



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Lundi 11 juillet 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. JAKAVI - Examen – Continuité de prise en charge – Nouvelles données

Pierre Cochat, Président.- Nous passons à JAKAVI.

Elisabeth Gadea Bouvet, pour la HAS.- Il n'y a pas de déport sur le dossier JAKAVI.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Pour JAKAVI, il s'agit d'une demande de continuité de prise en charge précoce suite à l'obtention de l'AMM de JAKAVI, le ruxolitinib, dans l'indication suivante : traitement des patients âgés de 12 ans et plus atteints de la maladie du greffon contre l'hôte aiguë ou de la maladie du greffon contre l'hôte chronique qui ont une réponse inadéquate aux corticostéroïdes ou à d'autres traitements systémiques.

L'indication de l'AMM qui a été octroyée en avril 2022 est similaire à celle de l'accès précoce pré-AMM et post-AMM. Pour rappel, le Collège de la HAS a octroyé un accès précoce pré-AMM à JAKAVI en 5 milligrammes dans la même indication en mars 2022.

Depuis cette décision, ce dossier a été mis à jour par le laboratoire dans le cadre de sa demande d'accès précoce post-AMM. Il y avait plusieurs éléments qui étaient modifiés. Il y avait l'inclusion de présentations supplémentaires qui sont autorisées dans le cadre de l'AMM de JAKAVI, avec des dosages à 10, 15 et 20 milligrammes. Bien qu'ils soient autorisés dans le cadre de l'AMM, les dosages à 15 et 20 milligrammes ne sont pas concernés par cette continuité de prise en charge dans la mesure où les posologies ne sont pas indiquées dans la maladie du greffon contre l'hôte aiguë et chronique selon le RCP. Nous avons vu cela avec Madame Castaigne, qui était rapporteur sur ce dossier.

Il y a également la mise à jour des résultats d'une des deux études qui a été prise en compte, ceux de l'étude REACH 2, avec l'analyse finale qui était fournie et qui portait sur certains critères de jugement secondaires, mais ces données ne sont pas susceptibles de modifier les résultats qui avaient été pris en compte par la commission lors de votre avis relatif à l'accès précoce pré-AMM en mars.

Il y avait également la mise à jour des données de tolérance issues du dernier PSUR et du PGR en vigueur.

Pour ce dossier, la commission doit se prononcer sur cette continuité d'accès précoce suite à l'obtention de l'AMM.

Je ne sais pas si Madame Castaigne souhaite dire un petit mot.

Sylvie Castaigne, membre de la CT.- C'est comme le veut la commission. Nous avons vu il y a deux mois un accès précoce pré-AMM, et maintenant, deux mois après, nous voyons un accès précoce post-AMM. Les choses n'ont pas changé depuis. À l'époque, nous avons répondu aux quatre critères de l'accès précoce. C'est clairement une maladie grave. Il y a des études qui montrent que quand on a une GVH, qu'elle soit aiguë ou chronique et corticorésistante, la durée de vie est inférieure à celle de ceux qui n'ont pas de GVH corticorésistante dans l'allogreffe de moelle. À chaque fois, ce sont des études de cohorte parce que c'est une

maladie très rare. Cette indication devrait concerner environ 300 patients par an pour les GVH aiguës et 300 patients par an pour les GVH chroniques en France.

Concernant les traitements appropriés, il y a énormément de médicaments qui ont été ou qui sont encore utilisés dans les GVH, qu'elles soient aiguës ou chroniques, mais il n'y a aucun médicament qui a une AMM donc ils sont tous utilisés en dehors d'une AMM, et il y a très peu d'études randomisées dans cette indication. En fait, il n'y avait pas de comparateur.

Les études qui montrent que JAKAVI a une efficacité ont été faites, que ce soit dans la GVH aiguë ou chronique. C'étaient les études REACH 2 et REACH 3. Elles ont été faites avec JAKAVI contre le meilleur traitement disponible, avec une très grande variété de types de traitements, soit des techniques, soit des médicaments. Dans les techniques, il y a la photophérèse extracorporelle que nous avons vu il n'y a pas longtemps avec le MÉTHOXALÈNE, par exemple, donc c'est très différent. Toutes les études étaient en ouvert.

Les évaluations de la réponse ont été faites en harmonisant les critères de réponse par rapport aux recommandations qui avaient été faites assez récemment par les sociétés de greffe de moelle, qu'elles soient aux USA ou en Europe, pour essayer de faire une étude correcte, mais cela reste évidemment des études en ouvert et les critères de réponse sont essentiellement cliniques. C'est la diminution des lésions cutanées, la diminution des diarrhées, etc., donc ce ne sont pas des critères de réponse très faciles.

Moyennant cela, les deux études ont montré une supériorité pour les objectifs qui avaient été désignés de JAKAVI par rapport au meilleur traitement disponible, et c'est très significatif. Par contre, il n'y a pas de différence, en termes de survie globale, que ce soit pour l'une ou l'autre des indications, aiguë ou chronique.

C'est un traitement innovant. C'est un traitement qui est nouveau, qui n'avait jamais été étudié jusque-là.

Nous avons donc dit « oui » aux quatre critères à l'époque.

Concernant le PUT, j'avais noté deux petites choses. Les études prenaient toutes comme critère d'échec, en mesurant la survie sans échec, entre autres le fait de devoir changer de ligne thérapeutique, puisque dès que cela ne marche pas on essaie un autre médicament et c'est quand même un critère d'échec, puisque ce sont des maladies graves pour lesquelles il faut trouver un moyen d'améliorer le patient. Or, dans le PUT, ce critère a disparu, ce que je trouve dommage puisque finalement c'est un critère assez simple puisque si le clinicien a changé de traitement, c'est probablement qu'il considérait que le médicament était un échec.

D'autre part, dans le PUT, au lieu de parler comme dans les études REACH 2 et REACH 3 de rémission complète ou de rémission partielle, cela a été remplacé par amélioration, stabilisation, aggravation et disparition, ce qui est un peu bizarre. Cela correspond peut-être un peu plus à la clinique, mais en tout cas c'est différent de ce qui avait été utilisé dans les études pivotales. C'est bizarre de changer de critère de réponse à ce moment-là. D'ailleurs, dans les recommandations des sociétés de greffe de moelle, ils parlaient bien de rémission complète ou de rémission partielle. Ce sont les deux choses que j'ai notées pour le PUT. Sinon, c'est tout.

En plus, je sais que nous allons revoir ce dossier en inscription dans un mois.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Oui. Là, c'est juste la continuité, la bascule de l'accès précoce pré-AMM en post-AMM, puisque la spécialité a eu l'AMM en avril. Vous reverrez ce dossier en droit commun puisque le laboratoire revient pour une demande d'inscription, au mois d'août.

Sylvie Castaigne, membre de la CT.- Voilà.

Pierre Cochat, Président.- C'est vrai que les commentaires sur le PUT dans le cadre d'un AP2 en en post-AMM sont moins importants. Est-ce que le chef de projet a des commentaires là-dessus ?

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Non, je n'ai pas de commentaire spécifique.

Pierre Cochat, Président.- Avez-vous des questions à Sylvie ou des commentaires ?

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Sait-on combien de malades en ont bénéficié depuis mars ?

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Non. Je ne peux pas du tout vous le dire puisque le laboratoire n'a pas fourni son rapport de synthèse.

Sylvie Castaigne, membre de la CT.- Je ne le sais pas non plus.

Pierre Cochat, Président.- C'est dommage que nous n'ayons pas cette information.

Michel Clanet, Vice-Président.- Le saurons-nous pour le droit commun ?

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Je ne suis pas certaine.

Michel Clanet, Vice-Président.- Il faut le demander.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Je vais absolument le demander au laboratoire pour le droit commun.

Pierre Cochat, Président.- Je vous propose de voter sur cette prolongation d'AP1 en AP2.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Alice Desbiolles, pour la HAS.- Nous avons 13 votes. Nous avons 13 voix pour la continuité.

Pierre Cochat, Président.- Très bien.