat, le Président.- D'accord. François, tu rebondissais sur le commentaire de Sylvie. Jean-Pierre Thierry.

M. Thierry, membre de la CT.- Je ne sais pas si l'on peut avoir une réponse sur une étude de qualité de vie vu la méthodologie du *cross-over*. Mais au-delà, quelles sont aujourd'hui l'expérience et la préférence des patients en vie réelle en France, par rapport à cette proposition de stratégie ?

Mme Vignon.- Par rapport à la proposition de faire de l'entretien, de surveiller et de rattraper en cas de rechute ?

M. Thierry, membre de la CT.- Oui, c'est la place du produit dans la stratégie telle qu'elle est proposée aujourd'hui. Eventuellement, y a-t-il des éléments exploratoires disponibles sur la qualité de vie ?

Mme Vignon.- Honnêtement, ce n'est pas tellement le choix du patient. En général, lorsque l'on annonce à un patient qu'il rechute, on lui explique tout de même. Autant au diagnostic on lui explique que c'est une maladie au bon pronostic, qu'au moment de la rechute, on lui dit que le traitement va être beaucoup plus lourd et que la guérison est moins certaine. En général, ils adhèrent à ce qu'on leur propose.

Actuellement, on propose tout de même le brentuximab en entretien, chez les patients à haut risque, vraiment dans le cadre de l'AMM. Déjà, c'est comme je vous le dis, parce qu'ils ont déjà été exposés avant. Nous n'avons donc pas l'impression de « griller » une ligne, et parce qu'on a plutôt envie de retarder la rechute. Quitte à faire une ligne de rattrapage, autant le faire le mieux possible.

Après, la qualité de vie, c'est une vraie question, je n'ai pas de données comme cela. C'est vrai que la neuropathie peut être un problème. Finalement, sur les 16 cures qui sont préconisées, souvent on n'arrive pas au bout à cause d'une dose limitante toxique sur la neuropathie.

C'est sûr que ce n'est pas un traitement qui est si anodin que ça en termes de qualité de vie.

M. Thierry, membre de la CT.- OK. Le chef de projet veut-il commenter un peu ce qu'il a écrit ?

Le chef de projet pour la HAS.- C'était pour confirmer ce qui a été dit. C'est effectivement une analyse qui a pris en compte les patients qui ont eu du *cross-over*, donc qui ont rechuté. Mais c'est une analyse complètement exploratoire qui a été faite après. Rien de plus que ce qui a déjà été dit.

Pierre Cochat, le Président.- Très bien. Merci. Merci beaucoup, Madame Vignon, pour votre contribution et votre expertise. Merci de vous déconnecter pour que l'on en discute encore un peu et que l'on vote. Bonne journée. Merci.

(Marguerite Vignon quitte la séance.)

Pierre Cochat, le Président.- Je ne sais pas s'il y a d'autres commentaires. J'allais vous dire un peu trop tôt ce que le Bureau avait conclu. Les nouvelles données confirment l'amélioration en termes de survie sans progression, mais que la survie globale n'est pas différente par rapport au placebo. L'absence de données permettant de conclure à une amélioration ou une dégradation de la qualité de vie, comme vient de le dire le chef de projet, ce sont des données exploratoires. Les données sur le parcours de soins ne sont pas exploitables. La tolérance est acceptable, voire assez bonne, selon l'expertise. Mais elle a eu deux langages, vous l'avez vu. Parce qu'en cours, lorsqu'elle a présenté son topo, elle n'a pas trop développé la neuropathie, et là, elle l'a développée un peu à la fin.

La proposition du Bureau était de maintenir un SMR important et un ASMR IV dans la stratégie, et l'absence d'ISP dans un cadre où une amélioration de la survie globale était attendue. L'ISP aurait été reconnu en cas d'impact sur la morbidité et la mortalité en l'absence de dégradation du parcours de soins et/ou de vie dans cette indication.

Tout cela, compte tenu aussi du commentaire d'Etienne, qu'il a fait avant de partir, qui était important aussi. Visiblement, il considérait que l'on avait des éléments suffisants pour admettre un ISP. C'est un peu difficile. Pour l'ISP, c'est vrai qu'il y a aussi le terme de morbi-mortalité que nous n'avons pas trouvé finalement très bon au niveau du Bureau, que l'on a décidé peut-être de revisiter.

M. Guillot, membre de la CT.- Tout à fait d'accord sur la morbi-mortalité. Lorsque l'on avait mis en place cette grille, morbi-mortalité, c'était clairement dans une pathologie où il n'y avait pas de mortalité attendue, mais une morbidité plus ou moins importante. C'est là que l'on attendait l'amélioration.

Pierre Cochat, le Président.- C'est ça.

M. Guillot, membre de la CT.- Quand par contre il y avait une mortalité attendue, c'était bien la mortalité qui était l'objectif principal.

Pierre Cochat, le Président.- Oui, tu as raison, Bernard, c'est comme cela qu'on l'a effectivement retenu et interprété. Mais c'est vrai que le terme en lui-même n'est pas suffisamment explicite, puisqu'il faut effectivement dire ce que tu viens de dire derrière. Cela ne coule pas de source.

M. Guillot, membre de la CT.- Oui, cela prête à confusion parce qu'on pourrait penser que sur une maladie mortelle, l'amélioration de la morbidité est déjà un critère suffisant.

Pierre Cochat, le Président.- Exactement.

M. Guillot, membre de la CT.- Quand on avait mis en place cette grille, je ne pense vraiment pas que c'était dans cet esprit.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Je confirme ce que dit Bernard.

M. Guillot, membre de la CT.- Merci, Françoise.

Pierre Cochat, le Président.- Hugues.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Puisque j'ai la parole, je suis tout de même frappée de ce qu'elle a dit, que l'on n'arrive pas à faire les 16 cures chez la plupart des patients pour des problèmes neurologiques. L'amélioration de la qualité de vie me paraît tout de même très discutable.

Pierre Cochat, le Président.- Tout à fait.

M. Guillot, membre de la CT.- Je confirme, Françoise, pour le coup, tu vas dans mon sens, c'est que l'ADCETRIS, qui a aussi l'AMM dans la (inaudible 3.36.16), très clairement, on est limité sur le nombre de cures à cause des neuropathies, qui sont des neuropathies sévères et qui obligent à arrêter le traitement au bout de quatre ou cinq cures, grand maximum. Franchement ce n'est pas si maniable que cela et si simple.

Pierre Cochat, le Président.- Hugues Bondon.

M. Blondon, membre de la CT.- Personnellement, j'aurais du mal à trouver un intérêt de santé publique sur les données qui ont été présentées. En revanche, je me demande, même s'il n'y a pas de données de survie globale, et on a compris pourquoi, si le fait qu'il y ait un plateau confirmé à cinq ans, avec une différence très significative en survie sans progression entre les deux groupes, ne justifierait pas une ASMR III. Cela permettrait de résoudre également le problème de l'accès à la liste en sus.

Mme Chevret, membre de la CT.- Inaudible 3.37.12 avant le début du plateau, parce qu'il y a tout de même beaucoup de censure. Combien y a-t-il de patients au début du plateau qui sont exposés encore ? Ce n'est pas pareil s'il y a une dizaine de patients, et s'il y en a une cinquantaine.

Le chef de projet pour la HAS.- Non, je vais essayer de retrouver, mais nous n'avons pas le critère de jugement principal qui est évalué par le comité indépendant. Il faut que je voie le nombre de sujets par l'investigateur. Je regarde ça et je vous le dis.

Mme Chevret, membre de la CT.- C'est sous la courbe, normalement, les effectifs explosés. J'ai une courbe sans chiffre en dessous.

Pierre Cochat, le Président.- Moi aussi.

Mme Chevret, membre de la CT.- C'est juste pour mieux comprendre. Comme le suivi est insuffisant, toutes les courbes se terminent par un plateau.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Au plateau, il y a quatre à cinq malades par groupe.

Mme Chevret, membre de la CT.- Il n'y a plus grand monde. A partir de 45 mois, ils ne sont plus de dix, mais avant. Je ne sais donc pas si c'est un vrai plateau. Vous voyez, il y a beaucoup de censure à partir de 24 mois, même. Je pense que cela mériterait d'être vérifié.

Pierre Cochat, le Président.- Que penses-tu, Sylvie, de ces chiffres en fin de courbe ?

Mme Chevret, membre de la CT.- Je trouve qu'il n'y a pas suffisamment de monde à partir de 24 mois, vu le nombre de censures qu'il y a autour de deux ans. Pour m'assurer que ces individus, effectivement, ne vont pas rechuter ultérieurement.

Pierre Cochat, le Président.- Mais là, pour le coup, je te retourne le critère pertinence. Y a-t-il des éléments pour dire qu'il y a assez ou pas assez, quand on est en fin de courbe comme cela ?

Mme Chevret, membre de la CT.- Tu vois bien qu'à la fin, il reste moins de dix malades, donc non, ce n'est pas un vrai plateau.

Pierre Cochat, le Président.- Non, je n'ai pas vu la partie avec moins de dix malades, excuse-moi.

Mme Chevret, membre de la CT.- Ce sont les chiffres en dessous : à partir de 36 mois, il y a dix...

Pierre Cochat, le Président.- OK, pardon, je n'avais pas vu.

M. Peron, membre de la CT.- L'experte ne nous a pas présenté des données à long terme ? J'ai eu l'impression de voir une courbe différente, dans la présentation de l'experte.

Pierre Cochat, le Président.- Il y a une courbe dans son rapport, j'ai vu.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Oui, je l'ai dans son rapport, mais ce n'est pas la même.

Pierre Cochat, le Président.- Il n'y a pas les chiffres en dessous.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Il n'y a pas les chiffres en dessous. Il faut prendre la courbe dont parle Sylvie.

Mme Chevret, membre de la CT.- C'est la seule que j'ai, pour interpréter.

Pierre Cochat, le Président.- Il me semble que dans son rapport que je ne l'ai pas sous le nez, il y avait deux courbes. Je me trompe ?

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Non, il n'y en a qu'une. Si, il y a une deuxième.

Plusieurs personnes parlent en même temps.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Il y a une courbe (inaudible 3.40.43) pathologies où il n'y a pas non plus de chiffres.

Pierre Cochat, le Président.- Il n'y avait pas d'effectifs. Ni dans l'une ni dans l'autre, il n'y avait les effectifs, je m'en rappelle.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- D'accord, ni l'un ni l'autre. La deuxième courbe est de 2021, mais il n'y a pas de chiffres. Il y a une troisième courbe.

M. Kouzan, membre de la CT.- Il y a une troisième courbe qui était demandée par l'EMA, en fonction des facteurs de risques.

Sarah Koné, pour la HAS.- C'est le même suivi qu'a présenté le chef de projet, ce n'est pas plus long. Elle n'a pas plus de recul dans la courbe qui est dans le rapport que celle qu'elle a présentée.

Le chef de projet pour la HAS.- Je ne sais pas où viennent les courbes du rapport de l'experte. Je n'utilise que les courbes qui viennent des rapports d'étude clinique.

Pierre Cochat, le Président.- Oui, tout à fait.

Plusieurs personnes parlent en même temps.

Pierre Cochat, le Président.- attendez, pas tous à la fois. Sylvie, vas-y.

Mme Chevret, membre de la CT.- Ce n'est pas du tout la même courbe que celle qui est dans le rapport.

Pierre Cochat, le Président.- Oui. Et Françoise, je crois.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- La troisième courbe du rapport, où il y a quatre courbes sur la même image, il y a aussi un tout petit nombre de patients à partir de plus longtemps, 60 et quelques mois.

M. Kouzan, membre de la CT.- Oui, mais beaucoup plus. Il y a une trentaine de patients dans chaque groupe.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- 136, 44, 84, 82 pour partir.

Michel Clanet, le Vice-Président.- Elle dit que c'est l'étude AETHERA, et que c'est le *cut off* du 27 avril 2020. Nous devons l'avoir quelque part cette courbe.

Pierre Cochat, le Président.- Oui, on doit l'avoir dans le dossier du laboratoire.

Michel Clanet, le Vice-Président.- En fonction des facteurs de risque.

Mme Chevret, membre de la CT.- Elle l'a sorti d'un abstract, parce qu'elle a mis à ASH 2020.

Pierre Cochat, le Président.- C'est un peu embêtant.

M. Kouzan, membre de la CT.- Je suis tout de même frappé par l'existence de plateaux, et de la pertinence clinique soulignée par Etienne Lengliné.

Pierre Cochat, le Président.- Oui, par l'experte aussi. C'est sûr. Mais c'est vrai que les effets ne sont pas très robustes. Je pense que nous n'avancerons pas vis-à-vis de cela, parce que nous n'allons pas changer les chiffres. Nous allons être obligés de faire avec ce qu'on a.

Mme Chevret, membre de la CT.- On ne peut pas leur demander les courbes actualisées ?

Pierre Cochat, le Président.- Si, mais nous ne les aurons pas pour notre jugement d'aujourd'hui. Là, c'est tout de même une réanalyse du dossier à distance. S'ils ne les ont pas fournies, c'est qu'ils n'avaient pas les données.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Oui, c'est chaud quand même.

Pierre Cochat, le Président.- La première évaluation, c'était tout de même en 2017. Je vous propose de voter sur l'ISP, le SMR et l'ASMR. Je vous rappelle que le Bureau avait plutôt plaidé en faveur d'une absence d'ISP, mais j'ai bien compris les réserves de ceux qui ne partageaient pas, un SMR important et un ASMR IV dans la stratégie, ce qui d'ailleurs correspond à l'évaluation, l'ISP mise à part, qui avaient été faites en 2017.

M. Blondon, membre de la CT.- L'ISP aussi.

Pierre Cochat, le Président.- Non, il n'y avait pas d'ISP en 2017.

M. Blondon, membre de la CT.- Là, le Bureau recommande un ISP ?

Pierre Cochat, le Président.- Non.

M. Blondon, membre de la CT.- Donc, c'est pareil.

Pierre Cochat, le Président.- Oui, c'est ça, tu as raison.

M. Naudet, membre de la CT.- Je suis très gêné parce que vous avez vu l'argumentaire du Conseil d'Etat pour dire qu'ils n'étaient pas d'accord ? Parce que c'est long et c'est difficile à lire en même temps de suivre les débats. Pourrait-on résumer un peu pour savoir pourquoi ils réfutent ?

Pierre Cochat, le Président.- Claire, peut-être.

Claire Brotons, pour la HAS.- Je vous ai envoyé après un extrait. Désolée, je ne l'ai pas fait immédiatement.

M. Naudet, membre de la CT.- On ne peut pas lire tout en même temps.

Pierre Cochat, le Président.- Je n'ai pas eu le temps de tout lire non plus.

Claire Brotons, pour la HAS.- Bien sûr. Donc les éléments qui intéressent le dossier : elle parlait d'abord de la prévoyance, parce qu'à l'époque, c'est vrai que la prévoyance était un argument, quand on avait une prévalence faible, pour rejeter un ISP.

Elle dit : « *en l'espèce ce paramètre de la prévoyance nous paraît devoir demeurer presque transparent.* » Aujourd'hui, l'histoire de la prévoyance, finalement, ce n'est pas contraignant pour l'ISP.

Elle continue par : « *Or les deux motifs qui le complètent semblent tout aussi fragiles. Ainsi, d'une part, pour conclure à l'absence de réponse au besoin médical identifié, l'avis de 2017 s'est fondé sur son absence d'impact sur la morbidité et la mortalité des patients concernés. Pourtant, s'il est vrai que les éléments relatifs aux gains de survie globale procurés par la nouvelle indication étaient encore à l'étude les données disponibles à la date de l'avis montraient un allongement de la durée de survie sans progression de la maladie de plus de 18 mois.*

D'autre part, le constat de l'impact potentiellement négatif de la spécialité sur la qualité de vie des patients nous semble une conclusion singulière, là où les résultats des études mentionnées dans l'avis indiquent que cette spécialité est administrée en séjour hospitalier ambulatoire et permet aux patients concernés, notamment les plus jeunes, de poursuivre une activité normale, contrairement au traitement de deuxième et de troisième ligne.

Il apparaît en outre que la qualité de vie des patients traités au moyen de ce médicament n'est pas différente de celle des patients dans le bras placebo. La commission de la transparence a d'ailleurs estimé, en évaluant le SMC, qu'était important le rapport efficacité effets indésirables du médicament. »

Elle poursuit par : « *Les éléments en défaveur de l'ISP semblent donc finalement de peu de poids face à un médicament sans véritable alternative thérapeutique qui permet d'offrir à des patients souffrant d'une maladie grave plus d'un an et demi de survie sans progression de cette maladie. Ajoutons que la spécialité présente l'avantage, dans cette nouvelle indication, d'offrir plus tôt dans les lignes de soins un traitement qui serait de toute façon proposé, mais dans de moins bonnes conditions, aux malades pour lesquels la greffe autologue présente malheureusement peu de chances de réussite.* »

Pierre Cochat, le Président.- Le chef de projet peut nous rappeler qu'elle est la population cible.

Le chef de projet pour la HAS.- Au maximum 120 patients par an. Je profite aussi, je vous ai mis un message pour vous montrer d'où venait la courbe. C'est, en fait, un article, mais c'est une courbe qui a moins de recul que les données fournies par le laboratoire dans le rapport final, la courbe que je vous ai montrée tout à l'heure.

Pierre Cochat, le Président.- Donc, il y a forcément moins de patients. Non, pas forcément. La durée maximale est de combien dans chacune des courbes ?

M. Kouzan, membre de la CT.- Dans la publication, cela va jusqu'à 84 mois.

Commission de Transparence

ADCETRIS 50 mg (lymphome de Hodgkin) (brentuximab védotine) (CT-19312) TAKEDA FRANCE SAS Réévaluation suite saisine Ministères (CT)

Pierre Cochat, le Président.- Et dans celle du chef de projet ?

Le chef de projet pour la HAS.- Dans le rapport, cela va jusqu'à 108.

Pierre Cochat, le Président.- D'accord.

M. Kouzan, membre de la CT.- Si je lis bien à 68 mois, il y a encore 47 patients d'un côté et 32 de l'autre, ce qui n'est pas mal.

Pierre Cochat, le Président.- Ce qui n'est pas mal.

M. Kouzan, membre de la CT.- C'est entre 76 et 80 mois que cela chute.

Pierre Cochat, le Président.- Sylvie, ton micro, on ne t'entend pas.

Mme Chevret, membre de la CT.- Je vois la courbe qu'a reproduite l'expert, mais je ne vois pas les effectifs en dessous. Ils sont où ?

M. Kouzan, membre de la CT.- Ils sont dans la publication.

Mme Chevret, membre de la CT.- J'ai la publication sous les yeux.

M. Kouzan, membre de la CT.- Ils sont également le fichier Word de l'expert.

Mme Chevret, membre de la CT.- C'est vrai qu'il y a plus de monde. Ce qui est étonnant, c'est pourquoi ils ne l'ont pas mis dans le dossier, n'est-ce pas ?

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Mais réglementairement, on peut voir des éléments qui ne sont pas fournis par le laboratoire.

Pierre Cochat, le Président.- Non, donc si cela n'y était pas, on ne peut pas se baser là-dessus. Mais c'est surprenant dans le cadre de leur démarche qu'il ne l'ait pas mis.

Claire Brotons, pour la HAS.- Si l'on ne peut pas vérifier la méthode de cette courbe, on ne peut pas vraiment la prendre en compte. On ne la prend pas en compte d'ailleurs.

Le chef de projet pour la HAS.- C'était peut-être une explication possible, c'est que c'était une analyse exploratoire. Vu que la survie sans progression est positive et a été démontrée sur la première analyse. Là, c'est une analyse juste de suivi. Mais ce que nous avons eu formellement, ce sont les résultats finaux de l'étude avec notamment la survie globale.

Mme Simonin, membre de la CT.- J'ai également un commentaire, Pierre.

Pierre Cochat, le Président.- Vas-y.

Mme Simonin, membre de la CT.- Juste pour la liste en sus, il y a eu des annonces au CSIS qui ont été données. Maintenant, il va falloir que ce soit suivi d'effet. Sur la liste en sus, dès lors qu'une amélioration du service médical rendu est reconnue par la Haute Autorité de Santé et qu'un service médical important a été octroyé, les médicaments rentreraient sur la liste en sus. A suivre évidemment dans son application. Mais cela va réformer complètement le

système. Cela veut dire qu'un médicament qui a un SMR important, s'il a une ASMR IV ou V, rentrera dans la liste en sus. Cela modifie l'abord que l'on avait.

Pierre Cochat, le Président.- IV ou V, tu dis ?

Mme Simonin, membre de la CT.- Oui.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Supprimer les ASMR III, compassionnels ?.

Mme Simonin, membre de la CT.- IV ou V, effectivement, puisque dès lors qu'une amélioration du service médical rendu est reconnue, donc c'est à partir de IV. Après, il faut en même temps, un service médical rendu important. Ce sont ces deux critères et c'est ce que les associations demandaient sur un courrier qui est parti vers le ministre de la Santé.

Un intervenant.- On retourne la logique.

Pierre Cochat, le Président.- Clairement, la liste en sus, c'est une parenthèse, va être révisée. La DSS s'y est officiellement engagée. Bref.

M. Guillot, membre de la CT.- Cela facilite le vote.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Cela facilite l'évaluation scientifique.

Pierre Cochat, le Président.- Oui, c'est clair.

Un intervenant.- Mais là, il y a tout de même une amélioration de la morbidité, soulignée par les hématologues qui s'occupent des patients.

M. Guillot, membre de la CT.- Oui, mais c'est une maladie mortelle.

L'intervenant précédent.- Non, mais elle n'est plus mortelle comme avant 1965.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- On est en troisième registre.

Plusieurs personnes parlent en même temps.

Pierre Cochat, le Président.- Là, on raisonne mortalité, ce sont ceux qui sont résistants à tout le reste. Nous allons voter. On vote : ISP, SMR et ASMR.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Elisabeth Gattulli, pour la HAS.- Concernant l'ISP, nous avons une voix pour la reconnaissance d'un ISP, 17 voix pour une absence d'ISP et deux abstentions. Concernant le SMR, nous avons 19 voix pour un SMR important et une abstention. Concernant l'ASMR, nous avons 18 voix pour une ASMR IV, dans la stratégie thérapeutique et une abstention et une ASMR III. C'est donc : absence d'ISP, SMR important et ASMR IV.