



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 02 juin 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. ELZONRIS – Examen – Inscription

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

Le Chef de Projet, pour la HAS.- Bonjour à tous. Il s'agit de la demande d'inscription d'ELZONRIS, le tagraxofusp, en monothérapie pour le traitement de première ligne des patients adultes présentant un néoplasme à cellules dendritiques plasmacytoïdes blastiques. C'est une AMM qui a été obtenue le 7 janvier 2021. ELZONRIS est actuellement disponible dans le cadre d'une ATU nominative, avec un périmètre un peu plus large que celui de KAMM, car non limité aux traitements de première ligne.

Les données fournies pour cette demande reposent essentiellement sur une étude de phase 1-2 non comparative qui s'est déroulée en 4 étapes et dont l'étape 1 a été considérée comme la cohorte confirmatoire.

Le laboratoire sollicite un SMR important, une ASMR III et un ISP.

Je vais laisser la parole à Étienne Lengliné, qui est notre expert.

Étienne Lengliné, membre de la CT.- Bonjour. Vous avez reçu mon rapport. En gros, nous sommes dans une maladie assez particulière. C'est une hémopathie maligne rarissime pour laquelle nous avons quand même vu des cas occasionnels. L'incidence est difficile à évaluer parce que cette pathologie n'était pas bien reconnue avant. Elle était classée dans d'autres catégories d'hémopathies. C'est grâce au progrès de l'immunophénotypage et notamment de la cytométrie en flux que l'on a pu identifier que ces cellules viennent d'une origine de cellules dendritiques plasmacytoïdes qui sont à l'état physiologique, les cellules qui fabriquent l'interféron alpha. Elles expriment donc des marqueurs de cellules dendritiques plasmacytoïdes. Cela peut ressembler à un lymphome, cela peut ressembler à une leucémie aiguë. On sait maintenant un peu mieux les reconnaître cytologiquement.

C'est très rare. Cela a été décrit à peu près à tous les âges de la vie, mais avec quand même une nette prédominance chez les sujets âgés. Cliniquement, la caractéristique principale est qu'il y a une propension très importante à avoir une infiltration cutanée. Ce sont des lésions qui sont soit uniques soit multiples, souvent très infiltrées et souvent assez tumorales. Il y a également une infiltration assez courante de la moelle osseuse, avec une insuffisance médullaire, des cytopénies, des ganglions, du système nerveux central assez fréquemment également. C'est une maladie qui a un profil d'évolution clinique proche d'un lymphome agressif d'une leucémie aiguë. Ce sont des maladies assez aiguës et agressives.

Le diagnostic n'est pas difficile à faire si l'on connaît cette entité et si l'on a les anticorps qui permettent d'identifier que les cellules sont bien des cellules dendritiques devenues cancéreuses, donc qu'elles expriment des marqueurs de cellules dendritiques plasmacytoïdes, notamment BDCA-2, TCL1, CD4, CD56, qui doivent faire suspecter le diagnostic.

Du fait de l'identification récente de la pathologie et de son caractère rare, c'est une maladie qui jusqu'à maintenant n'a pas fait l'objet d'essais cliniques prospectifs dédiés. Les données dont nous disposons sur les traitements sont issues de cohortes rétrospectives, mais qui sont

donc des registres ou des recueils rétrospectifs de patients pour lesquels on a fait le diagnostic parfois même rétrospectivement de cette pathologie. On a donc pu comparer les traitements qui avaient été reçus, qui sont principalement des traitements qui sont faits pour des patients atteints de lymphome agressif ou des traitements de type leucémie aiguë.

Quand on voit ces séries, les messages que l'on peut en tirer sont qu'en gros, avec des traitements de lymphome agressif ou de leucémie aiguë, on obtient, chez la majorité des patients, des rémissions complètes, c'est-à-dire une disparition des lésions cutanées, voire même des rémissions complètes médullaires, avec une définition qui est la même que celle qui serait utilisée pour une leucémie aiguë, à savoir une reconstitution de l'hématopoïèse et la disparition des cellules tumorales.

Les rémissions complètes sont décrites à des taux autour de 50 % lorsque l'on utilise des chimiothérapies de type lymphome et de façon un peu plus importante quand on utilise des chimiothérapies de leucémie aiguë, en sachant que même au sein de ces groupes de traitement, il y a des adaptations posologiques liées notamment aux comorbidités et à l'âge des patients. Comme je l'ai rappelé tout à l'heure, ce sont des patients souvent âgés. On ne peut pas faire de traitements de leucémie aiguë, de type chimiothérapie intensive, aux patients parmi les plus âgés.

En cas de rémission complète, il y a aussi des études rétrospectives qui ont montré qu'il y avait un probable bénéfice à faire une greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques, avec au moins deux séries consécutives qui montrent qu'en cas de greffe de cellules souches hématopoïétiques, on obtient un tiers de patients qui rechutent après la greffe et les autres qui ne rechutent pas, avec des médianes de survie plutôt longues, et des survies globales à 3 ans autour de 40 %, en sachant que là on s'adresse à une petite proportion des patients atteints de la maladie, puisque pour avoir une greffe de cellules souches hématopoïétiques il faut être parmi les plus jeunes et en bonne condition et en rémission.

Chez les patients qui n'ont pas de greffe de cellules souches hématopoïétiques, généralement, ce qui est fait en rémission, c'est de poursuivre des chimiothérapies de type lymphome ou leucémie aiguë. Dans ce cas, on observe quasiment dans tous les cas une rechute qui est généralement précoce et généralement réfractaire. C'est-à-dire que les lignes ultérieures que l'on utilise ne permettent pas d'obtenir une deuxième rémission complète, et les patients décèdent de leur maladie, avec des durées de survie globale qui sont mauvaises, qui sont assez courtes dans cette pathologie, autour de 18 mois à 2 ans.

Aujourd'hui, il y a un essai académique de phase 2, un PHRC national multicentrique, qui évalue une chimiothérapie optimisée pour ces patients et qui fait appel notamment à du méthotrexate et de l'asparaginase en association avec des anthracyclines. Le dossier présenté aujourd'hui est un nouveau médicament qui est assez intéressant. En fait, c'est l'interleukine 3 qui a été modifiée pour lui coller une toxine diphtérique, et comme les cellules tumorales expriment fortement le récepteur à l'interleukine 3, le CD123, le médicament se fixe sur les cellules tumorales et la toxine est libérée à l'intérieur des cellules. Le dossier que l'on nous présente est une étude de phase précoce. Il y a un essai multicentrique qui a été conduit uniquement aux États-Unis et qui est non comparatif, multicohorte. C'est une phase 1-2 qui a évalué l'effet du tagraxofusp dans plusieurs cohortes de patients. Il y avait même une cohorte de patients atteints de LAM, donc pas du tout le contexte actuel.

Cette étude a été publiée dans le New England. Dans l'étude du New England, ils rapportent tous les patients qui ont reçu le produit en première ligne et en rechute. Notamment, en première ligne ils ont pris même ceux qui avaient eu les posologies inférieures à celles de l'AMM dans les cohortes d'escalade de dose. Le diagnostic était centralisé. Les patients inclus correspondent vraiment aux patients que l'on voit en pratique courante. Il n'y en avait que la moitié qui avaient une infiltration médullaire. Cela peut avoir une importance, notamment pour la définition de la rémission complète.

Le critère de jugement principal était un critère de réponse, et donc de rémission complète ou de rémission complète avec anomalie cutanée minimale, ce qui peut être vraiment discutable parce que du coup, la rémission complète cutanée avec anomalie minimale sera la seule « cible » pour un certain nombre de patients inclus. Dans la prise en charge habituelle, on a plutôt tendance à faire des imageries de type PET scan pour documenter la rémission, puisqu'habituellement ce sont vraiment des lésions tumorales. Surtout, la critique que l'on peut faire est que comme je l'ai dit, la rémission complète n'est pas un critère de jugement pertinent dans cette pathologie. Ce qui compte est éventuellement la durée de réponse, ou la survie globale, plutôt que la rémission complète, qui est obtenue avec la majorité des chimiothérapies que nous utilisons actuellement.

Ils avaient pris des hypothèses statistiques. Il n'y a pas de comparaison. Ils n'ont même pas comparé avec un comparateur externe, mais l'hypothèse statistique de départ était d'avoir une borne inférieure de l'intervalle de confiance de taux de rémission complète qui était supérieure à 10 %. Pour moi, cela ne prend pas du tout en compte les résultats des traitements que nous avons actuellement à disposition. C'est faire comme si les patients ne recevaient pas de traitement en première ligne aujourd'hui, donc cette hypothèse statistique initiale ne me semble vraiment pas pertinente.

Je crois que les résultats ont été mentionnés, ils sont décrits sur 29 patients naïfs de traitement qui ont été traités en première ligne à la dose de l'AMM. Initialement, le protocole prévoyait qu'il y avait 5 ou 6 cycles au maximum, et finalement il y a eu un amendement pour dire qu'ils pouvaient le recevoir jusqu'à progression. Les patients qui obtenaient une rémission complète continuaient donc à recevoir des cycles de tagraxofusp en « consolidation ». Ceux qui étaient jugés comme candidats à une greffe de cellules souches hématopoïétiques, parce qu'ils étaient en rémission et « fit » pour avoir une greffe, étaient allogreffés.

Il y a 7 patients, parmi les 13 de l'étape 3, qui ont obtenu une rémission complète, et 21 patients parmi l'ensemble des 29 patients. La médiane de survie sans progression était de 7,3 mois. La médiane de survie globale était de 25 mois. On peut vraiment s'interroger sur l'interaction avec la greffe de moelle qui a été réalisée chez quasiment la moitié des patients.

J'ai donné les critiques en décrivant le dossier. C'est qu'il n'y a pas d'approche comparative avec un traitement standard, ou au moins une cohorte externe, alors que c'était faisable. Il y a d'ailleurs une base de données nationale, coordonnée par Besançon qui recueille les cas de tous les BPDCN en France. L'hypothèse de départ n'est pas bonne. Le critère de jugement principal n'est pas pertinent. L'évaluation a été faite par l'investigateur. Il n'y avait pas d'imagerie. Il n'y a pas de pertinence clinique du taux de RC, eu égard à l'évolution habituelle de la maladie. Il y a une interférence avec la greffe allogénique, qui a été reçue par la moitié des patients en rémission complète, ce qui ne rend pas possible de découpler l'effet du

traitement et de la greffe chez les patients en rémission complète. Les critères de survie sans progression et de survie globale, qui étaient des critères uniquement exploratoires, sont assez proches de ceux qui sont rapportés dans les cohortes rétrospectives.

Il y a un enjeu aussi sur la tolérance. Le principal effet secondaire de ce nouveau médicament est l'observation de syndromes de fuite capillaire potentiellement graves, avec des œdèmes périphériques, voire des anasarques, des insuffisances cardiaques. Ces syndromes étaient rapportés chez un taux assez faible de patients de façon brute, chez 14 %, dont 1 décès. Néanmoins, il a été identifié notamment par la FDA que c'était un effet secondaire difficile à authentifier, donc ils ont essayé, par un algorithme bioclinique, de retrouver les patients qui avaient potentiellement un syndrome de fuite capillaire. Avec cet algorithme, ils estiment qu'il y a une possibilité que jusqu'à quasiment 50 % des patients aient eu un syndrome de fuite capillaire. Ce n'est pas négligeable chez une population potentiellement fragile et âgée.

En conclusion, pour moi il n'y a absolument pas les critères de notre doctrine pour obtenir un SMR, dans un contexte où c'est une maladie pour laquelle les patients reçoivent des chimiothérapies standards et des greffes de moelle, et pour laquelle il n'y a pas de démonstration d'un bénéfice du produit.

Pierre Cochat, le Président.- Merci, Étienne. Il y a une question de Françoise.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Bravo, Étienne. Tu as bien défendu tous les arguments pour un SMR insuffisant. Tu as parlé de PHRC et je voulais te poser la question suivante, si jamais il nous prenait l'idée d'accepter ce médicament. Les inclusions dans le PHRC national sont-elles terminées ?

Étienne Lengliné, membre de la CT.- Non, les inclusions ne sont pas finies. Si jamais nous le prenons, potentiellement cela limitera la possibilité d'inclure les patients dans le PHRC.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- D'accord. Merci.

Pierre Cochat, le Président.- Bernard ?

Bernard Guillot, membre de la CT.- Merci beaucoup d'avoir fait toute cette revue de la littérature dans ton rapport. C'est une maladie très rare, de description récente. Effectivement, le concept thérapeutique qui est proposé est relativement intéressant puisqu'il est ciblé sur le CD123. Malheureusement, les résultats ne sont pas du tout au rendez-vous puisque comme tu l'as très bien dit, c'est une pathologie particulièrement chimiosensible donc quelle que soit la chimiothérapie que l'on fait on va avoir des réponses. Le problème n'est donc pas la réponse mais la durée de la réponse et la capacité éventuellement à faire une greffe à ces patients. Je partage complètement ton avis. La seule cohorte qui correspond à l'indication est la cohorte 3, c'est-à-dire 13 patients. Même si encore une fois c'est une maladie très rare, je pense que l'on peut faire mieux.

Ce qui m'inquiète un peu, pour anticiper un peu la question de Serge ensuite, c'est que je n'ai pas l'impression dans le dossier, mais vous pourrez me contredire, qu'il y ait tant de développements évidents sur les lymphomes plasmacytoïdes à cellules dendritiques. C'est un peu inquiétant, parce que je ne sais pas si un jour nous verrons l'intérêt de cette

thérapeutique. Après, pour encore enfoncer le clou, la tolérance est loin d'être parfaite. Le syndrome de fuite capillaire, ce n'est pas idéal, en particulier chez les gens âgés et c'est un lymphome chez des gens âgés, même si le range d'âge est assez large. Nous avons à la fois une prise de risque sur l'efficacité et une prise de risque sur la tolérance. Je confirme que je ne vois pas comment nous pourrions retenir ce médicament actuellement. Je n'ai pas connaissance d'une ATU pour ce médicament, qu'elle soit nominative ou de cohorte, mais là encore je veux bien une précision du service.

Étienne Lengliné, membre de la CT.- Si, il y a une ATU nominative qui a été demandée. Il y a 5 ou 6 patients qui l'ont reçu dans le cadre de l'ATU.

Bernard Guillot, membre de la CT.- D'accord. Je partage tout à fait ta conclusion sur cette maladie certes très rare, mais qui pouvait être mieux traitée que dans le dossier que nous avons reçu.

Pierre Cochat, le Président.- Serge ?

Serge Kouzan, membre de la CT.- Je me pose la question du devenir et de la disponibilité de ce médicament dans le futur pour les patients qui ont cette maladie rare en France. Je suis tout à fait d'accord avec l'irrecevabilité du dossier. D'ailleurs, je me demandais si c'était une AMM conditionnelle ou non au niveau européen. Sinon, que vont faire les hématologues ? Vont-ils développer cela après une première ligne ? L'industriel a-t-il l'intention de faire autre chose ? En fait c'est quand même quelque chose d'intéressant, mais comment envisager la suite ?

Étienne Lengliné, membre de la CT.- Je ne connais pas le plan de développement de l'industriel. Aujourd'hui, pour les patients pour lesquels on fait le diagnostic de BPDCN, il y a une ATU qui est disponible et qui manifestement n'est pas tellement demandée. Cela veut bien dire qu'il y a d'autres options en première ligne. Je parle de la première ligne. Il y a un patient qui est arrivé dans le service la semaine dernière avec cette maladie, nous n'avons pas demandé d'ATU. Je crois que le produit est intéressant, en effet. Le problème est qu'il n'y a pas de démonstration. Les résultats sont intéressants, le produit est intéressant, mais il n'y a pas de démonstration que cela fait mieux que ce que nous faisons aujourd'hui. C'est cela, le problème. C'est que le plan de développement s'est arrêté trop tôt.

Serge Kouzan, membre de la CT.- C'est vraiment dommage. C'est fusiller un truc qui peut être intéressant.

Pierre Cochat, le Président.- Très bien, merci. Je propose que nous votions entre un SMR suffisant ou insuffisant et nous verrons.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Élisabeth Gattulli, pour la HAS.- Nous avons 22 voix pour un SMR insuffisant.

Pierre Cochat, le Président.- Merci. Comme c'est insuffisant, nous ne faisons pas d'adoption sur table non plus ?

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- C'est étonnant. Voilà deux articles publiés dans le New England qui se terminent par des SMR insuffisants. Cela peut vouloir dire que l'on était dans des protocoles d'accès précoce.

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

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- On peut avoir intérêt à publier des études pas intéressantes, même pour fusiller un médicament.

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- D'accord. C'est étonnant.

Jean-Pierre Thierry, membre de la CT.- Ce qui est étonnant, c'est qu'il ait eu une AMM.

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- Je suis d'accord.

Bernard Guillot, membre de la CT.- Nous allons bientôt avoir des AMM sur la souris. Cela va être génial.

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