



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 15 décembre 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. BLINCYTO – Audition

Élisabeth Gattulli, pour la HAS.- Pour le dossier BLINCYTO, il n'y a pas de déport. Je fais entrer le laboratoire. Il y a trois personnes.

(Les représentants du laboratoire rejoignent la séance.)

Pierre Cochat, Président.- Bonjour, Messieurs-Dames d'AMGEN, de vous joindre à nous pour cette audition. Nous allons discuter de BLINCYTO, avec tout d'abord une présentation par notre chef de projet, puis quinze minutes pour vous pour nous présenter vos données. Ensuite, nous nous donnerons dix minutes d'échange avec vous.

Un chef de Projet, pour la HAS.- Vous recevez le laboratoire AMGEN concernant sa demande d'inscription aux collectivités de la spécialité BLINCYTO, le blinatumomab, dans une extension d'indication en monothérapie dans le traitement des patients pédiatriques à partir de l'âge de 1 an présentant une leucémie aiguë lymphoblastique à précurseurs B exprimant le CD19 avec chromosome Philadelphie négatif, en première rechute, à haut risque, dans le cadre du traitement de consolidation.

Les données reposaient sur les résultats d'une étude de phase 3, l'étude 2012-0-215, qui était randomisée, en ouvert, contrôlée, versus le troisième bloc de chimiothérapie intensive conventionnelle de consolidation.

La commission, dans son avis du 17 novembre, a conclu à un SMR important et une ASMR IV par rapport à la chimiothérapie conventionnelle, compte tenu :

- de la démonstration d'une supériorité du blinatumomab en comparaison à la chimiothérapie conventionnelle en troisième bloc de consolidation avant l'allogreffe, en termes de survie sans événement, qui était le critère de jugement principal de l'étude, avec un hazard ratio à 0,36 ;
- d'une plus faible hématotoxicité du blinatumomab par rapport à la chimiothérapie ;

mais également au regard :

- de l'absence de démonstration d'une amélioration de la survie globale, qui était un critère secondaire exploratoire de l'étude ;
- de l'absence de données de qualité de vie ;
- du profil de tolérance du blinatumomab.

Concernant la place dans la stratégie thérapeutique, la commission a considéré que BLINCYTO représentait une alternative à un troisième bloc de chimiothérapie de consolidation. Vous avez souligné que BLINCYTO pouvait être administré principalement au domicile des patients, contrairement au traitement par chimiothérapie qui nécessite une hospitalisation complète tout au long du traitement.

Je laisse la parole au laboratoire.

Pierre Cochat, Président.- C'est à vous pour quinze minutes.

Jean-Vannak Chauny.- Merci, Monsieur de Président, Mesdames et Messieurs les membres de la commission et des services de la Haute Autorité de Santé. Je m'appelle Jean-Vannak Chauny, je suis Directeur accès au marché chez AMGEN France. Je suis aujourd'hui accompagné du Docteur Béatrice Fiquet, Directrice médicale oncologie et hématologie chez AMGEN France. Nous avons également le plaisir d'être accompagnés par un expert clinicien, le Professeur Nicolas Boissel, PU-PH en hématologie à l'hôpital Saint-Louis à Paris, à qui je laisserai la parole dans quelques instants.

Tout d'abord, nous souhaitons revenir sur l'engagement d'AMGEN en pédiatrie de manière générale, avec une volonté de notre part de mettre en place des plans de développement clinique adaptés aux populations pédiatriques, dans la mesure du possible avec des études de phase 3 internationales, multicentriques, contrôlées et randomisées. C'est le cas pour le produit BLINCYTO, blinatumomab, dans cette nouvelle extension d'indication en pédiatrie.

Pour rappel, une première extension d'indication avait déjà été évaluée par la commission en 2020 dans des situations de rechute ultérieure. Aujourd'hui, nous venons pour cette nouvelle extension d'indication chez les patients à partir de 1 an présentant une leucémie aiguë lymphoblastique à précurseurs B exprimant le CD19 avec chromosome Philadelphie négatif en première rechute, à haut risque, dans le cadre d'un traitement de consolidation.

Vous l'avez rappelé, la commission a initialement attribué un SMR important et une ASMR de niveau IV. Elle a également reconnu un impact supplémentaire sur la santé publique et a considéré que BLINCYTO représentait une alternative à un troisième bloc de chimiothérapie de consolidation. Aujourd'hui, le laboratoire AMGEN souhaite que la commission puisse reconsidérer son évaluation, en particulier concernant le niveau d'ASMR attribué, en raison de l'importance du bénéfice clinique apporté chez des enfants de bas âge et dont le pronostic vital est engagé.

Je laisse à présent la parole au Professeur Nicolas Boissel.

Nicolas Boissel.- Bonjour à tous. Je me présente très rapidement. Je suis hématologue à l'hôpital Saint-Louis, je dirige une unité de prise en charge des adolescents et des jeunes adultes, attentifs essentiellement d'hémopathie maligne et de leucémie aiguë. Je suis également président du groupe de recherche sur la leucémie aiguë lymphoblastique de l'adulte, qui est le groupe GRAALL. Vous voyez aussi mes liens d'intérêt sur cette diapositive.

La leucémie aiguë lymphoblastique B sans chromosome Philadelphie est la première forme de cancer chez l'enfant, qui est globalement de bon pronostic, puisqu'on arrive à la guérir dans plus de 80 % à 85 % des cas en première intention avec la chimiothérapie conventionnelle. Malheureusement, dans un certain nombre de cas, la maladie rechute. Elle peut rechuter de différentes manières, dans la moelle, dans le système méningé, et à la rechute, c'est considéré comme une hémopathie grave avec un risque vital pour l'enfant.

Dans les formes dites de haut risque, c'est-à-dire essentiellement des rechutes médullaires précoces, ce qui va permettre de contrôler la maladie et qui est le gold standard actuellement, c'est la chimiothérapie pour obtenir une seconde rémission complète et d'arriver à allogreffer ces patients, qui ne sont généralement pas allogreffés en première ligne. Pour les préparer au mieux à cette allogreffe, on essaie de se mettre en situation idéale de contrôle de la maladie, et d'avoir ce que l'on appelle une maladie résiduelle négative sur la moelle osseuse avant de déclencher le protocole de greffe.

La stratégie standard, actuellement, c'est donc une succession de protocoles de chimiothérapie, d'abord de rattrapage puis de consolidation, qui sont relativement intensifs et qui nécessitent des réhospitalisations pour gérer les périodes d'aplasie, d'autant que l'on veut limiter les effets secondaires de cette chimiothérapie, notamment les événements infectieux, avant de pouvoir débiter la greffe.

L'étude 215 est une étude de phase 3 qui a été réalisée chez l'enfant atteint de ces premières rechutes de LAL-B avec expression de CD19, sans expression du chromosome Philadelphie, donc sans anomalie de Philadelphie, ce qui est la situation la plus fréquente chez l'enfant. La population d'intérêt était la population de haut risque, c'est-à-dire essentiellement en rechute médullaire précoce. Ce critère de haut risque a une définition couramment admise par les groupes coopérateurs, notamment en Europe.

Les patients en première rechute de haut risque étaient traités selon des chimiothérapies conventionnelles, issues de différents groupes notamment européens. Ils recevaient donc une induction et deux groupes chimiothérapies HC1 et HC2, donc des cycles de chimiothérapie pour des patients de haut risque, avant d'être inclus dans cette étude 215. Ils pouvaient être randomisés s'ils étaient en rémission complète, mais également avec un faible excès de blastes, que l'on appelle les moelles de type M2 avec une stratification sur l'âge et sur la qualité de la réponse au moment où était effectuée cette randomisation.

Ils étaient randomisés pour recevoir soit de la chimiothérapie relativement intensive, du méthotrexate, de l'ifosfamide, des ponctions lombaires, soit du blinatumomab en perfusion continue pendant 4 semaines. À l'issue de cette randomisation, il y avait une indication pour tous à recevoir une allogreffe qui, une fois de plus, est le traitement de référence.

L'endpoint primaire de cette étude était la survie sans événement, qui était une survie en rémission sans rechute, sans décès, mais également sans événement secondaire de type tumeur secondaire. Il y avait des endpoints secondaires qui étaient prévus, comme la survie, l'obtention d'une maladie résiduelle indétectable, l'incidence cumulée de rechute, mais aussi la survenue d'événements indésirables et l'évaluation de la toxicité post-allogreffe, comme la survie à J100, comme il est classique de le faire.

Le protocole prévoyait initialement des analyses intermédiaires pour la survie sans événement, qui était l'endpoint primaire, avec un contrôle lié à la multiplicité des tests statistiques et une survie globale qui devait être faite en analyse finale si les survies de SSE étaient significativement différentes. Des analyses descriptives étaient également prévues, comme j'ai pu le dire dans la diapositive précédente.

Ce qu'il s'est en fait passé, c'est que le comité de surveillance a considéré qu'il y avait un risque de rechute plus élevé dans le bras de chimiothérapie HC3. Il y a donc eu une recommandation d'arrêt du recrutement, étant donnée la perte de chances pour les enfants traités dans ce groupe-là. L'analyse intermédiaire est donc devenue l'analyse principale et donc les autres critères ne sont pas analysables. Toutefois, il est prévu une analyse de la survie globale, qui était prévue en 2023. Il faut savoir que suite à ces recommandations-là, il y a des patients du groupe HC3, 13 patients, qui ont reçu du blinatumomab dans leur histoire ultérieure. Ils représentent 25 % de ce bras.

Nous l'avons dit, le endpoint principal était la survie sans événement et cette survie sans événement a été réduite de façon significative de 64 %, donc un hazard ratio à 0,36 avec un intervalle de confiance de 0,19 à 0,66. Dans cette population de patients qui a un suivi médian de 22,4 mois, on peut considérer que sur cet endpoint principal, on a une réduction relativement importante des événements.

Pour ce qui est de la survie, qui était un critère de jugement secondaire, on observe des résultats concordants, mais pour les raisons que j'ai indiquées dans les diapositives précédentes celle-ci ne peut pas être évaluée de façon statistique. Nous avons quand même un hazard ratio à 0,43, avec un intervalle de confiance entre 0,18 et 1,01, un suivi médian à 19,5 mois et des survies qui, dans le bras blinatumomab, n'ont pas été observées jusqu'à présent dans cette population de patients à haut risque.

Il est intéressant de comprendre ce qu'il s'est passé et pourquoi on observe une survie sans événement qui est statistiquement meilleure et un gain en survie. Sur cette diapositive sont résumées les principales hypothèses. D'abord, on a une réduction très importante du risque de rechute, avec un taux de rechute de 55,1 % dans le bras chimiothérapie versus 24,1 % dans le bras blinatumomab.

Pour expliquer cette différence en termes de risque de rechute, on a probablement une participation d'une obtention d'une rémission de meilleure qualité, avec des taux de maladie résiduelle après ce fameux cycle HC3 au blinatumomab qui est de 89,8 % après blinatumomab versus 54,2 % après chimiothérapie, ce qui explique :

- d'une part que probablement on a évité des rechutes précoces, et donc probablement que l'on a pu accompagner plus de patients à la greffe, ce qui est confirmé sur le graphique de droite ;
- mais aussi d'autre part que ces patients qui ont été accompagnés à la greffe ont été accompagnés en maladie résiduelle de meilleure qualité, avec un taux de réponse en maladie résiduelle plus profond, et donc avec un risque de rechute post-greffe moindre également.

À droite, vous avez la différence entre le taux de patients accompagnés à la greffe en rémission complète persistante après blinatumomab, à 88,9 %, versus 70,4 % après chimiothérapie.

Vous l'avez rappelé, il est intéressant de regarder ce qu'il s'est passé en termes de toxicité. On sait, des essais de phase 3 chez l'adulte, que l'on a un bénéfice en termes de toxicité hématologique, qui est tout à fait confirmé par cette étude. Vous voyez qu'à la fois en termes

d'anémie, de neutropénies, de neutropénies fébriles, de thrombopénies, de taux de plaquettes diminué, on a un net bénéfice à l'utilisation du blinatumomab par rapport à la chimiothérapie. Ce n'est pas dit ici, mais on a probablement une prise en charge beaucoup plus ambulatoire dans le bras blinatumomab par rapport à la chimiothérapie, et c'est en tout cas notre pratique courante.

Il était évidemment d'intérêt de regarder ce qu'il se passait à distance de la greffe, et notamment le taux de mortalité à J100, pour savoir s'il n'y avait pas de différence entre la chimiothérapie et le blinatumomab. Vous voyez qu'apparemment, en tout cas, le blinatumomab ne donne pas d'excès de toxicité post-greffe, avec un taux de mortalité à J100 qui est de 4,2 % versus 5,6 % après chimiothérapie, donc un profil de toxicité qui est tout à fait favorable et qui confirme ce qui a pu être vu dans les études précédentes.

Dans le dossier que vous avez reçu, je pense qu'il est important de le dire, il faut savoir qu'il y a une étude académique conduite par le Children's Oncology Group nord-américain, en parallèle de cette étude de phase 3, donc une deuxième étude de phase 3 chez de jeunes patients en première rechute à haut risque, de nouveau, mais également à risque intermédiaire, atteints de LAL-B. Cette étude a randomisé, dès le début de la consolidation, l'administration de blinatumomab à de la chimiothérapie intensive, en vue d'accompagner une fois de plus ces patients à de l'allogreffe. Cette étude a également montré une différence significative, en termes de DFS et de survie, avec plus de 200 patients randomisés 1 pour 1.

Cette étude a également montré sans surprise une diminution des effets secondaires liés à la chimiothérapie après le blinatumomab, avec donc de nouveau un profil de tolérance favorable pour le blinatumomab.

En conclusion, on observe des bénéfices importants du blinatumomab en termes de survie sans événement, et cela est très probablement lié :

- d'une part à une réduction du risque de rechute, qui s'accompagne d'une réponse en termes de maladie résiduelle et donc qui permet d'allogreffer plus de patients ;
- mais également à une meilleure réponse, donc avec une réponse suite au traitement qui est bien plus profonde et qui réduit le risque de rechute post-allogreffe, d'où le bénéfice en survie sans événement et en survie globale.

Le deuxième point, qui, vous l'avez souligné, est extrêmement important pour notre pratique, mais également pour préparer ces jeunes patients à l'allogreffe, c'est le profil de tolérance, qui est non seulement acceptable mais bien meilleur que la chimiothérapie, et qui permet de limiter les complications avant la procédure d'allogreffe, qui comme vous le savez est extrêmement lourde.

En pratique, le blinatumomab représente à ce jour une stratégie qui va très probablement s'imposer comme un gold standard en consolidation de ce sous-groupe de patients à haut risque en première rechute du LAL-B sans chromosome Philadelphie. Je vous remercie pour votre attention.

Jean-Vannak Chauny.- Merci, Professeur Boissel. En conclusion, la demande du laboratoire AMGEN pour cette audition est donc de solliciter pour BLINCYTO une amélioration du service médical rendu de niveau III, modérée, compte tenu de l'ensemble des éléments qui vous ont été présentés aujourd'hui.

Nous sommes bien évidemment à votre disposition pour répondre à vos questions.

Pierre Cochat, Président.- Très bien, merci. Nous avons effectivement des questions. Jean-Christophe Lega ?

Jean-Christophe Lega, membre de la CT.- J'ai une question pour le Professeur Boissel. Sur votre diapositive 11, vous montrez des résultats qui sont en unilatéral. Était-ce une étude pilote ? Normalement, on fait du bilatéral.

Nicolas Boissel.- Oui. C'est une étude académique, qui effectivement avait fait une hypothèse basée sur un test unilatéral. Ils prévoyaient effectivement un bénéfice du blinatumomab basé probablement sur les résultats des études de phase 3 chez l'adulte. Je ne peux pas en dire plus parce que je n'ai pas participé à cette étude, mais en effet elle a été construite comme cela.

Jean-Christophe Lega, membre de la CT.- Merci.

Pierre Cochat, Président.- Sylvie Castaigne ?

Sylvie Castaigne, membre de la CT.- J'ai une question sur les patients qui étaient dans le bras contrôle, chimiothérapie, et qui ont reçu du blinatumomab par la suite. Il s'agit donc de patients qui ont rechuté, en général ?

Nicolas Boissel.- Dans l'étude 215 ?

Sylvie Castaigne, membre de la CT.- Oui.

Nicolas Boissel.- Oui, c'était des patients en première rechute qui étaient en rémission après le rattrapage, l'induction de rattrapage, qui avaient reçu deux cycles de chimiothérapie intensive de consolidation et qui pouvaient éventuellement avoir une moelle de type M2 avant de recevoir la troisième chimiothérapie ou le blinatumomab. En pratique, il y a très peu de patients qui étaient dans cette configuration-là. La grande majorité était en rémission complète persistante après les deux blocs de chimiothérapie et avant d'être randomisés.

Sylvie Castaigne, membre de la CT.- Je parlais du cross-over. C'est-à-dire que les patients qui ont reçu du blinatumomab en cross-over, tu as dit qu'ils étaient 25 %, étaient en général des patients qui avaient re-rechuté.

Nicolas Boissel.- Ce sont des patients qui avaient principalement rechuté. En gros, la moitié d'entre eux ont eu du blinatumomab avant de pouvoir avoir une greffe, donc ils ont été mis en troisième rémission complète avant d'aller à l'allogreffe. Certains ont reçu du blinatumomab dans leur histoire après l'allogreffe et après rechute.

Sylvie Castaigne, membre de la CT.- D'accord. Je voulais savoir quelle était la proportion de ces patients-là qui ont finalement pu être allogreffés. Est-elle plus faible que dans le bras blinatumomab d'emblée, ou non ?

Nicolas Boissel.- Après le cross-over ?

Sylvie Castaigne, membre de la CT.- Oui, après le cross-over. Quelle proportion a pu être allogreffée, à la fin ?

Nicolas Boissel.- Peut-être que vous avez la réponse ?

Jean-Vannak Chauny.- Oui, en fait c'est à peu près équivalent dans les deux groupes de traitement, justement. Encore une fois, le design de l'étude était fait pour que les patients puissent aller à la greffe. C'est un premier élément. Deuxièmement, avec cette possibilité de rattrapage, c'est à peu près 6 patients qui ont pu bénéficier de blinatumomab avant l'allogreffe. Finalement, le pourcentage de patients allant à la greffe est à peu près équivalent. Je crois que c'est 88,9 % dans le bras blinatumomab pour 86 % et quelques dans le bras chimiothérapie HC3.

Nicolas Boissel.- Il y a 8 patients en tout dans le bras HC3 qui ont pu être allogreffés après rechute. Cela fait 17 %.

Sylvie Castaigne, membre de la CT.- D'accord. Merci.

Pierre Cochat, Président.- Avez-vous d'autres questions ou commentaires ? Merci beaucoup pour vos interventions et bonne journée.

Jean-Vannak Chauny.- Merci à vous. Bonne journée. Au revoir.

(Les représentants de l'industrie quittent la séance.)

Pierre Cochat, Président.- Je ne sais pas si vous avez des commentaires. J'ai trouvé la présentation pas mal, notamment sur la partie des effets secondaires. Étienne et Sylvie ?

Étienne Lengliné, Vice-Président.- La plupart des points qui ont été précisés dans leur présentation sont les éléments qui ont été discutés lors de l'évaluation initiale du dossier, donc je n'ai pas trouvé de nouvel élément pour tellement changer notre évaluation.

Sylvie Castaigne, membre de la CT.- Si je peux ajouter quelque chose, si j'ai insisté sur cet aspect du rattrapage des patients qui ont eu une consolidation par chimiothérapie au cours de la randomisation, qui ont rechuté et qui ont été rattrapés par le blinatumomab, c'est parce que nous en avons parlé, justement. Sylvie Chevret avait posé la question en disant qu'à la fin, tous les patients étaient greffés.

Après, est-ce qu'on dit que c'est la même chose d'avoir reçu trois cures de chimiothérapie puis un rattrapage par blinatumomab puis la greffe, ou est-ce qu'il ne vaut mieux pas aller dans le bras blinatumomab d'emblée ? Personnellement, je suis convaincue qu'il vaut mieux aller dans le bras blinatumomab d'emblée. C'est un peu ma position. C'est pour cela que je voulais l'exprimer.

Honnêtement, quand j'écoute cette étude et que je la réécoute bien présentée aujourd'hui, nous sommes devant les problèmes habituels que nous avons maintenant dans le traitement des leucémies aiguës et d'autres maladies. C'est-à-dire que l'on a un cross-over très souvent avec le bras expérimental pour ne pas pénaliser le patient, comme c'est arrivé là, et d'autre part on a un aspect assez confondant d'un traitement supplémentaire et très différent qui est la greffe, et qui en plus ici est pratiqué sur une large échelle, sur quasiment tous les patients. Je ne me rappelle pas si c'était de l'ordre de 80 % ou plus, et apparemment dans les deux bras, donc il devient très difficile de montrer quelque chose en termes de survie globale.

Les critères qui ne sont pas la survie globale, c'est-à-dire la survie sans événement, ce qui s'apparente à la progression-free survival des cancers solides, pour moi, sont pertinents dans les leucémies aiguës. C'est juste l'opinion que je voulais donner. Je serais assez sensible à augmenter l'ASMR, mais je ne serai peut-être pas suivie.

Pierre Cochat, Président.- Jean-Christophe ?

Jean-Christophe Lega, membre de la CT.- Merci de me redonner la parole. J'ai une question pour nos experts internes. On voit bien que numériquement il y a une différence entre les deux bras, mais qualitativement c'est évidemment assez différent, et notamment sur le bras expérimental, il y a plus de ce qu'ils appellent « inflammation des muqueuses », qui se différencie des mucites. Le sentiment, c'est vraiment que cette différence numérique est associée à une amélioration du bien-être des patients. Je sais qu'avec l'anémie on est fatigué, mais ce n'est pas non plus un élément forcément majeur.

Étienne Lengliné, Vice-Président.- Pour cela je peux répondre. Clairement, les protocoles de chimiothérapie qui sont faits dans ce contexte sont des chimiothérapies ultra-intensives. Je pense qu'« inflammation des muqueuses », cela doit être la traduction anglaise pour des mucites. On voit assez souvent des mucites très sévères qui nécessitent des morphiniques. Ce sont des patients qui ne peuvent plus manger. Il y a une différence de tolérance qui est quand même vraiment importante.

Jean-Christophe Lega, membre de la CT.- L'inflammation des muqueuses, c'était du côté du traitement expérimental. Vous avez « mucites », et tout en bas vous avez « inflammation des muqueuses », si je ne m'abuse. C'était sur leurs diapositives, je ne sais pas si on peut le récupérer.

Étienne Lengliné, Vice-Président.- C'était séparé de « mucites » ?

Jean-Christophe Lega, membre de la CT.- Oui. Au début il y avait les effets indésirables qui étaient les plus fréquents dans le bras contrôle et après, il y avait ceux qui étaient les plus fréquents dans le bras expérimental.

Étienne Lengliné, Vice-Président.- Cela me paraît bizarre d'avoir séparé « inflammations des muqueuses » et « mucites », puisque généralement c'est quand même groupé. Après, les patients du bras expérimental sortent de deux blocs de chimiothérapie, donc ils peuvent éventuellement avoir encore de la toxicité résiduelle des chimiothérapies précédentes. Clairement, en pratique courante, il y a vraiment une différence de tolérance qui est importante.

Pierre Cochat, Président.- Quelque part, nous ne l'avons peut-être pas suffisamment valorisé, justement. C'est un peu ma perception de l'audition. En tout cas, à titre personnel, il me semble que je l'ai peut-être moins intégré que cette fois-ci. Michel ?

Michel Clanet, Vice-Président.- Je suis assez sensible à ce qu'a dit Sylvie Castaigne sur le critère de survie globale dans ce contexte. Si avec les divers cross-overs et la suite des traitements que l'on a on arrive à avoir une complexification de l'approche thérapeutique, le critère de survie globale que nous mettons en avant pour proposer une ASMR III, au mieux est-il encore pertinent dans un tel contexte ? Je n'arrive pas à me faire une opinion précise sur le sujet. Merci de m'éclairer.

Étienne Lengliné, Vice-Président.- Veux-tu répondre, Sylvie ?

Sylvie Castaigne, membre de la CT.- Plutôt Sylvie Chevret.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Je pense qu'il y a deux façons de voir les choses. Certes, les patients sont rattrapés, mais si on pousse le bouchon un peu loin, ça veut dire qu'en fine, pour eux, c'est la même chose en termes de survie. Je pense qu'à ce moment-là, il faut regarder les effets indésirables, la charge en soins, etc., parce que quelque part cela veut dire que même s'il n'y a pas de bénéfice en termes de survie, il y a peut-être des inconvénients sur le reste.

Cela ne me choque pas que l'on dise qu'il faut privilégier l'EFS, mais si pour la survie des patients les deux attitudes thérapeutiques ne montrent pas de différence, pourquoi choisir l'une plutôt que l'autre ? C'est uniquement sur le fait qu'on raccourcit le délai de progression. Vous n'avez pas parlé de cela, mais dans un essai en ouvert, j'imagine que la rechute et l'absence de réponse, évaluée même par les investigateurs, n'est pas biaisée par un biais cognitif quelconque de la part de l'investigateur clinicien qui croit dans l'effet du blinatumomab ? Je ne sais pas, il y a ces petits points aussi dont nous n'avons pas parlé aujourd'hui, mais qui peuvent également intervenir dans les effets un peu négatifs de l'évaluation.

Étienne Lengliné, Vice-Président.- Je peux répondre sur l'évaluation par l'investigateur. Je ne suis pas très inquiet de l'évaluation par l'investigateur, puisque le diagnostic de rechute de la leucémie aiguë est quand même assez objectif. Ce ne sont pas des critères cliniques. C'est surveillé de la même façon. Soit il y a des blastes, soit il n'y a pas de blastes. Le biais n'est probablement pas très important.

Sylvie Castaigne, membre de la CT.- Quant au bénéfice clinique d'un bras par rapport à l'autre, c'est sûr que pendant la période blinatumomab de la troisième consolidation, les patients sont à la maison. C'est un traitement qui se fait en continu, mais avec une pompe, donc ils viennent à peu près une fois par semaine recharger la pompe, mais sinon ils sont à la maison, alors que pendant les consolidations par polychimiothérapie, à cause de l'aplasie, ils sont à l'hôpital.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Oui, mais nous l'avons mis en avant dans l'ISP, Sylvie.

Sylvie Castaigne, membre de la CT.- Oui, nous l'avons mis. C'est important pour eux.

Après, épargner les chimiothérapies c'est toujours bien. Dans ce contexte, malheureusement ils reçoivent tellement de produits, et après il y a l'allogreffe derrière avec encore des produits, mais on sait que le fait de donner beaucoup de chimiothérapies favorise des événements autogéniques ultérieurs. Là, l'épargne est faible compte tenu de la quantité reçue par ailleurs, mais voilà les arguments que l'on peut donner en faveur.

Quand on a un nouveau médicament manifestement efficace comme un anticorps monoclonal, comme le blinatumomab ou d'autres, c'est sûr que c'est une nouvelle manière de traiter, et dans une leucémie on a plutôt intérêt à traiter le plus tôt possible avec ces nouveaux médicaments de façon à essayer d'étouffer tous les clones et qu'il n'y ait pas un clone résistant qui émerge trop rapidement.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- C'était ma dernière question. Est-ce que, au contrario, l'utilisation de ces anticorps ne peut pas conduire justement à sélectionner des clones qui deviendraient résistants après, même à la chimiothérapie ? On peut le voir dans l'autre sens. Non ?

Étienne Lengliné, Vice-Président.- Je peux répondre là-dessus. C'est une question très importante que se pose la communauté en ce moment, non pas vis-à-vis de la sélection de clones résistants à la chimiothérapie mais plutôt de la sélection de clones résistants à d'autres « anti-CD19 », et notamment les CAR-T cells, qui sont utilisés actuellement et qui ont pour cible également le CD19, avec une question autour de l'efficacité des CAR-T cells chez les gens qui ont préalablement été exposés au blinatumomab. Encore une fois, la plupart des patients en première rechute n'auront pas autant de rechutes ultérieures qui justifieraient l'utilisation de CAR-T cells, mais en tout cas c'est vrai qu'il y a une question autour de l'utilisation du blinatumomab pré-CAR-T cells, et éventuellement de l'émergence de clones CD19 négatifs.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- En fait, Sylvie, s'ils ont la même survie, cela prouve bien que le fait qu'ils aient rechuté plus tôt ne les a pas pénalisés. À part l'avantage qui est de ne pas aller à l'hôpital, etc., que je conçois parfaitement, qu'est-ce qui justifie que la société applique ce nouveau traitement, si de toute façon la survie du patient n'est pas modifiée ?

Pierre Cochat, Président.- Le chef de projet voulait réintervenir.

Un chef de projet, pour la HAS.- Je donne juste une information par rapport à ce que disait Monsieur Léga. Je reviens sur l'inflammation des muqueuses qu'il a vue apparaître dans une slide du laboratoire, pour vous informer que c'est un événement indésirable de grade 3 ou 4 qui a été rapporté chez 13 % des patients du groupe expérimental, versus 0 % dans le groupe chimiothérapie.

Plus largement, les événements indésirables de grade 3 ou 4, compte tenu de la moindre hématotoxicité, ont été rapportés vraiment moins fréquemment dans le groupe blinatumomab, où l'on est à 57 %, versus 82 % dans le groupe chimiothérapie. C'était juste un point d'information sur la tolérance, parce que j'ai l'impression que c'est un point qui peut peser dans la balance.

Le laboratoire n'a quand même pas mentionné, mais vous l'aviez bien noté, la fréquence plus importante de troubles généraux et neurologiques.

J'ai deux points qu'il faudra discuter et acter en commission. Le premier sera sur la place dans la stratégie thérapeutique. Je pense que cela découlera de votre conclusion sur l'ASMR. Le laboratoire souhaiterait que nous positionnions le produit comme un traitement préférentiel, alors qu'actuellement, dans la place dans la stratégie, vous avez noté que c'était une alternative à la chimiothérapie.

Le deuxième point qu'il faudra discuter est sur la population cible. Le laboratoire souhaite que l'on revienne sur la proportion de rechutes considérées comme à haut risque. Nous avions un pourcentage à 22 %, compte tenu d'une publication dans le Lancet de 2010, et ils souhaitent plutôt un pourcentage à 50 % sur avis d'experts selon eux. Je mets ces points sur le tapis pour que nous pensions à en parler avant le vote.

Étienne Lengliné, Vice-Président.- Puis-je faire un commentaire sur la population cible ?

Pierre Cochat, Président.- Oui, j'allais t'en demander un.

Étienne Lengliné, Vice-Président.- La population cible, c'est le nombre de patients qui ont un LAL-B à Philadelphie négative qui rechutent. Pour le coup nous avons des données, c'est entre 15 % et 20 % des enfants qui rechutent. Après, la difficulté est d'avoir une estimation du pourcentage de ces rechutes qui sont dites à haut risque, c'est-à-dire éligibles dans la population de l'AMM, c'est-à-dire les rechutes les plus précoces.

Dans le papier que nous avons pris pour estimer cette proportion, ce n'était pas la même définition du haut risque que celle qui est utilisée actuellement. Actuellement, on estime que le haut risque est un peu plus important, donc je suis d'accord que quand on prend des séries plus larges de rechutes, il y a probablement un pourcentage un peu plus élevé de patients qui sont à haut risque.

Après, dans le calcul du laboratoire, ils n'avaient pas estimé qu'un certain nombre de ces patients en rechute à haut risque n'obtiennent pas de rémission complète et ne sont donc pas dans l'indication actuelle que nous sommes en train d'évaluer. Il faut tenir compte du fait qu'il y a une perte de probablement 20 % à 25 % qui n'obtiennent pas de rémission complète, et qui ne sont donc pas dans la population cible.

Je pense qu'avec le chef de projet, nous pouvons revoir ce chiffre. Je suis d'accord pour augmenter la proportion de patients qui sont en rechute à haut risque, mais par contre il faut quand même tenir compte du fait qu'un certain nombre de ces patients n'obtiennent pas de RC2 et ne sont donc pas éligibles au traitement.

Je ne sais pas si je suis clair.

Pierre Cochat, Président.- Si.

Étienne Lengliné, Vice-Président.- Le deuxième point portait sur le fait de privilégier le traitement au lieu de dire que c'est une alternative. Si nous reconnaissons que c'est une amélioration, cela ne me choque pas de dire qu'on le privilégie. C'est une amélioration, on a plutôt intérêt à privilégier les traitements qui sont meilleurs.

Pierre Cochat, Président.- D'accord. Serge ?

Serge Kouzan, membre de la CT.- En ce qui me concerne, je pense qu'il y a quand même pas mal d'arguments pour réévaluer l'ASMR. Je n'ai pas bien compris pourquoi on considère qu'il n'y a pas d'amélioration de survie parce que la courbe montre un différentiel, même si les circonstances de réévaluation des endpoints font que ce n'est plus un endpoint primaire. Je ne me rappelle plus très bien, mais sinon, l'ensemble des données montre qu'il y a une tendance à l'amélioration de la survie. D'autre part, l'amélioration du rapport efficacité/effets indésirables est indiscutable et moi, personnellement, je suis plutôt partisan d'une ASMR III.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- En fait, nous sommes en train de refaire les votes comme si nous nous étions trompés la fois précédente.

Pierre Cochat, Président.- C'est l'éternel problème des changements de vote après l'audition. Dans les faits, cela arrive dans à peu près un tiers des cas.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Il n'y a pas d'information nouvelle, en fait.

Pierre Cochat, Président.- Théoriquement non, puisque nous raisonnons sur les mêmes documents. Normalement, il n'y a pas d'information nouvelle.

Michel Clanet, Vice-Président.- Je pense que l'on peut changer les regards. Cela ne me choque pas.

Pierre Cochat, Président.- C'est aussi l'intérêt des auditions. Sinon, nous ne les faisons pas. Si c'est forcément une fin de non-recevoir, on ne les fait pas. Je trouve que c'est quand même très lié aux experts et lorsqu'il y a des experts de qualité et qu'il y a un échange possible et peut-être une nouvelle discussion au sein des membres de la CT, cela ne me choque pas que nous revoyions notre jugement.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Je me demandais s'il n'y avait pas une part de biais cognitifs face à des experts qui ne sont pas totalement indépendants.

Michel Clanet, Vice-Président.- Il y a des biais cognitifs, Sylvie. Il n'y a qu'à voir ce qu'il s'est passé pour l'OXYBEN où l'on a complètement changé le vote. Les biais cognitifs y sont à partir du moment où il y a une dynamique de groupe et une discussion de dynamique de groupe. Nous n'avons jamais les mêmes approches quand nous discutons deux fois consécutivement, ce qui est logique, et c'est pour cela que cela existe.

Pierre Cochat, Président.- À titre personnel, j'ai été quand même marqué par ce qu'a dit Sylvie Castagne et par la présentation des effets secondaires faite par leur expert. Voilà. Ces deux éléments, moi aussi, m'incitent. Je ne vous cache pas qu'au niveau du Bureau nous avons décidé de ne rien changer, mais il n'y a que les imbéciles qui ne changent pas d'avis. Moi, je suis prêt à changer et à upgrader l'ASMR.

Serge Kouzan, membre de la CT.- Il y a aussi le fait qu'en biologie on est dans un continuum, alors qu'avec les gradations I, II, III et IV, on est obligé de mettre des bornes. Il n'est pas inhumain que la borne puisse être bougée à droite ou à gauche pour que tout d'un coup, le continuum soit réévalué dans la classe d'à côté, que ce soit en plus ou en moins.

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- Tu plaides donc pour que nous ne soyons pas bornés. C'est cela ?

Serge Kouzan, membre de la CT.- Oui.

Pierre Cochat, Président.- Claire, tu voulais faire une remarque.

Claire Brotons, pour la HAS.- J'avais une dernière remarque par rapport à l'ensemble de vos discussions. Si vous choisissiez de cranter l'ASMR à III, nous ne pourrions quand même pas utiliser l'argument de la survie globale, puisqu'elle est exploratoire. Quand la survie globale est exploratoire, on ne s'en sert pas pour cranter l'ASMR, donc nous ne pourrions pas nous servir de la tendance. J'entends que vous privilégiez ce produit par rapport à la tolérance, mais aussi par rapport à l'argument sur l'amélioration des conditions de soins, qui était repris dans l'ISP et qui pourrait permettre de cranter, mais en tout cas pas sur la survie globale, c'est sûr.

Pierre Cochat, Président.- Merci pour cette remarque. Tu as raison.

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- Il y a un ISP ?

Pierre Cochat, Président.- Oui, l'ISP y était déjà. Nous n'allons pas revoter l'ISP, je pense. Je vous propose que nous passions au vote, s'il n'y a pas d'autres commentaires. Nous votons maintien ou pas, et s'il n'y a pas maintien, nous revotons l'ASMR.

Claire Brotons, pour la HAS.- Ne voulez-vous pas voter directement l'ASMR ?

Pierre Cochat, Président.- Je croyais que nous étions obligés, quand il y a une audition, de repasser par le maintien ou pas. Non ?

Étienne Lengliné, Vice-Président.- C'est surtout quand il y a un risque de SMR insuffisant. Le maintien ou pas, c'est en cas de risque de dispersion du SMR.

Claire Brotons, pour la HAS.- Nous ne sommes pas obligés.

Élisabeth Gattulli, pour la HAS.- Là, de toute façon, vous voulez juste voter l'ASMR.

Pierre Cochat, Président.- Oui. Nous pouvons ne voter que l'ASMR, sauf si quelqu'un s'y oppose. Quelqu'un s'oppose-t-il à ce que nous ne votons que l'ASMR ? Levez la main.

(La commission n'exprime aucune objection.)

Pierre Cochat, Président.- Nous ne votons que l'ASMR. Pour mémoire, l'ASMR que nous avons attribuée précédemment était une ASMR IV.

Claire Brotons, pour la HAS.- Oui, versus chimiothérapie.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Élisabeth Gattulli, pour la HAS.- Nous avons 10 voix pour le maintien d'une ASMR IV, 11 voix pour une ASMR III et 1 abstention. C'est donc le passage à une ASMR III.

Pierre Cochat, Président.- Ce n'est pas un gros III, mais c'est un III.

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