



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 1^{er} juin 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. ATGAM - Examen – Inscription (CT)

(Fiorenza Barraco rejoint la séance.)

Sophie Kelley, pour la HAS.- Nous avons le départ de Madame Castaigne.

(Sylvie Castaigne quitte la séance.)

Sophie Kelley, pour la HAS.- Concernant les deux experts externes, Monsieur Jean-Hugues Dalle et Madame Fiorenza Barraco, il n'a pas été identifié de lien susceptible de les placer en situation de conflit d'intérêts.

Pierre Cochat, Président.- Très bien. Merci à Madame Barraco Fiorenza de nous avoir rejoints. Nous avons un autre expert, Jean-Hugues Dalle, qui n'est pas connecté mais dont nous avons le rapport écrit. Nous allons donc commencer l'évaluation d'ATGAM, d'abord pour une inscription et ensuite pour un accès précoce post-AMM.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Commençons-nous par l'accès précoce ou par l'inscription ?

Pierre Cochat, Président.- Dans le programme, c'est l'inscription.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- D'accord. Il s'agit de la demande d'inscription sur la liste des collectivités de la spécialité ATGAM, qui est l'immunoglobuline équine anti-lymphocyte T humain en 50 milligrammes par millilitre, solution à diluer pour perfusion, dans son indication d'AMM qui est le traitement des formes modérées à sévères d'aplasie médullaire acquise d'étiologie immunologique connue ou suspectée chez les adultes et les enfants de 2 ans et plus qui ne peuvent pas recevoir une greffe de cellules souches ou pour lesquels un donneur n'est pas disponible. ATGAM bénéficie d'une ATU nominative depuis 2012, puis d'une ATU de cohorte depuis 2019 dans une indication similaire à son indication d'AMM. Depuis janvier 2022, il a eu l'AMM par procédure nationale.

Le laboratoire revendique un service médical rendu important, une ASMR I et un ISP.

Concernant les comparateurs cliniquement pertinents, dans la stratégie actuelle, pour les patients éligibles à la greffe, en raison par exemple de l'âge, de l'absence de donneur ou de pathologie concomitante, le traitement de référence repose sur l'association ATGAM et cyclosporine. Il est à noter que la thymoglobuline, qui est le sérum antilymphocytaire de lapin, bénéficie d'une AMM dans l'aplasie médullaire. En revanche, l'AMM de la thymoglobuline n'a pas été établie par des essais cliniques contrôlés effectués avec la thymoglobuline.

Depuis la publication des résultats de l'étude de Scheinberg et al. en 2011, cette étude qui a démontré la supériorité d'ATGAM par rapport à la thymoglobuline tous deux associés à la cyclosporine, en termes de réponse hématologique, la thymoglobuline n'est plus recommandée en première intention et ATGAM est devenu le traitement de référence dans l'aplasie médullaire.

Concernant les données disponibles, les demandes d'accès précoce et d'inscription reposent sur les mêmes données. Nous avons retenu deux études cliniques fournies par le laboratoire. La première étude est celle de Scheinberg et al, publiée en 2011. C'est une étude de phase 2 de supériorité, monocentrique, randomisée, menée en ouvert, dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité et la tolérance de la thymoglobuline associée à la cyclosporine par rapport à ATGAM également associé à la cyclosporine, chez les patients inéligibles à la greffe qui ont une aplasie médullaire sévère et naïfs de tout traitement.

Les résultats de cette étude montrent qu'au total, 60 patients ont été inclus dans chaque groupe. Ces patients étaient âgés entre 2 et 77 ans. Le pourcentage des patients âgés de moins de 18 ans était de 20 % dans le groupe ATGAM et de 37 % dans le groupe thymoglobuline. Dans cette étude, la supériorité d'ATGAM a été démontrée par rapport à la thymoglobuline en termes de taux de réponse hématologique à 6 mois, qui était le critère de jugement principal. Ce dernier était de 68 % dans le groupe ATGAM et de 37 % dans le groupe thymoglobuline.

La deuxième étude est donnée pour information. Il s'agit de l'étude de Champlain et al., publiée en 1983. Il s'agit d'une étude monocentrique, randomisée comparative, qui a évalué l'efficacité et la tolérance d'ATGAM en monothérapie versus les soins de support dans le traitement de l'aplasie modérée à sévère. Dans cette étude, 21 patients ont été inclus dans le groupe ATGAM et 20 dans le groupe soins de support. Ces patients étaient âgés d'entre 6 et 70 ans. Concernant le taux de réponse hématologique à 3 mois, environ la moitié des patients ont eu une réponse dans le groupe ATGAM. Aucun patient dans le groupe soins de support n'a eu une réponse à 3 mois de suivi.

En revanche, il faut noter que cette étude a des limites, notamment le faible nombre de patients et l'utilisation en monothérapie alors que l'AMM a été validée en association à la cyclosporine.

Le laboratoire a également fourni des données d'utilisation jusqu'à septembre 2021. C'était les données des ATU. Au total, 489 patients ont été traités par ATGAM dans le cadre de l'ATU nominative et 300 dans le cadre de l'ATU de cohorte, en association à la cyclosporine.

Il est à noter qu'environ 1 patient sur 5 était âgé de moins de 18 ans dans les ATU. Une réponse a été obtenue chez plus de la moitié des patients chez lesquels les données étaient disponibles à 6 mois de suivi.

Le laboratoire a également fourni les données d'une enquête nationale rétrospective sur l'utilisation d'ATGAM. Cette enquête a été menée entre 2011 et 2017 auprès des centres de référence français. ATGAM a été utilisé dans le cadre des ATU. Dans cette enquête, 465 patients ont été traités par ATGAM et 25 % étaient âgés de moins de 18 ans. À 1 an de suivi, 72 % ont présenté une réponse partielle et 13 % une réponse complète.

Concernant la tolérance, le profil de tolérance d'ATGAM a été marqué par la survenue d'une hypersensibilité, des hémorragies et des infections, en raison notamment de la nature de la maladie et des effets immunosuppresseurs d'ATGAM. Il est à noter que dans l'étude de Scheinberg et al. de 2011, la majorité des effets indésirables graves étaient des infections. 4 décès ont été rapportés dans le groupe ATGAM versus 14 dans le groupe contrôle.

Dans le cadre de l'ATU, le traitement a été arrêté chez 28 % des patients de l'ATU nominative, principalement en raison d'une allogreffe ou d'un décès, et chez 2 % des patients de l'ATU de cohorte. Au total, 7 patients ont eu un effet indésirable d'issue fatale possiblement lié au traitement par ATGAM. La raison principale est le manque d'efficacité.

La conclusion du résumé de l'ATU indique qu'aucun nouveau signal de sécurité n'a été détecté dans le cadre de cette utilisation en ATU. Nous avons sollicité l'expertise du Professeur Jean-Hugues Dalle du CHU Robert Debré qui nous a envoyé un rapport écrit qui vous a été transmis. Nous avons aussi sollicité l'expertise du Docteur Fiorenza Barraco, qui est présente avec nous aujourd'hui.

Je vais vous lire les conclusions du rapport du Professeur Dalle qui vous a été transmis.

Depuis l'étude de Scheinberg et al., ATGAM est proposé en première intention du fait de sa supériorité par rapport à la thymoglobuline, qui était son comparateur dans l'étude, en termes de réponse hématologique. Ces résultats sont confirmés en vie réelle, comme l'indiquent les résultats de l'enquête nationale. Le Professeur Dalle considère que compte tenu de l'âge de la molécule et du délai écoulé depuis son apparition dans l'arsenal thérapeutique peu riche, ATGAM ne peut être qualifié de molécule innovante. En effet, cette molécule a plus de 40 ans et a été mise à disposition à travers les ATU depuis plus de 10 ans. L'obtention récente d'une AMM laisse entrevoir la régularisation attendue de cette molécule.

Il considère que l'association ATGAM et cyclosporine est le traitement immunosuppresseur de référence des aplasies modérées et sévères chez les patients de plus de 40 ans. Chez l'enfant ou l'adulte de moins de 40 ans, en l'absence d'un donneur compatible issu de la fratrie, le traitement de référence est :

- ATGAM plus cyclosporine chez les patients d'âge pédiatrique ;
- ATGAM plus cyclosporine plus eltrombopag, donc le REVOLADE, actuellement hors AMM, chez l'adulte jeune.

Il existe actuellement un PHRC visant à démontrer la faisabilité d'une greffe à partir d'un donneur HLA-compatible non apparenté dans la population pédiatrique. Il considère que si cette étude devait s'avérer positive, elle réduirait la population cible d'ATGAM.

Enfin, en l'absence d'ATGAM, la thymoglobuline peut être utilisée mais les résultats attendus sont de moins bonne qualité.

Voilà les conclusions du rapport du Professeur Dalle.

Pierre Cochat, Président.- Merci beaucoup. Nous vous laissons la parole, Madame Barraco.

Fiorenza Barraco.- Bonjour. Je suis le Docteur Barraco, je suis praticien hospitalier au centre hospitalier Lyon Sud. Voulez-vous que je vous refasse un peu d'historique de la pathologie et de physiopathologie ou voulez-vous que j'aille directement aux conclusions ? J'ai envoyé un rapport écrit.

Pierre Cochat, Président.- Nous l'avons eu. Faites de manière synthétique pour que nous puissions comprendre votre argumentaire après, si vous voulez, mais rapidement.

Fiorenza Barraco.- En pratique, il s'agit d'une pathologie très rare, avec 2 à 3 cas par million de personnes par an en Europe avec un pronostic qui est très sévère et très défavorable à 2 ans, avec une mortalité qui excède 80 % à 2 ans sans traitement et qui engage le pronostic vital des patients.

L'absence de traitement à visée curative entraîne une dépendance transfusionnelle qui impacte de façon importante la qualité de vie du patient, bien entendu, avec toutes les conséquences que cela peut avoir : hémochromatose post-transfusionnelle, hospitalisations répétées, infections liées à la neutropénie.

En pratique, c'est une pathologie qui est considérée comme étant auto-immune avec une destruction des cellules souches hématopoïétiques par des cellules T autoréactives, et probablement un facteur lié au patient également, avec probablement un microenvironnement défavorable.

Le diagnostic repose sur des critères définis selon Camitta. Ce sont de vieux critères diagnostiques que l'on utilise toujours actuellement, avec des critères de sévérité si les neutrophiles sont inférieurs à 0,5, les plaquettes inférieures à 20, les réticulocytes inférieurs à 20, et actuellement inférieurs plutôt à 60 puis on ne les compte presque plus manuellement.

L'aplasie médullaire très sévère est définie si les PNN sont inférieurs à 0,2 giga par litre. Lorsqu'elle est non sévère, cela ne veut pas dire que le pronostic est meilleur. Cela veut simplement dire que les patients n'ont pas les critères de sévérité ou de grande sévérité, mais ce sont des patients qui sont dépendants transfusionnels, donc leur pronostic est de toute façon impacté.

Je ne vais pas reprendre les symptômes liés à l'anémie, à la neutropénie et à la thrombopénie. Il faut bien entendu faire un diagnostic différentiel avec les pathologies constitutionnelles, chez les patients jeunes en particulier. Il est impératif d'avoir un bilan très large, en particulier sur la prise de médicaments, sur les formes héréditaires comme la maladie de Fanconi, de faire des tests spécifiques pour exclure les pathologies congénitales.

Le bilan sanguin est fondamental et le diagnostic repose sur la biopsie ostéomédullaire. En pratique, le traitement le plus efficace qui donne la meilleure réponse est bien entendu l'allogreffe de moelle géno-identique avec un membre de la fratrie actuellement chez les patients de moins de 40 ans, avec une fratrie HLA-compatible 10 sur 10. Chez les patients qui n'ont pas de fratrie HLA-compatible, on a le traitement de référence actuellement qui est le sérum anti-lymphocytaire de cheval qui est utilisé suite à deux études, une étude prospective menée par Scheinberg et une autre de l'EBMT, qui ont toutes deux démontré la très nette supériorité du sérum antilymphocytaire de cheval par rapport au lapin.

Le traitement actuel de référence de l'aplasie médullaire chez les patients qui n'ont pas de possibilité de greffe est donc le sérum antilymphocytaire de cheval associé à la cyclosporine. Actuellement, mais cela ressort du motif pour lequel je suis là aujourd'hui, il est démontré que

l'ajout de l'eltrombopag donne de meilleurs résultats en première ligne. Il est recommandé chez tous les patients avec une aplasie médullaire très sévère, sévère ou non sévère, mais avec dépendance transfusionnelle, toujours associé à la cyclosporine, et bien entendu il doit être réalisé dans des centres qui ont la compétence et l'expérience pour utiliser ce type de traitement et pour faire le suivi des patients.

Ce n'est effectivement pas une molécule innovante puisqu'on l'utilise depuis plus de 10 ans maintenant dans l'aplasie médullaire. C'est le traitement de référence de l'aplasie médullaire actuellement, sans aucun doute, chez les patients qui n'ont pas de donneur HLA-compatible.

J'ai terminé, si cela vous suffit.

Pierre Cochat, Président.- Oui, a priori, mais je pense qu'il va y avoir des questions. Il y a une contribution d'association pour l'accès précoce, mais nous en parlerons après. Nous restons sur le droit commun, bien qu'il n'y avait qu'une seule conclusion dans le rapport de Jean-Hugues Dalle.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Oui. C'était la même conclusion.

Pierre Cochat, Président.- Il y avait des commentaires sur le caractère innovant qui n'étaient pas spécialement pour le droit commun. Nous avons une question d'Albert Trinh Duc.

Albert Trinh Duc, membre de la CT.- J'ai une question pour le chef de projet et une question pour Madame Barraco.

Madame Barraco, concernant la durée du traitement, est-ce un traitement qui est à vie ou est-ce potentiellement guérissable ?

La question pour le chef de projet est la suivante. Pourquoi le laboratoire a-t-il attendu 10 ans pour faire la demande d'autorisation ?

Fiorenza Barraco.- En ce qui concerne le traitement, on associe l'ATGAM qui est à 40 milligrammes par kilogramme pendant 4 jours à la cyclosporine avec un taux résiduel qui idéalement doit être entre 150 et 250. La durée du traitement par cyclosporine doit être d'au moins 1 an, voire de 18 mois, avec un sevrage extrêmement progressif d'à peu près 10 % de la posologie chaque mois de façon à éviter la rechute.

Il y a des patients qui sont dépendants de la cyclosporine et il y a des patients qui ont réussi à se sevrer, mais encore une fois, c'est un sevrage extrêmement progressif, avec un risque de rechute si l'on fait un sevrage trop rapide. Le risque de rechute est plus élevé en utilisant l'ATGAM qu'après une allogreffe, bien entendu.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Pour la deuxième question, l'ATU de cohorte prend fin le 1^{er} juin 2022. Avant, ATGAM était disponible dans le cadre des ATU, mais puisque l'ATU de cohorte prend fin en juin 2022, le laboratoire dépose un accès précoce post-AMM et une AMM nationale. Là, l'AMM n'est pas européenne. J'imagine que c'est depuis l'apparition de l'accès précoce.

Albert Trinh Duc, membre de la CT.- J'imagine que pour l'accès précoce c'est pareil que pour les ATU de cohorte, mais en général l'ATU de cohorte est autorisée à partir du moment où il y a un projet de dépôt d'AMM. Comment se fait-il que l'on ait attendu 10 ans pour les obliger à déposer, à reconnaître le dossier et à faire une demande d'AMM ? Je ne comprends pas.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Je n'ai pas de réponse. L'ATU nominative était disponible depuis 2012 et l'ATU de cohorte depuis 2019. Après, ils ont eu l'AMM nationale en 2022. Je n'ai pas la réponse.

Pierre Cochat, Président.- J'ai une petite question de clarification. Je n'ai pas bien compris une chose dans le design de l'essai de Scheinberg. Si j'ai bien compris, d'un côté on a l'association thymoglobuline-cyclosporine, et de l'autre côté, l'association ATGAM-cyclosporine-alemtuzumab C'est bien cela ?

Fiorenza Barraco.- Non. Il y a d'un côté thymoglobuline et cyclosporine, et de l'autre côté, il y a ATGAM-cyclosporine.

Pierre Cochat, Président.- D'accord. J'avais mal compris. Madame Barraco, comment positionnez-vous l'eltrombopag et l'alemtuzumab ?

Fiorenza Barraco.- Concernant l'eltrombopag, actuellement, après le protocole RACE, qui est le protocole qui a démontré l'utilité et l'efficacité du traitement par eltrombopag en association, en première ligne chez les patients avec une aplasie médullaire sévère ou très sévère, le taux de réponse est plus élevé, plus rapide. C'est actuellement une association que l'on fait chez les patients qui ont une aplasie médullaire seulement après discussion du dossier en réunion de concertation pluridisciplinaire nationale aplasie médullaire.

Ce sont des réunions qui ont lieu à l'hôpital Saint-Louis, auxquelles on peut se connecter et qui ont lieu tous les quinze jours. Tous les patients qui ont les caractéristiques de sévérité de la maladie pouvant faire envisager ce traitement d'association sont discutés en RCP locale, bien sûr, et en RCP nationale si l'on pense que l'association peut être utile aux patients. Actuellement, c'est le cas de presque tous les patients jeunes qui ont une indication de traitement immunosuppresseur.

Pierre Cochat, Président.- Ok. Jean-Christophe Mercier ?

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- Ma question va dans le sens de celle de Pierre Cochat. Si j'ai bien compris la publication de l'étude RACE dans le New England, avec un commentaire qui disait que c'était un nouveau standard, on a l'impression que pour traiter cette maladie chez l'adulte, c'est en fait un trio de traitements substitutifs ou plus ou moins substitutifs, puisque cela ne traite peut-être pas la physiopathologie.

Au contraire, chez l'enfant, l'eltrombopag n'est pas actuellement démontré comme étant utile. Au contraire, si j'ai bien compris, on a beaucoup plus d'indications d'allogreffe avec donneur compatible. Comment réconcilier une thérapeutique plutôt substitutive et une thérapeutique qui joue probablement sur la modification des cellules souches ?

Fiorenza Barraco.- Je m'occupe d'adultes, en l'occurrence, mais les résultats de la greffe non géno-identique chez les patients jeunes, à partir de greffons qui ne sont pas de la fratrie, sont beaucoup plus intéressants chez les patients très jeunes et les enfants.

Chez les adultes, les complications liées à la greffe sont beaucoup plus élevées, en particulier la maladie du greffon contre l'hôte, que l'on ne souhaite pas du tout avoir dans une pathologie « bénigne » contrairement aux pathologies de type leucémie aiguë ou myélodysplasie. Les greffes à partir d'un donneur qui ne soit pas parfaitement compatible et apparenté sont réservées pour l'instant à des patients en échec, encore jeunes, à qui l'on veut donner le maximum de chances et qui ont échoué à un traitement immunosuppresseur.

Pour l'instant, la greffe sur fichier, la greffe haplo-identique ou la greffe de cordon chez les patients adultes est réservée de toute façon en deuxième voire troisième ligne, chez des patients en échec de traitement. Il y a des études qui vont être faites, par exemple sur la greffe haplo-identique dans l'aplasie médullaire, mais pour l'instant le standard de traitement reste celui-là. En dessous de 40 ans, avec un donneur géno-identique, c'est une greffe apparentée. S'il n'y a pas de donneur géno-identique, en première intention, c'est un traitement immunosuppresseur. C'est encore le cas actuellement.

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- Vous augmentez donc la pédiatrie jusqu'à 40 ans, en termes de résultats.

Fiorenza Barraco.- Oui. Au-dessus de 40 ans, les résultats de la greffe sont largement insuffisants dans cette pathologie.

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

Étienne Lengliné, Vice-Président.- Je voudrais faire un petit commentaire sur ce point pour clarifier un peu la stratégie thérapeutique. Au diagnostic, il y a quand même un enjeu un peu d'urgence à rétablir une fonction de la moelle. Ce sont des patients qui arrivent souvent très sévèrement pancytopéniques. Si l'on a tendance à conseiller de faire une greffe avec un donneur apparenté, en tout cas chez les plus jeunes, c'est que c'est beaucoup plus rapide à identifier et de faire une greffe considérée comme une urgence de greffe. On considère qu'il faut faire ce type de greffe dans les 100 jours qui suivent le diagnostic, ce qui est assez difficile à faire si vous devez chercher un donneur non apparenté.

C'est pour cela qu'il y a un peu cette dichotomie entre l'indication de faire une greffe en urgence avec un donneur apparenté et le fait que si vous n'avez pas de donneur apparenté, on réserve la greffe avec un donneur non apparenté compatible plutôt aux situations d'échec de traitement immunosuppresseur, qui pour le coup est disponible immédiatement.

Souvent, les patients reçoivent le traitement immunosuppresseur quasiment dans la même hospitalisation que celle pour le diagnostic de la maladie, donc c'est aussi ce qui explique les stratégies vis-à-vis de la greffe, en tout cas entre la greffe et le choix du traitement immunosuppresseur.

Pierre Cochat, Président.- Nous avons une question de Sylvie Chevret.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- J'avais deux questions. La demande concerne les formes modérées à sévères d'aplasie médullaire alors qu'il me semble que l'essai ne concernait que les formes sévères. Qu'est-ce qui fait la distinction entre une forme modérée ou sévère ? C'est ma première question.

La deuxième est par rapport au choix du critère de jugement. C'est uniquement un taux de réponse. Vous dites que c'est une maladie très grave avec une mortalité élevée. Avons-nous des données sur l'amélioration de la survie chez ces enfants ou ces adultes ?

Fiorenza Barraco.- La sévérité est définie par les critères de réticulocyte, de taux de plaquettes et de polynucléaires neutrophiles. Les polynucléaires neutrophiles inférieurs à 0,2 giga par litre définissent la forme très sévère.

Quand on parle de forme qui n'est pas très sévère ou sévère, de forme modérée, tout est relatif. Les formes modérées peuvent concerner des patients qui sont par exemple dépendants transfusionnels en plaquettes, qui ont des polynucléaires neutrophiles à 0,6 et des réticulocytes à 70, par exemple, mais qui restent toujours des patients dépendants transfusionnels, et la dépendance transfusionnelle en elle-même engage de toute façon le pronostic vital chez ces patients à court ou moyen terme.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Pour vous, la stratégie thérapeutique est la même quelle que soit la forme, modérée ou sévère ?

Fiorenza Barraco.- Si la forme modérée comporte une dépendance transfusionnelle, certainement.

Étienne Lengliné, Vice-Président.- Dans toutes les recommandations, et notamment dans le PNDS, on considère que les formes modérées qui justifient d'un traitement sont les patients qui ont des aplasies avec dépendance transfusionnelle. Dans les formes modérées qui n'ont pas de dépendance transfusionnelle, ils peuvent tout à fait justifier d'une surveillance et d'une abstention thérapeutique.

Fiorenza Barraco.- Tout à fait.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Et sur la survie ?

Fiorenza Barraco.- Il y a bien entendu beaucoup de publications sur la survie. Le traitement ne donne pas seulement une réponse à 3 et 6 mois, mais bien entendu une survie bien plus importante après traitement qu'avec seulement des soins de support. Les soins de support étant le support transfusionnel, de toute façon la mortalité à court ou moyen terme est engagée chez les patients dépendants transfusionnels.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Versus le comparateur qui a été utilisé dans l'essai, il y avait une comparaison de la survie.

Fiorenza Barraco.- Il y avait une comparaison de la survie.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- C'était exploratoire.

Étienne Lengliné, Vice-Président.- C'était un critère secondaire exploratoire.

Fiorenza Barraco.- La survie à 2 ans et demi, en tout cas chez Marsh, était de 68 % versus 86 % pour l'ATGAM.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Merci.

Pierre Cochat, Président.- Le chef de projet a une question.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Je voulais peut-être tenter de réponse à la question d'Alben concernant le fait que le laboratoire n'ait pas demandé d'AMM. Peut-être que l'ANSM pourrait nous éclairer sur ce point. Je pense que ce sont eux qui ont la réponse.

Néanmoins, j'ai retrouvé un compte rendu de la commission d'évaluation initiale du rapport entre les bénéfices et les risques de l'ANSM qui s'est prononcée sur l'ATU de cohorte et qui précise que depuis 2011, c'est disponible en ATU depuis la publication des résultats de l'étude dont le chef de projet vous a parlé, et qu'à ce moment-là le laboratoire PFIZER ne souhaitait pas déposer de demande d'AMM ou de demande d'ATU de cohorte.

Leurs réticences étaient notamment liées à des raisons de difficulté de fabrication et de quantité de produit disponible. Voilà les raisons que l'on a trouvées, mais j'ai trouvé cela dans le compte rendu en ligne. Nous n'avons rien dans le dossier. Pourtant, ce médicament avait une AMM aux États-Unis depuis les années 80.

Sophie Kelley, pour la HAS.- Je ne sais pas si l'ANSM veut ajouter quelque chose. Il me semble que le fait de devoir déposer une AMM lorsqu'on bénéficie de l'ATU est assez récent. Je ne suis pas sûre que c'était le cas lorsque le produit a commencé son ATU.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Par contre, au moment du dépôt de l'ATU de cohorte, il y avait une demande d'AMM en cours qui avait été déposée. Cette AMM a pris trois ans à être octroyée. Pour le coup, je n'ai pas la réponse à la question de savoir pourquoi cela a pris autant de temps.

Jacqueline Haddad, pour l'ANSM.- Je n'ai pas la réponse non plus. Effectivement, dans le cadre de l'ATU de cohorte, il me semble qu'il fallait quand même envisager un dépôt d'AMM. Je n'ai rien de plus par rapport à ce que vous avez pu avoir comme informations sur le compte rendu de la commission d'AMM. Effectivement, le dépôt d'AMM a pris un peu de temps.

Alben Trinh Duc, membre de la CT.- C'est quand même un peu étonnant quand on demande une ASMR de niveau I.

Pierre Cochat, Président.- Nous sommes d'accord. Sophie, faisons-nous un vote maintenant pour le droit commun avant de refaire une petite session accès précoce, ou discutons-nous des aspects plus particuliers de l'accès précoce avec Madame Barraco maintenant ?

Sophie Kelley, pour la HAS.- Habituellement, nous faisons le vote pour le droit commun d'abord.

Pierre Cochat, Président.- C'est ce qu'il me semble aussi. Madame Barraco, puisqu'il n'y a plus de question, nous vous demandons de vous déconnecter un petit moment le temps que nous ayons éventuellement des questions complémentaires entre nous et que nous votions sur le SMR et l'ASMR. Ensuite, nous vous reprendrons pour la discussion de l'accès précoce, pour laquelle certains critères sont un peu différents.

Fiorenza Barraco.- Je vous quitte.

Pierre Cochat, Président.- Nous vous recontactons dès que nous avons terminé.

(Fiorenza Barraco quitte la séance.)

Pierre Cochat, Président.- Jean-Claude ?

Jean-Claude Daubert, membre de la CT.- Sur l'évaluation du produit, Albert vient d'évoquer le niveau d'ASMR. La demande du laboratoire est parfaitement justifiée sur le SMR, bien sûr. Par contre, sur l'ASMR, j'ai quelque problème pour l'évaluer. C'est un produit qui a quarante ans, qui est considéré comme la référence dans l'indication que nous discutons aujourd'hui depuis 10 ans, qui a été évalué sur une réponse hématologique, avec un taux de réponse complète de 13 %. Je ne vois pas là ce qui pourrait justifier une évaluation aussi prestigieuse.

Pierre Cochat, Président.- Nous sommes d'accord.

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- Je te rassure, nous non plus. Le problème est de savoir comment quantifier.

Étienne Lengliné, Vice-Président.- Puis-je faire un commentaire sur ce point ?

Pierre Cochat, Président.- Oui.

Étienne Lengliné, Vice-Président.- Je pense que la demande du laboratoire fait un peu comme si l'ATGAM arrivait dans un paysage thérapeutique vierge. Il me semble que l'ASMR doit être déterminée non pas dans la stratégie thérapeutique comme s'il n'y avait pas de comparateur, mais vis-à-vis de la thymoglobuline.

Dans ce cas, on détermine l'ASMR par rapport à la thymoglobuline et pour moi, c'est une amélioration plutôt du niveau d'une ASMR IV, puisqu'il y a une amélioration nette de la réponse hématologique, qui est quand même un critère de jugement pertinent parce que la moelle osseuse est un organe vital et le fait de ne pas être en réponse hématologique veut dire que vous êtes transfusé et exposé à des infections potentiellement graves.

Sur la survie globale, nous n'avons pas de données robustes parce que c'était un critère exploratoire dans l'étude et ce ne sont pas des leucémies. Il n'y avait pas de durée de suivi suffisante pour pouvoir éventuellement mettre en évidence un effet sur la survie globale, en sachant que ces patients ont une tendance à recevoir des greffes quand ils sont en échec. Pour moi, c'est plutôt une ASMR IV par rapport à la thymoglobuline.

Pierre Cochat, Président.- Le chef de projet souhaite prendre la parole.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Je voulais juste compléter en disant que la thymoglobuline a été évaluée en 2007 par la commission. Elle a eu un SMR important et pas d'amélioration du service médical rendu. L'avis est très court, donc je n'ai pas le détail des données disponibles en 2007. Je voulais aussi vous rappeler que dans son rapport, le Professeur Dalle disait qu'en l'absence d'ATGAM, la thymoglobuline pouvait être utilisée et qu'elle était considérée comme comparateur même si les résultats sont de moins bonne qualité. Là, le laboratoire revendique une ASMR I en considérant qu'il n'y a pas de comparateur dans la stratégie thérapeutique, ce qui n'est pas le cas.

Étienne Lengliné, Vice-Président.- Ce n'est pas le cas. L'étude a été menée contre thymoglobuline. Elle n'a pas été menée contre placebo.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- C'est une étude comparative avec une supériorité d'ATGAM versus thymoglobuline, son comparateur dans l'étude.

Pierre Cochat, Président.- Albert ?

Albert Trinh Duc, membre de la CT.- Étienne, j'ai bien compris tout à l'heure que la mortalité était de 80 % s'il n'y avait pas de traitement. Pourquoi faire la mortalité comme critère exploratoire alors que, vu le risque de mortalité, il ne fallait pas obligatoirement beaucoup de patients pour avoir une différence par rapport à la thymoglobuline ?

Étienne Lengliné, Vice-Président.- Tu veux dire que l'on ferait un bras avec des patients qui ne reçoivent aucun traitement ?

Albert Trinh Duc, membre de la CT.- Non. On a dit que la mortalité était un critère exploratoire. Or, puisqu'on a un risque de mortalité à 80 % de base sans traitement, on pouvait rechercher ce critère et ne pas l'avoir en exploratoire, mais en critère principal.

Étienne Lengliné, Vice-Président.- 80 %, ce sont des patients qui ne seraient pas traités. Aujourd'hui, c'est compliqué d'avoir des données d'une cohorte de patients avec aplasie médullaire qui ne recevraient pas de traitement.

La survie globale, dans l'étude de Scheinberg, c'est exploratoire, mais à 3 ans elle est à 96 % dans le groupe ATGAM versus 76 % dans le groupe thymoglobuline, avec des intervalles de confiance qui se recoupent, avec une censure à la greffe. C'est-à-dire que les patients sont censurés le jour où ils ont une greffe de moelle. La mortalité est de 80 % si vous ne traitez pas les patients. Aujourd'hui, ce n'est pas possible.

Albert Trinh Duc, membre de la CT.- Étienne, je parlais de ce que tu viens de dire, c'est-à-dire de la comparaison avec la thymoglobuline.

Étienne Lengliné, Vice-Président.- Ce n'est pas 80 %. C'est 76 % de survie à 3 ans, ce n'est pas 76 % de mortalité.

Albert Trinh Duc, membre de la CT.- J'ai bien compris, sauf que tu dis que les intervalles de confiance se croisent, donc sous le contrôle des méthodologistes, cela veut dire que si certains patients auraient pris l'un ou l'autre des traitements, ils auraient été sauvés de la même façon.

Étienne Lengliné, Vice-Président.- Oui, mais avec des taux de réponse hématologique qui sont moindres.

Pierre Cochat, Président.- Nous ne t'entendons pas, Étienne. Il faut te reconnecter.

Albert Trinh Duc, membre de la CT.- Est-ce que mon raisonnement est faux, Sylvie ?

Sylvie Chevret, membre de la CT.- J'ai dit la même chose tout à l'heure. D'abord, ce n'est pas en regardant les intervalles de confiance d'un taux de survie à une date donnée qu'on peut savoir si le test serait significatif ou non. Cela me semble plus compliqué que cela sur la comparaison d'un groupe de survie.

C'était plus en référence à l'ASMR I. Il me semblait qu'une démonstration sur un taux de réponse dans une maladie présentée comme sévère me semblait un peu limitée, mais je suis prête à écouter les arguments d'Étienne. Lui-même propose plutôt une ASMR IV qu'une ASMR I.

Pierre Cochat, Président.- Oui, il était pour une ASMR IV. Nous en avions parlé en Bureau avant.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Ce dont je n'ai pas trop entendu parler, c'est de la question de savoir si c'est rare ou pas.

Pierre Cochat, Président.- Oui, c'est considéré comme très rare.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- L'incidence de l'aplasie médullaire est de 2 à 3 cas par million d'habitants par an et la population cible est estimée à environ 160 patients.

Étienne Lengliné, Vice-Président.- Est-ce que vous m'entendez à nouveau ?

Pierre Cochat, Président.- Oui. Nous te laissons continuer.

Étienne Lengliné, Vice-Président.- Nous discutons sur la pertinence du critère de jugement, notamment quant à savoir si cela aurait dû être la mortalité, en sachant que ce ne sont pas des leucémies, donc sur la mortalité il faut des suivis longs, et les patients en échec reçoivent fréquemment une greffe, notamment les plus jeunes, ce qui rend compliqué l'évaluation de la mortalité dans les deux bras en fonction de s'ils ont eu une greffe dont on sait que cela a une forte influence sur la survie.

Ce qui est un peu dommage, je pense, c'est plutôt de ne pas avoir d'évaluation de la qualité de vie dans les deux groupes parce que clairement, le fait de ne pas être en réponse hématologique a une influence sur la qualité de vie. Vous êtes hospitalisé régulièrement, vous faites des transfusions, vous êtes anémique. On sait que le fait de ne pas avoir de moelle est impactant.

Pierre Cochat, Président.- Justement, j'ai une question à poser. Lorsqu'on considère que c'est destiné aux patients qui ne peuvent pas recevoir une greffe, à quel type de population cela correspond-il ? De ce fait, au final, de combien est la population qui serait concernée par ATGAM, par rapport à l'ensemble de cette maladie rare ? Je m'adresse à Étienne et au chef

de projet. Quel est le pourcentage de patients qui ne peuvent pas recevoir de greffe ou qui n'ont pas de donneur compatible ?

Étienne Lengliné, Vice-Président.- C'est ce que j'essayais de clarifier tout à l'heure. Ce sont tous les plus de 40 ans, puisqu'à plus de 40 ans, en première ligne, les résultats de la greffe, sur des cohortes, sont moins bons que les résultats de SAL et cyclosporine. Ce sont tous les plus de 40 ans.

Ensuite, chez les moins de 40 ans, ce sont ceux pour lesquels on ne peut pas faire une greffe très rapidement, c'est-à-dire ceux qui n'ont pas de donneur géno-identique, c'est-à-dire qui n'ont pas un frère ou une sœur que l'on a pu typer très rapidement pour organiser une greffe en urgence.

Pierre Cochat, Président.- Du coup, cela ne répond pas complètement à ma question. J'ai compris pour les plus de 40 ans, mais combien cela représente-t-il, justement ?

Un Chef de Projet, pour la HAS.- J'ai posé la question au Professeur Dalle et au Docteur Barraco. Nous n'avons pas de données exactes sur les patients de moins de 40 ans qui seront greffés, mais ils estiment qu'environ 20 % des patients seront greffés car ils ont un donneur géno-identique et ils ont moins de 40 ans. Nous avons calculé la population cible à partir de là. En considérant que les patients de plus de 40 ans ont ATGAM comme traitement de référence et en considérant que 20 % des patients de moins de 40 ans seront greffés, on a estimé la population cible à 160 patients par an.

Pierre Cochat, Président.- Il y a toujours un truc que je ne comprends pas très bien. Ceux qui ne peuvent pas être greffés ne peuvent-ils pas l'être parce qu'il n'y a pas de donneur compatible ou pour une autre raison ?

Étienne Lengliné, Vice-Président.- Parce qu'ils n'ont pas de donneur dans leur fratrie. Si tu n'as pas de frère ou de sœur, on considère que chercher un donneur dans le fichier international des donneurs volontaires de moelle, qui est un fichier d'environ 10 millions, prend trop de temps. C'est-à-dire qu'en gros, tu es sûr que tu ne vas pas pouvoir faire ta greffe dans les trois mois, parce qu'il faut recruter un donneur, le vérifier, etc.

Par contre, si tu identifies un donneur compatible dans ce fichier, il pourra éventuellement être utilisé si le patient est non répondeur à 6 mois au SAL-cyclosporine et éventuellement avoir une greffe s'il est en échec de SAL-cyclosporine. C'est la stratégie.

Pierre Cochat, Président.- D'accord, j'ai compris.

Yvive Chevret, membre de la CT.- Tu as dit tout à l'heure que les patients étaient censurés à la greffe. Ceux qui sont greffés après SAL plus cyclosporine, est-ce que ce sont ceux qui sont en échec, ou est-ce que quelqu'un qui répond et pour qui tout d'un coup on trouve un donneur dans le fichier peut être greffé quand même ?

Étienne Lengliné, Vice-Président.- Non, ils ne sont pas greffés. Si tu es en réponse, tu as quand même une vie normale. La majorité des patients qui ont répondu à SAL-cyclosporine ne vont pas être greffés dans leur vie. Ils ont une vie normale. Ils prennent de la cyclosporine.

Pierre Cochat, Président.- Ok. C'est difficile, parce que cela dépend des critères de jugement auxquels on donne le plus d'importance. J'ai le sentiment que nous ne sommes pas tous d'accord là-dessus, notamment sur la place de la mortalité.

Étienne Lengliné, Vice-Président.- Pour moi, la réponse hématologique est un critère de jugement pertinent, comme on mettrait la fonction rénale. La moelle osseuse est un organe vital. C'est sûr que cela justifierait d'une ASMR II ou III s'il y avait un effet bien démontré sur la mortalité, mais ce médicament est clairement un progrès par rapport aux autres SAL que nous avions avant 2010.

Pierre Cochat, Président.- Ce que je vais dire est un peu bête, mais je trouve que le niveau I, c'est mettre la barre un peu trop haut, et inversement, le niveau IV que tu proposes ne paraît peut-être un peu sévère par rapport aux résultats dont nous disposons.

Michel Clanet, Vice-Président.- On fait la même chose dans le cancer. C'est-à-dire que s'il y a des critères de survie robuste, on met une ASMR III, et s'il n'y a pas de critère de survie robuste, on met une ASMR IV.

Étienne Lengliné, Vice-Président.- Oui. C'est vraiment dans cet esprit que j'avais proposé une ASMR IV.

Michel Clanet, Vice-Président.- Ce n'est quand même pas un bon dossier sur le plan méthodologique alors qu'il y a une efficacité donc effectivement, c'est entre les niveaux III et IV suivant comment on voit le critère.

Pierre Cochat, Président.- Voilà.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Vous n'avez pas discuté de l'ISP.

Michel Clanet, Vice-Président.- C'est une maladie rare.

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- Cela ne change pas le parcours de soins.

Michel Clanet, Vice-Président.- Si. S'ils n'ont plus les transfusions, cela change le parcours de soins.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Non, puisque c'est versus thymoglobuline + cyclosporine donc la mise en charge est pareil. Non ?

Michel Clanet, Vice-Président.- S'ils n'ont plus les transfusions ou qu'ils en ont moins, si cela marche, j'ai l'impression que le parcours de soins est allégé. Peut-être que je me trompe.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Dans tous les cas, nous n'avons pas de données sur ce point.

Étienne Lengliné, Vice-Président.- Il faut de la morbimortalité. Non ?

Claire Brotons, pour la HAS.- Il faut un impact supplémentaire sur la morbimortalité et une amélioration importante dans le parcours de santé ou de vie.

Pierre Cochat, Président.- L'amélioration de la morbidimortalité n'est pas démontrée. Elle est probable, mais pas démontrée.

Jean-Pierre Thierry, membre de la CT.- Oui, mais on est dans un standard de soins avec 10 ans de recul donc ce qui pallie l'insuffisante méthodologique, c'est que c'est un standard de soins descendu par les cliniciens et en général par les patients.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Oui, mais en même temps c'est contradictoire. Étienne dit qu'on n'a pas de recul sur la survie, qu'il faudrait attendre longtemps, et si c'est un médicament qui est disponible depuis 10 ans, on devrait quand même pouvoir avoir des données de survie à long terme.

Pierre Cochat, Président.- Oui, c'est vrai.

Étienne Lengliné, Vice-Président.- Je parlais de l'étude pivot, qui encore une fois est une étude académique qui n'a pas été menée par l'industriel. Après, on peut souligner que pour une fois, et c'est bien de le dire, nous avons les données de réponse de patients qui ont été traités dans l'ATU, avec des données qui sont quand même plus exhaustives que les données d'ATU que nous avons l'habitude de voir. Je pense que dans l'ATU, on a de la survie.

Michel Clanet, Vice-Président.- J'ai vu que dans l'ATU, il y avait quand même un pourcentage important de données que nous n'avons pas. Non ?

Étienne Lengliné, Vice-Président.- Surtout, c'est avec des réponses. Ce ne sont pas juste les caractéristiques des patients traités. Pour le coup, l'ATU ne nous donne pas de bénéfice incrémental. C'est la cohorte des patients qui ont reçu l'ATGAM. Il n'y a pas de comparaison externe avec une ancienne cohorte de patients qui ont eu la thymoglobuline. On peut reconnaître un ISP, mais je trouve que nous ne sommes pas vraiment dans les clous de la doctrine quand même.

Pierre Cochat, Président.- On a le parcours de soins, mais pas le reste puisqu'il n'y a pas de démonstration robuste. Nous nous orienterions vers un SMR important, une ASMR IV en comparaison avec la thymoglobuline et une absence d'ISP. Je propose que nous votions.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Sophie Kelley, pour la HAS.- Nous avons 21 votants. Nous avons 21 voix pour une absence d'ISP. S'agissant du SMR, nous avons 21 voix pour un SMR important. S'agissant de l'ASMR, nous avons 18 voix pour une ASMR IV vis-à-vis de la thymoglobuline et 3 voix pour une ASMR III. C'est donc une absence d'ISP, un SMR important et une ASMR IV vis-à-vis de la thymoglobuline pour ce produit.

Pierre Cochat, Président.- Très bien, merci.