

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS****Inolimomab
LEUKOTAC 1mg/ml,****Solution à diluer pour perfusion****Demande d'autorisation d'accès précoce pour une
indication ne disposant pas d'une AMM****Adopté par la Commission de la Transparence - 8 décembre 2021**

- Hématologie
- Secteur : Hôpital

L'essentiel

Avis défavorable à l'autorisation d'accès précoce dans l'indication suivante : chez l'adulte et chez l'enfant à partir de 28 jours, traitement de la maladie du greffon contre l'hôte aiguë cortico-résistante ou cortico dépendante de grade II à IV après transplantation de cellules souches hématopoïétiques allogéniques.

Sommaire

1.	Contexte	3
2.	Indication	3
3.	Posologie et mode d'administration	3
4.	Appréciation des critères prévus à l'article L.5121-12 du code de la sante publique	3
4.1	Gravité ou rareté ou caractère invalidant de la maladie que la spécialité est destinée à traiter	3
4.2	Existence de traitements appropriés	4
4.3	Mise en œuvre du traitement	7
4.4	Efficacité et sécurité fortement présumées de la spécialité	7
4.5	Caractère présumé innovant de la spécialité, notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent	7
5.	Conclusions de la Commission	11
6.	Recommandation de la Commission	11
7.	Informations administratives et réglementaires	12

1. Contexte

Il s'agit d'une demande d'autorisation d'accès précoce pré-AMM de LEUKOTAC (inolimomab), solution à diluer pour perfusion dans l'indication « chez l'adulte et chez l'enfant à partir de 28 jours, traitement de la maladie du greffon contre l'hôte aiguë cortico-résistante ou cortico dépendante de grade II à IV après transplantation de cellules souches hématopoïétiques allogéniques », en application de l'article L.5121-12 du code de la santé publique.

Le médicament LEUKOTAC (inolimomab) ne bénéficie pas d'une autorisation de mise sur le marché en France dans l'indication faisant l'objet de la demande d'accès précoce. Le laboratoire s'est engagé à déposer une demande d'autorisation de mise sur le marché auprès des autorités compétentes dans un délai maximum de 2 ans à compter de l'octroi de l'autorisation d'accès précoce.

LEUKOTAC (inolimomab) a fait l'objet d'une ATU nominative entre juin 1998 et novembre 2015. Cette dernière a été arrêtée suite aux résultats négatifs d'une étude de phase III randomisée (étude INO-107, développée dans la suite de ce rapport). Une ATU de cohorte a été octroyée le 24/12/2019, et renouvelée le 24/12/2020 pour une période d'un an.

L'ANSM a rendu un avis favorable sur la présomption d'efficacité et de sécurité du médicament dans l'indication précitée en date du 03/12/2021.

2. Indication

➔ Indication concernée par la demande d'autorisation d'accès précoce

LEUKOTAC (inolimomab) est indiqué chez l'adulte et chez l'enfant à partir de 28 jours, dans le traitement de la maladie du greffon contre l'hôte aiguë corticorésistante ou corticodépendante de grade II à IV après transplantation de cellules souches hématopoïétiques allogéniques.

3. Posologie et mode d'administration

Cf. RCP en annexe de l'avis de l'ANSM

4. Appréciation des critères prévus à l'article L.5121-12 du code de la sante publique

L'appréciation des critères d'éligibilité prévus à l'article L.5121-12 du code de la sante publique sur lesquels la HAS doit se prononcer ne préjuge pas de l'avis de la Commission de la Transparence qui pourrait être rendu dans le cadre d'une demande d'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et/ou la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités de LEUKOTAC (inolimomab) dans l'indication.

4.1 Gravité ou rareté ou caractère invalidant de la maladie que la spécialité est destinée à traiter

La maladie du greffon contre l'hôte (GVH) est une complication de l'allogreffe de cellules souches. Il s'agit d'une activation des cellules immunocompétentes du donneur contre les tissus de l'hôte

(receveur). Les lymphocytes T activés du donneur attaquent les cellules présentatrices d'antigène du receveur. Les organes cibles principaux sont la peau, le tube digestif et le foie.

On distingue deux formes principales de GVH : aiguë et chronique. Historiquement, ces deux formes de GVH ont été distinguées selon leur délai de survenue : la GVH aiguë survenant dans les 100 jours suivant la greffe, et la GVH chronique au-delà. Toutefois, cette distinction selon le délai de survenue est aujourd'hui remise en question, avec la distinction des atteintes histologiques (inflammatoires dans la GVH aiguë et fibrosante dans la GVH chronique), l'apparition de symptômes de GVH aiguë survenant au-delà de 100 jours et la possible coexistence de ces deux formes.

Les principaux symptômes de la GVH aiguë sont les éruptions cutanées, les troubles digestifs (diarrhée, douleur abdominale, nausée, vomissement) et les atteintes hépatiques (ictère, hépatite). La sévérité de la GVH aiguë dépend du nombre d'organes affectés et de l'étendue de l'atteinte. Il existe plusieurs classifications permettant de grader la GVH aiguë de I à IV (classification de Glucksberg) ou de A à D (classification IBMTR).

Le traitement de première ligne de la GVH aiguë repose sur la corticothérapie. La GVH cortico-résistante (ou GVH réfractaire) est définie comme une progression de la GVH aiguë après 3-5 jours de traitement ou l'absence d'amélioration après 5-7 jours de traitement. La GVH cortico-dépendante est définie comme l'impossibilité de réduire la dose de corticoïdes ou la réapparition de symptômes au cours de la décroissance.

Le pronostic des patients atteints d'une GVH corticorésistante ou corticodépendante est sombre : la survie à 6 mois a été estimée à 49% et la survie à 2 ans à 17%.

En France, en 2020, 1 857 patients ont reçu une allogreffe de cellules souches¹. La proportion de GVH aiguë chez les patients recevant une greffe de cellules souches hématopoïétiques peut atteindre 50%. Parmi ces patients, la proportion de cortico-résistance est estimée entre 35 et 50%².

La spécialité est destinée à traiter une maladie grave, rare et invalidante.

4.2 Existence de traitements appropriés

4.2.1 Stratégie thérapeutique

Il est recommandé de débuter un traitement systémique pour toute GVH aiguë de grade 2 ou plus. Le traitement de première ligne recommandé est la corticothérapie³.

En cas de cortico-résistance ou cortico-dépendance, il est recommandé d'instaurer un traitement de 2^{ème} ligne. Les traitements utilisés en 2^{ème} ligne sont, selon les recommandations de l'European Society for Blood and Marrow Transplantation : l'alemtuzumab, l'alpha-1 antitrypsine, le basiliximab, les thérapies cellulaires, le daclizumab, la photophérèse extracorporelle, la transplantation de microbiote fécal, les inhibiteurs de JAK (dont le ruxolitinib), le mycophénolate mofétil, le méthotrexate, la pentostatine, le sérum anti-thymocyte, le sirolimus ou le vedolizumab. Cependant, du fait de l'absence de donnée comparative de bon niveau de preuve entre ces différentes options, ces différents traitements ne peuvent pas être positionnés les uns par rapport aux autres³.

¹ Agence de la biomédecine. Activité nationale de greffe de CSH. Disponible en ligne : <https://rams.agence-biomedecine.fr/activite-nationale-de-greffe-de-csh-0> (consulté le 11/10/2021)

² Malard F et al. Treatment and unmet needs in steroid-refractory acute graft-versus-host disease. Leukemia 2020

³ Penack O et al. Prophylaxis and management of graft versus host disease after stem-cell transplantation for haematological malignancies: updated consensus recommendations of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. Lancet Haematol 2020

4.2.2 Comparateurs cliniquement pertinents

Les comparateurs cliniquement pertinents de LEUKOTAC (inolimomab) sont les médicaments ou toute autre thérapeutique utilisés chez l'adulte et chez l'enfant à partir de 28 jours, dans le traitement de la maladie du greffon contre l'hôte aiguë cortico-résistante ou corticodépendante de grade II à IV après transplantation de cellules souches hématopoïétiques allogéniques.

4.2.2.1 Médicaments

NOM (DCI) Laboratoire	CPT* iden- tique	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge
THYMOGLOBULINES (immunoglobulines de lapin anti-thymocytes humains) <i>Sanofi-Genzyme</i>	Non	Traitement de la réaction du greffon contre l'hôte aiguë corticorésistante	17/01/2007	Important	ASMR V	Oui

*classe pharmaco-thérapeutique

Les traitements suivants, bien qu'étant utilisés en hors AMM, sont recommandés par l'European Society for Blood and Marrow Transplantation ; ils sont retenus comme des comparateurs cliniquement pertinents : l'alemtuzumab, l'alpha-1 antitrypsine, le basiliximab, les thérapies cellulaires, le daclizumab, les inhibiteurs de JAK (dont le ruxolitinib), le mycophénolate mofétil, le méthotrexate, la pentostatine, le sérum anti-thymocyte, le sirolimus, le vedolizumab et la transplantation de microbiote fécal.

4.2.2.2 Comparateurs non médicamenteux

La photophérèse extracorporelle est également mentionnée dans les recommandations de l'European Society for Blood and Marrow Transplantation.

➔ Conclusion

Il existe des comparateurs cliniquement pertinents à LEUKOTAC (inolimomab), au regard des connaissances médicales avérées, dans l'indication faisant l'objet de la demande d'accès précoce.

4.2.3 Traitements appropriés

L'European Society for Blood and Marrow Transplantation recommande d'instaurer systématiquement un traitement de 2^{ème} ligne, en cas de corticorésistance ou corticodépendance, avec l'un des comparateurs cliniquement pertinents mentionnés précédemment. Ils sont donc recommandés au même niveau de la stratégie thérapeutique.

➔ Conclusion

Il existe des traitements appropriés dans l'indication faisant l'objet de la demande d'accès précoce.

4.3 Mise en œuvre du traitement

Dans cette maladie grave, rare et invalidante, il existe des traitements appropriés au même stade de la pathologie, donc la mise en œuvre du traitement par LEUKOTAC (inolimomab) peut être différée.

4.4 Efficacité et sécurité fortement présumées de la spécialité

L'ANSM a considéré dans son avis du 03/12/2021 que l'efficacité et la sécurité de LEUKOTAC (inolimomab), sont fortement présumées dans l'indication faisant l'objet de la demande d'accès précoce.

4.5 Caractère présumé innovant de la spécialité, notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent

4.5.1 Modalité de prise en charge

LEUKOTAC (inolimomab) représente une nouvelle modalité de prise en charge chez l'adulte et chez l'enfant à partir de 28 jours, traitement de la maladie du greffon contre l'hôte aiguë corticorésistante ou cortico dépendante de grade II à IV après transplantation de cellules souches hématopoïétiques allogéniques.

4.5.2 Données disponibles

Les données disponibles sont issues de l'étude INO-0107 pour les patients adultes, et d'une analyse rétrospective des patients traités dans le cadre d'un programme compassionnel, pour les enfants. Le laboratoire a également fourni le dernier rapport d'ATU.

Etude INO-0107

Méthode

L'étude INO-0107 est une étude de phase III, randomisée versus sérum anti-thymocyte en ouvert, chez des patients adultes atteints d'une GVH de grade II à IV corticorésistante ou corticodépendante suite à une greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques. Le sérum anti-thymocyte a été considéré comme le soin standard (*usual care*) pour le groupe contrôle.

Le critère de jugement principal était la survie globale à un an sans remplacement du traitement initial (événements : décès ou changement de traitement).

Pour l'ensemble des critères de jugement secondaires, en l'absence de méthode de contrôle de l'inflation du risque alpha, leur analyse et résultats ne sont qu'exploratoires. Parmi ces critères, il y avait notamment : la survie globale à un an (événement : décès), et les analyses de suivi du critère de jugement principal (événement : décès ou changement de traitement) effectuées au-delà d'un an.

Résultats

Au total, 100 patients ont été inclus : 49 dans le groupe inolimomab et 51 dans le groupe sérum anti-thymocyte. L'âge médian était de 48 ans, et 52% des patients étaient des femmes. La majorité des patients (54%) était en rémission complète avant la greffe, et 79% des patients ont été greffés à partir d'un prélèvement de cellules souches périphériques.

Aucune différence statistiquement significative n'a été mise en évidence pour le critère de jugement principal : HR=0,72 [IC95% : 0,49-1,09] (p=NS).

Une analyse exploratoire de la survie globale seule à un an a montré des résultats similaires (NS).

Le laboratoire a également fourni les résultats d'une analyse de suivi du critère de jugement principal, réalisée après un suivi médian de 58,4 mois. Cependant, compte tenu de la non prise en compte de l'inflation du risque alpha (multiplicité des analyses), et du caractère post-hoc de cette analyse, les résultats ne seront pas présentés, et aucune conclusion formelle ne peut en être tirée.

A noter qu'aucune évaluation de la qualité de vie n'a été effectuée dans cette étude.

Etude rétrospective pédiatrique

Méthode

Le laboratoire a fourni les résultats d'une étude rétrospective sur les données d'enfants traités par LEUKOTAC (inolimomab) entre 1998 et 2015, dans le cadre d'un programme compassionnel. En France, il s'agissait d'une ATU nominative. Des données d'accès compassionnel chez des patients traités en Espagne, Belgique et Allemagne ont également été recueillies (sans plus de précision concernant l'éventuelle indication dans ces pays).

Le 16/11/2015, suite aux résultats négatifs de l'essai INO-107 (cf. ci-dessus), il a été décidé d'arrêter la mise à disposition de LEUKOTAC (inolimomab) dans le cadre des nouvelles ATUs nominatives, et d'arrêter le développement et la fabrication de la molécule. A noter que le recueil de données dans le cadre de ce programme compassionnel avait été interrompu dès 2012 (soit 3 ans avant la fin de l'ATU), car le laboratoire était focalisé sur l'étude INO-107.

En 2017, un autre laboratoire a acquis le produit, et a poursuivi son développement.

Dans le cadre de ce programme compassionnel, la dose et le schéma posologique étaient laissés au libre choix du médecin.

Résultats

Les analyses rétrospectives ont porté sur 147 enfants. Le laboratoire a également indiqué que 22 patients supplémentaires avaient été retrouvés après analyse des archives. Les données de ces 22 patients sont en cours de traitement et n'ont pas été intégrées aux résultats présentés.

La durée médiane de suivi a été de 12 mois (min-max : 0,1-181). Le délai médian entre la greffe et l'instauration de LEUKOTAC (inolimomab) a été de 31 jours (min-max : 10-129). Le délai médian entre la GVH aiguë et l'instauration de LEUKOTAC (inolimomab) a été de 10 jours (min-max : 0-77). Compte tenu de l'existence de délais très courts (0 jour) et de l'absence d'indication précise dans l'ATU nominative, certains patients ont potentiellement été traités pour une GVH aiguë, ne répondant pas aux critères de corticorésistance ou corticodépendance. L'administration d'éventuels traitements concomitants n'a pas été rapportée.

Parmi les critères de jugement évalués, la réponse⁴ a été rapportée à J9 et J17, ainsi que le statut de la GVH aiguë à J120.

La réponse à J28 a été rapportée en utilisant la méthode LOCF (*Last Observation Carried Forward*). Compte tenu de l'absence de justification et de discussion liées aux biais potentiels de cette méthode ; ces résultats (J28) ne seront pas présentés.

La proportion de données manquantes du statut de GVH aiguë a été de 28%. Compte tenu de l'imprécision de cette estimation et de l'absence de discussion concernant un éventuel biais, ces résultats ne seront pas présentés.

A J9, la réponse a été estimée complète pour 18%, partielle pour 45% et comme une non-réponse pour 37% des patients. A J17, la réponse a été estimée complète pour 39%, partielle pour 31% et comme une non-réponse pour 30% des patients.

A noter que 66 patients (51%) ont présenté une GVH chronique dans les suites.

Compte tenu de la possibilité de traitements concomitants, il n'est pas possible de distinguer l'effet propre de LEUKOTAC (inolimomab) dans ces résultats

Données de l'ATU

Entre le 31/12/2019 et le 30/06/2021, 34 patients ont été inclus dans l'ATU, et 33 patients ont été traités.

Parmi les 34 patients inclus, il y avait 13 hommes (38%) et 21 femmes (62%), 29 adultes (85%) et 5 enfants (15%), âgés de 1,5 à 8 ans pour ces derniers.

A noter que les patients pouvaient avoir reçu, avant ou de manière concomitante, d'autres traitements médicamenteux pour leur GVH corticorésistante/corticodépendante, dont le ruxolitinib, le méthotrexate, le mycophénolate mofétil, l'infliximab, le tacrolimus, la ciclosporine, du sérum anti-thymocyte, de la photosynthèse extracorporelle ou une transplantation de microbiote fécal.

Le nombre de données manquantes a augmenté au cours du suivi : 29 fiches (88% des patient traités) ont été reçues à J9, 17 fiches (52%) à J29, 8 fiches à M3 (24%), 5 fiches à M6 (15%) et seulement 15 fiches (45%) d'arrêt de suivi.

Compte tenu de la proportion de données manquantes, seules les données présentées pour J9 seront détaillées. A J9 : 4 patients (14%) ont présenté une réponse complète, 15 patients (52%) une réponse partielle, 2 patients (7%) une réponse mixte, 7 patients (24%) n'étaient pas répondeurs et 1 patient (3%) avait progressé⁵. Compte tenu de la possibilité de traitements concomitants, il n'est pas possible de distinguer l'effet propre de LEUKOTAC (inolimomab) dans ces résultats.

⁴ Les définitions/échelles utilisées pour qualifier la réponse dans cette étude n'ont pas été détaillées

⁵ Cf. annexe 1

4.5.2.2 Tolérance

Etude INO-0107

La population de tolérance a inclus l'ensemble des 100 patients randomisés. La durée médiane d'exposition au sérum anti-thymocyte a été de 4 jours, et celle à l'inolimomab de 21 jours. Au total, la proportion d'événements indésirables (EI) de grades ≥ 3 a été de 100% dans le groupe inolimomab et de 98% dans le groupe soin standard. La proportion d'EI graves a été de 96% dans le groupe inolimomab et de 90% dans le groupe soin standard.

Un EI conduisant au décès a été rapporté chez 53% des patients du groupe inolimomab et chez 59% des patients du groupe soin standard.

Un EI conduisant à l'arrêt du traitement a été rapporté chez 14% des patients du groupe inolimomab et chez 4% des patients du groupe soin standard.

Etude rétrospective pédiatrique

Seules les données relatives aux infections ont été collectées dans cette étude. Le laboratoire a indiqué que les médecins n'avaient pas déclaré spontanément les événements indésirables survenant lors de cet usage compassionnel.

Par conséquent, les données de tolérance de LEUKOTAC (inolimomab) ne peuvent pas être estimées à partir de ces données (recueil biaisé car limité aux seules infections (dont la définition n'a pas été précisée), et sous-estimation car non-recueil des autres événements indésirables), et ne seront donc pas décrites.

Données de l'ATU

Entre le 31/12/2019 et le 30/06/2021, 4 événements indésirables graves ont été rapportés, dont 2 avec une évolution vers le décès.

4.5.3 Plan de développement

Aucune autre étude n'est prévue dans le plan de développement, à la date de la présente évaluation.

4.5.4 Conclusion

Au total, LEUKOTAC (inolimomab) représente une modalité de prise en charge chez l'adulte et chez l'enfant à partir de 28 jours, traitement de la maladie du greffon contre l'hôte aiguë corticorésistante ou corticodépendante de grade II à IV après transplantation de cellules souches hématopoïétiques allogéniques.

Cependant, les données ne permettent pas de démontrer qu'il apporte un changement substantiel aux patients adultes compte tenu de l'absence de différence significative sur la survie globale à un an sans remplacement du traitement initial versus prise en charge standard (sérum anti-thymocyte) dans un essai de phase III, randomisé. Chez l'enfant, compte tenu du faible niveau de preuve apporté par les données issues d'un programme compassionnel, aucune conclusion ne peut en être tirée.

Actuellement, le plan de développement n'est pas adapté, puisqu'aucune nouvelle étude n'a été mentionnée par le laboratoire.

Critères présumant le caractère innovant

- ☐ Nouvelle modalité de prise en charge de la maladie apportant un changement substantiel aux patients en termes : d'efficacité (y compris la qualité de vie), de tolérance, de praticité ou de commodité d'emploi ou de parcours de soins (impact organisationnel)
- ☐ Le médicament dispose d'un plan de développement adapté et présente des résultats cliniques étayant la présomption d'un bénéfice pour le patient
- ☐ Absence d'inconnue importante relative à la tolérance ou à une autre donnée d'importance

Au regard de l'ensemble de ces éléments, LEUKOTAC (inolimomab) ne remplit pas le critère de présomption d'innovation.

5. Conclusions de la Commission

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

- ➔ La spécialité est destinée à traiter une maladie grave, rare et invalidante.
- ➔ Il existe des traitements appropriés dans l'indication considérée.
- ➔ La mise en œuvre du traitement par LEUKOTAC (inolimomab) peut être différée puisqu'il existe des traitements appropriés au même stade de la pathologie.
- ➔ LEUKOTAC (inolimomab) dans l'indication considérée, n'est pas susceptible d'être innovant.

La Commission donne un avis défavorable à l'autorisation d'accès précoce de LEUKOTAC (inolimomab) dans l'indication « chez l'adulte et chez l'enfant à partir de 28 jours, traitement de la maladie du greffon contre l'hôte aiguë corticorésistante ou corticodépendante de grade II à IV après transplantation de cellules souches hématopoïétiques allogéniques ».

6. Recommandation de la Commission

Sans objet.

7. Informations administratives et réglementaires

Calendrier d'évaluation	Date d'accusé réception de dossier complet : 04/10/2021 Date de l'avis de l'ANSM : 03/12/2021 Date d'examen et d'adoption : 08/12/2021
Contributions de parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)	Oui (contribution écrite / audition) /non
Expertise externe	Oui
Présentations concernées	LEUKOTAC 1 mg/mL, solution à diluer pour perfusion Ampoule 5mL en verre de type 1
Demandeur	PHARMABLUE
Classification ATC	Non attribuée

Annexe 1. Détail de l'évaluation de la réponse dans l'ATU

Réponse	Définition	Poursuite du traitement à J9
Réponse complète (RC)	Résolution de tous les symptômes cliniques et biologiques de la maladie du greffon contre l'hôte aiguë	<u>Phase d'entretien</u> Posologie : - 0,4 mg/kg trois fois par semaine durant 3 semaines
Réponse partielle (RP)	Amélioration d'au moins un niveau du grade de Glucksberg sans recours à une thérapie additionnelle ni aggravation dans les autres systèmes-organes	<u>Deuxième induction</u> pendant 8 jours Posologie: - chez l'adulte : 0,3 mg/kg/jour - chez l'enfant 0,4 mg/kg/jour +
Réponse mixte (RM)	Amélioration d'au moins un stade dans un organe avec détérioration dans au moins un autre organe	<u>Phase d'entretien</u> Posologie: - 0,4 mg/kg trois fois par semaine durant 2 semaines.
Progression (P)	Détérioration dans au moins un organe sans aucune amélioration dans les autres organes	
Absence de réponse (AR)	Aucune réponse qu'elle soit partielle ou complète	

LEUKOTAC 1mg/ml, 8 décembre 2020

Toutes nos publications sont téléchargeables sur www.has-sante.fr