



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 16 février 2022

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. Autre passage Inscription (CT) MINJUVI 200 mg (CT-19553) INCYTE BIOSCIENCES France

M. Le P^r COCHAT, Président.- On reprend et on commence par MINJUVI.

M^{me} GATTULLI, pour la HAS.- Sur ce dossier, il n'y a pas de déport.

Un chef de projet pour la HAS.- Pour rappel, c'était la demande de MINJUVI, d'inscription aux collectivités. L'indication, c'est en association avec le lénalidomide, suivi par MINJUVI en monothérapie pour le traitement des patients adultes atteints d'un lymphome diffus à grande cellule B, en rechute ou réfractaires et qui ne sont pas éligibles à une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques.

Pour rappel, le SMR conditionnel, c'était lors de l'examen de la CT du 19 janvier. Il était important en deuxième ligne de traitement chez les patients non éligibles à une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques. Il était important également en troisième ligne, et plus, seulement chez les patients non éligibles aux CART-T, KYMRIA et YESCARTA. Il était cependant insuffisant en troisième ligne et plus chez les patients éligibles aux CART-T.

Le maintien de l'avis était conditionné à la réévaluation de MINJUVI, notamment sur la base des données finales qui seront soumises à l'EMA par le laboratoire dans le cadre de l'AMM conditionnelle. En deuxième ligne, pour rappeler les conclusions de l'ASMR. Compte tenu du taux de réponse globale qui était environ de 60 % dans l'étude non comparative de phase II L-MIND qui était menée chez 80 patients qui avaient reçu un ou deux traitements antérieurs et un suivi médian de 17,3 mois, du besoin médical insuffisant couvert et malgré les limites des comparaisons indirectes qui ne permettaient pas de tirer de conclusion quant à la place du tafasitamab, l'absence d'évaluation de la qualité de vie et l'absence de données robustes portant sur un critère de jugement pertinent, notamment la survie globale.

Il avait été considéré que MINJUVI pouvait apporter une amélioration du service médical rendu mineur, ASMR IV, par rapport à la prise en charge actuelle. Il avait été demandé que cette ASMR soit confirmée par des données également demandées dans le cadre de l'AMM conditionnelle qui serait disponible en 2025-2026.

Pour rappeler les comparateurs cliniquement pertinents, en deuxième ligne à partir de la première rechute, il y a les traitements de rattrapage qui associent rituximab et chimiothérapie, généralement à base de platine et/ou gemcitabine. À partir de la troisième ligne, donc la deuxième rechute, il y a le traitement par CART-T qui est disponible si le patient est éligible. Il y a également diverses chimiothérapies, dont PIXUVRI. Il y a également la possibilité de réaliser une nouvelle chimiothérapie intensive, avec l'objectif de réaliser une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques si le patient est éligible. Il y a également la mise en place de soins de support et la possibilité d'inclusion dans un essai clinique.

Au total, en reprenant l'argumentaire de l'ASMR, le besoin non couvert uniquement en troisième ligne chez les patients inéligibles aux CART-T, le besoin est partiellement couvert en deuxième ligne et en troisième ligne chez les patients éligibles aux CART-T.

Un petit rappel des données disponibles. La demande de MINJUVI pour l'AP au droit commun, était basée sur l'étude pivot phase II, non comparative L-MIND qui avait inclus 80 patients. Le critère de jugement principal, c'était le taux de réponse globale évalué par un comité indépendant. Il y avait

46 patients à la date de l'analyse actualisée, dont 32 patients en réponse complète. Le critère de jugement secondaire de survie globale, le résultat était de 33,5 mois, avec un suivi médian de 42,7 mois. Il y avait également des comparaisons indirectes. Au total, on note les limites des comparaisons indirectes qui ne permettaient pas de tirer de conclusion quant à la place du tafasitamab dans la stratégie thérapeutique. L'absence d'évaluation de la qualité de vie et l'absence de données robustes sur un critère de jugement pertinent, comme la survie globale dans le contexte d'une maladie grave et mettant en jeu la vie.

Pour revenir sur le plan de développement, dans la même indication, il y a une phase II non comparative, L-MIND2, qui n'a pas encore commencé, mais qui est prévue justement suite à la demande de l'EMA, dans la même indication, dans le lymphome diffus à grandes cellules B, également toujours en association avec le lénalidomide. C'est un protocole imposé par l'EMA dans le cadre de l'AMM conditionnelle. C'est une étude confirmatoire.

Dans d'autres indications, il y a un développement en association avec le rituximab, une phase II, III, B-MIND, randomisé multicentrique en ouvert avec tafasitamab plus rituximab versus bendamustine plus rituximab toujours dans le lymphome diffus à grandes cellules B. En première ligne, il y a l'étude de phase III Front-MIND qui évaluait l'association tafasitamab plus lénalidomide plus R-CHOP, versus R-CHOP seul.

Pour finir, je vais rappeler l'évaluation qui a été faite pour POLIVY, le polatuzumab qui avait obtenu un SMR insuffisant. Les conclusions, c'était : compte tenu de la faiblesse méthodologique des données cliniques issues d'une étude de phase I, II multi-cohorte comportant une phase randomisée exploratoire réalisée avec une formulation liquide de faiblesse méthodologique ; du manque de pertinence clinique du comparateur choisi pour cette phase randomisée, peu utilisé en France, ainsi que celle du critère du jugement principal ; de l'incertitude sur ce pourcentage de réponse complète, estimée à environ 40 % chez les patients traités par faiblesse méthodologique ; de l'absence de démonstration robuste d'un gain de survie globale par rapport à BR ; de l'absence de données de vie collectées, ce qui est regrettable, car certains effets indésirables du regrettable pourraient impacter ; des incertitudes avec la forme lyophilisée en elle-même et des comparaisons indirectes déposées par le laboratoire ne permettant pas de quantifier l'apport de lyophilisées versus les traitements de référence.

La commission avait considéré que POLIVY, en association à la bendamustine et au rituximab n'a pas de place dans le traitement des patients adultes présentant un lymphome diffus à grandes cellules B, en rechute ou réfractaire, non-candidat à une greffe de cellules souches hématopoïétiques, au regard des alternatives et dans l'attente d'éventuelles données issues du futur développement clinique. La commission avait considéré que POLIVY avait un SMR insuffisant.

Voilà pour rappeler un peu tout le contexte de l'évaluation de MINJUVI. Je vous remercie.

M. Le P^r COCHAT, Président. - C'est vrai que le Bureau a une réflexion, notamment eu égard au fait que chaque fois que l'on a mis des SMR conditionnels, cela n'a jamais été associé à des ASMR IV. Si vous vous souvenez, le vote de l'ASMR IV a été assez serré, puisque c'est ma voix qui avait fait basculer le vote sur un IV, et que notre IV était avait été délibérément discuté et choisie pour favoriser l'accès au médicament.

En pratique, cela pose des problèmes un peu intrinsèques d'évaluation et de méthodologie d'évaluation de la CT. Nous voulons proposer à la CT de revoter, mais après les éclaircissements que vient de nous donner le chef de projet, et après d'éventuels autres commentaires, notamment des

deux experts qui avaient été impliqués. C'était, je crois, Sylvie et Etienne aussi, je crois que vous étiez tous les deux.

M^{me} CASTAIGNE, membre de la CT.- Non, il y avait un expert aussi.

M. Le P^r COCHAT, Président.- Non, mais en interne. Dans la mesure où vous êtes les hématologues, peut être que vous avez des commentaires à faire sur le sujet.

M^{me} CASTAIGNE, membre de la CT.- Le seul commentaire, c'est qu'on avait déjà discuté, effectivement, de cette entorse, pour donner une ASMR IV alors qu'il n'y a pas d'étude randomisée. C'était ce gros point qui avait été discuté.

J'avais défendu l'intérêt de cette indication en disant que finalement, cela allait concerner essentiellement des patients âgés, puisque ce sont des patients qui ne peuvent pas être éligibles à un traitement de rattrapage par une chimiothérapie conduisant ensuite à une autogreffe. D'ailleurs, dans l'étude, la médiane d'âge était de 70 ans. C'est bien des patients âgés, et il n'y avait pas de chimiothérapie de référence. Il y avait des tas de formules de combinaison, mais pas de référence de chimiothérapie.

A cet âge, bien sûr, cela paraissait tellement plus innovant pour le coup médicalement, d'utiliser un nouvel anticorps monoclonal, puisque c'est un anti CD19 chez des gens qui ont reçu du CD20. Il y avait un autre médicament qui est un immunomodulateur, le lénalidomide qu'ils prendraient par la bouche. Il s'agissait de pouvoir utiliser ce traitement innovant sur le plan des médicaments et innovant sur le plan de l'administration, puisque c'était une venue en hôpital de jour par semaine au début, ensuite tous les 15 jours, et sinon des comprimés. Pour des patients âgés, cela paraissait vraiment un progrès pour leur vie très important.

Après, quand on regarde les résultats du médicament, c'est vrai qu'il n'y a pas d'étude randomisée. Maintenant, si l'on regarde avec toutes les réserves concernant la méthodologie des choses qui ne sont pas comparables, etc., on voit que les taux de réponse et les survies sont tout à fait celles qui ont conduit dans la même indication des lymphomes B à grandes cellules, à donner une autorisation aux CART-T. Ce n'est pas très différent comme résultat, en sachant, bien sûr, que ce n'est pas comparé, etc.

L'entorse a été faite dans les lymphomes B à grandes cellules par les CART-T. Les CART-T, c'était en troisième ligne, je suis d'accord. On ne veut pas la renouveler, maintenant, pour la raison que c'est discordant et contradictoire de donner une ASMR IV avec un SMR conditionnel. J'entends tout à fait ces choses de procédure, et je n'irai pas évidemment pleurer parce qu'on se sera remis plus dans les clous pour ne pas trop déroger à la doctrine. Ces raisons, pour moi, resteront doctrinaires, de procédure et pas tellement fondé sur mon avis clinique qui n'a évidemment pas changé depuis la dernière fois. C'est ce que je voulais dire, c'est tout.

M. COCHAT, Président.- Etienne, tu veux rebondir ?

M. LENGLINE, Vice-Président.- Je n'ai pas énormément de choses à ajouter par rapport à ce qu'a dit le chef de projet tout à l'heure. C'est vrai que l'évaluation de ce dossier a été gênée par le problème de l'absence de comparaison directe. Il y a un certain nombre de comparaisons indirectes qui ont été fournies au dossier, mais dont la qualité méthodologique n'a pas permis d'évaluer de façon correcte le bénéfice. Par respect de l'équité entre l'évaluation des différents médicaments et de notre doctrine, c'est vrai que c'est assez compliqué de faire différemment, en fonction de nos différents produits.

Pour répondre peut-être à la question sur l'évaluation des CART-T cell, je pense que ce n'est pas tout à fait pareil de faire une évaluation dans un contexte de dernière ligne et d'absence de traitement approprié. Il y a des comparaisons indirectes qui ont été fournies versus des traitements qui sont faits habituellement. Même s'il n'y a pas de temps de traitement, il y a des traitements qui sont faits habituellement. C'est la principale des différences.

Ce n'est en effet pas forcément le propos de refaire l'évaluation, mais plutôt de s'aligner avec ce qui est fait habituellement eu égard à notre doctrine.

M^{me} CHEVERT, membre de la CT.- Vous pouvez nous rappeler ce que c'était que le dossier de POLIVY.

M^{me} CASTAIGNE, membre de la CT.- Je l'ai relu tout à l'heure. Le dossier de POLIVY était compliqué parce que c'était une publication dans JCO. C'était un essai IB, II, mélangé. C'est-à-dire que tu avais des patients d'ailleurs, qui n'avaient pas tous des lymphomes B à grandes cellules. Il y avait un peu de la lymphome folliculaire ou médiastinal dedans. Ensuite, il y avait une première étude d'augmentation de dose. Après, une cohorte avait suivi, c'était la phase II randomisée où il y avait 40 patients dans chaque groupe. Il y avait rituximab plus polatuzumab plus bendamustine ou études rituximab plus bendamustine. La randomisation était de 40 contre 40.

A la fin, il y avait une différence en termes de réponse, en faveur du bras polatuzumab et une différence. Après il y avait la survie et ils montraient aussi une différence de survie, mais ce n'était pas hiérarchisé comme dans l'étude d'ailleurs tafasitamab. C'était un petit nombre.

Vous aviez noté que dans les caractéristiques des patients, dans les deux bras, ce n'était pas pareil. Effectivement, j'ai regardé tout à l'heure, les IPI les plus graves étaient dans le bras contrôle. Vous aviez noté cela. C'est vrai que l'IPI, c'est tout de même embêtant. C'était franchement très déséquilibré.

L'autre chose, c'est qu'ils demandaient une autorisation avec un produit qui n'était pas le même. Je ne sais plus pourquoi ils avaient fait l'essai avec un produit liquide, après, c'est un produit lyophilisé, je crois qu'ils voulaient mettre dans l'autorisation de mise sur le marché. C'était gênant.

Enfin, il y avait des neuropathies dans le bras polatuzumab, qui était une toxicité particulière de ce médicament, qui n'existait pas de l'autre côté.

M^{me} CHEVERT, membre de la CT.- Parce que, là, il y avait un essai randomisé. Les patients qui ont des lymphomes, c'étaient les mêmes ? C'étaient aussi des patients âgés ou non ?

M^{me} CASTAIGNE, membre de la CT.- Ils étaient un peu moins âgés, mais pas beaucoup.

M^{me} CHEVERT, membre de la CT.- Je trouve cela frappant qu'il y en a un qui a eu un SMR insuffisant, alors qu'il avait tout de même une étude comparative.

M^{me} CASTAIGNE, membre de la CT.- Oui, mais je n'étais pas là à ce moment-là. Ce qui est embêtant, c'est vrai, c'est que quand on dit qu'on va évaluer un patient en faisant attention de ne pas gêner l'évaluation d'un autre qui a été faite précédemment, c'est compliqué.

L'autre jour, on a vu le Valdenshreum, où on s'est retrouvé avec un nouvel inhibiteur de BCR, et on a dit : oui, mais l'ibrutinib n'est pas autorisé dans le Valdenshreum. Rétrospectivement, on se dit que cela devient compliqué au niveau des comparateurs.

M^{me} CHEVERT, membre de la CT.- On met en parallèle avec les CART qui ont eu des SMR IV ou III sans essais randomisés, mais POLIVY n'a même pas eu de SMR.

M^{me} CASTAIGNE, membre de la CT.- Oui, tout à fait. Mais ce que je veux dire, c'est que les CART-T cell, en plus à dix ans de moins de médianes d'âge, les deux dossiers QEMRIA et START 2 ont eu tous les deux une ASMR, tout à fait correcte, alors que ce n'était pas randomisé, parce que c'était effectivement très innovant. C'est vrai que c'était en troisième ligne, mais c'était jugé très innovant.

Pour moi, sur des sujets âgés qui ne peuvent pas avoir une chimiothérapie et une autogreffe, on peut essayer d'attendre la troisième ligne, mais cela devient très périlleux. Les patients ont le temps de mourir avant d'arriver à la troisième ligne, dans ce contexte. Chez les sujets âgés, cela va très vite. Dans les lymphomes B à grandes cellules d'ailleurs, les médianes sont de trois à six mois au moment de la rechute.

M^{me} CHEVERT, membre de la CT.- La question maintenant c'est de changer notre ASMR pour le diminuer ou l'augmenter, c'est cela ?

M^{me} CASTAIGNE, membre de la CT.- Le diminuer. Visiblement, ce que j'ai compris, ce qui est proposé, je prends la parole à la place de notre Président, c'est de laisser le SMR important en disant effectivement, c'est un médicament qui est actif, mais une ASMR V. Parce qu'en plus, on donnait tout cela au conditionnel. C'est vrai qu'il y a une contradiction entre les termes. C'est aussi pour éviter que d'autres évaluations antérieures paraissent bizarres.

M. COCHAT, Président.- C'est parfaitement cela. Mais encore une fois, dans ce sens, je vous rappelle que le vote était très moitié-moitié.

M^{me} CASTAIGNE, membre de la CT.- C'était très serré.

M. BLONDON, membre de la CT.- Il avait même basculé à une voix près.

M. COCHAT, Président.- Tout à fait.

M^{me} CASTAIGNE, membre de la CT.- Ce qui était important, c'est ce que vous avez dit tout à l'heure. C'est-à-dire que les patients pourront continuer quand même, dans le cadre de l'accès précoce, à avoir le médicament.

M. COCHAT, Président.- On n'est pas sur un accès précoce.

M^{me} CASTAIGNE, membre de la CT.- Il y avait les deux choses qui étaient demandées la dernière fois, si je ne dis pas de bêtises,

M. CLANET, Vice-Président.- Oui, il y avait les deux.

M^{me} CASTAIGNE, membre de la CT.- On avait voté l'accès précoce, ce n'est pas remis en cause ?

M. COCHAT, Président.- Non. Là, on rediscute vraiment que l'ASMR.

M^{me} KELLEY, pour la HAS.- Pour l'accès précoce, les avis sont adoptés sur leur table.

M. COCHAT, Président.- L'accès précoce n'est pas influencé par cela.

M^{me} CASTAIGNE, membre de la CT.- Les patients pourront donc avoir accès au médicament en attendant. Des études vont venir, mais 2026, ce n'est pas demain, pour dire finalement ce qu'il en est dans des études randomisées. Deux sont déjà en cours, dont une en première ligne. Au vu de ces études, si elles montrent que le médicament ajoute beaucoup en rechute, à ce moment-là, on le dira. C'est un peu acrobatique, mais il y aura un dossier qui reviendra.

M. COCHAT, Président.- Oui, c'est possible. Je ne sais pas s'il y a d'autres questions ou commentaires, notamment de la part de ceux qui avaient mis une IV. J'adhère complètement au raisonnement. Je ne vous cache pas que si l'on revote, et on va revoter, je voterai une V. On peut passer au vote, Elisabeth. On ne vote que sur l'ASMR. Votons-nous maintien ou pas ? Ce n'est peut-être pas la peine, parce que si ce n'est pas une IV, ce sera V. Je propose de voter directement le chiffre d'ASMR que vous proposez

M^{me} GATTULLI, pour la HAS.- IV ou V.

Un chef de projet pour la HAS.- A savoir qu'il faudra tout de même adopter le SMR important conditionnel, puisqu'on n'avait pas adopté. Peut-être redites tout, et on adopte sur table.

M. COCHAT, Président.- D'accord, donc on redit important, conditionnel ou pas, mais on l'avait fait la dernière fois. Il ne faudrait pas que le vote du SMR soit modifié.

M^{me} GATTULLI, pour la HAS.- Mais, il y avait eu aussi un miroir. On revote tout ?

M. COCHAT, Président.- Non, je ne pense pas. Le miroir ne change pas. Le concept du miroir n'a pas changé. Sauf si les chefs nous disent différemment.

M^{me} GATTULLI, pour la HAS.- On avait voté l'ISP, SMR, ASMR dans une sous-population et un vote miroir.

M. COCHAT, Président.- Oui. Je serai d'avis de revoter que ce qu'on est en train de discuter. Si tu me dis par contre, Elisabeth, qu'on n'avait pas validé le reste.

M^{me} GATTULLI, pour la HAS.- Non, on n'avait pas validé puisqu'on n'avait pas adopté le jour J.

M^{me} KONE, pour la HAS.- Si on disait juste adoption ? C'est-à-dire on dit ASMR, la note plus avis favorable à l'adoption.

M. COCHAT, Président.- Très bien.

M^{me} GATTULLI, pour la HAS.- On ne fait que l'ASMR et l'adoption. Une ASMR V ou IV et pour ou contre l'adoption, avec ce qui a été voté la dernière fois.

(Il est procédé au vote.)

M^{me} GATTULLI, pour la HAS.- Je rappelle les votes. Dans la prise en charge des patients non éligibles d'emblée à une intensification thérapeutique suivie d'une ACSH à partir de la deuxième et troisième ligne. Vous aviez voté une absence d'ISP, un SMR important et maintenant une ASMR V, et un SMR insuffisant en vote miroir.

M. COCHAT, Président.- OK, très bien. On peut peut-être l'adopter sur table. Non ? Oui, OK, cela marche.

Index

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

QEMRIA7

Valdenshreum..... 6