



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 14 septembre 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. BESPONSA 1 mg (LAL B) (inotuzumab ozogamicine))) (CT-19504) – Examen – Réévaluation suite à résultats étude post-inscription

Pierre Cochat, Président.- Je propose que l'on enchaîne et que l'on passe à BESPONSA.

Madame Luzio, pour la HAS.- Pour BESPONSA, Madame Castaigne ne pourra assister à l'examen, ni au débat, ni au vote pour le dossier, compte tenu de ses liens.

(Madame Castaigne quitte la séance. Madame Basse rejoint la séance.)

Un chef de projet pour la HAS.- Bonjour à tous. Vous allez procéder à la réévaluation de BESPONSA, pour lequel je vais vous faire un rappel de l'historique du dossier. C'est une indication AMM qui a été obtenue en juin 2017. C'est une monothérapie pour le traitement des patients adultes qui présentent une leucémie aiguë lymphoblastique à précurseurs B, qui sont CD22 positif et qui sont en rechute ou réfractaires. Pour les patients qui ont un chromosome Philadelphie positif, ils devaient avoir subi un échec de traitement avec au moins un inhibiteur de tyrosine kinase.

Le dossier a été évalué initialement par la commission en février 2018, et cette évaluation initiale reposait sur deux types de données : une phase III randomisée en ouvert, versus chimiothérapie qui s'appelle l'étude INO-VATE ALL et des données de comparaison indirecte versus BLINCYTO.

Un petit rappel sur la méthodologie de cette étude INO-VATE ALL. C'est une étude de phase III randomisée, en ouvert, de supériorité. Le groupe contrôle, c'est un protocole de chimiothérapie au choix de l'investigateur qui était le comparateur à l'époque. Le traitement expérimental est celui que l'on va étudier. Le critère de jugement principal est le taux de rémission complète ou de rémission complète avec récupération hématologique partielle qui était évalué par un comité indépendant en aveugle du groupe de traitement.

Un co-critère de jugement principal était la survie globale, des critères secondaires hiérarchisés : la négativité de maladies résiduelles et la survie sans progression. Parmi les critères exploratoires, c'est-à-dire non hiérarchisés, on avait le taux de greffe et la mortalité agissant post-greffe.

Lors de l'analyse initiale en février 2018, le critère de jugement principal, le taux de rémission complète était atteint. Il était de 80 % dans le groupe BESPONSA versus à peu près 29 % dans le groupe chimiothérapie, avec une différence qui est ici. En revanche, pour le co-critère de jugement principal qui est la survie globale, vous pouvez voir ici que le résultat n'était pas statistiquement significatif. C'était l'analyse finale.

Pour les critères secondaires hiérarchisés, ils étaient positifs également. Négativité de maladie résiduelle et survie sans progression. Parmi les critères exploratoires, la commission avait souligné le taux de greffe, qui était de 43 % dans le groupe BESPONSA versus 11 % dans le groupe contrôle, avec une mortalité à 100 jours post-greffe qui était de 26 % dans le groupe BESPONSA versus 6 % dans le groupe contrôle.

Les données de comparaison indirecte qui avaient été fournies à l'époque avaient été jugées méthodologiquement trop biaisées pour pouvoir en tirer une quelconque conclusion.

En termes de tolérance par rapport à cette étude, on avait une incidence globale des événements indésirables graves qui étaient similaires entre les deux groupes, mais la commission avait néanmoins souligné une survenue plus importante de maladies veino-occlusives dans le groupe BESPONSA. Vous voyez ici avec 13 % versus 1 %.

Les éléments de discussion à l'époque, je vous les représente rapidement ici, c'est l'absence de gains démontrés en survie globale. Nous l'avons vu, c'est le co-critère de jugement principal. Il est non significatif. Ici, on a le critère de jugement principal, le taux de rémission hématologique, et un critère exploratoire, c'est-à-dire le taux de recours à la greffe ; la survenue plus fréquente des maladies veino-occlusives dont on a parlé et la présence dans l'arsenal thérapeutique de BLINCYTO. Il y a tout de même une petite nuance qui est de dire que le BLINCYTO et BESPONSA ont un développement concomitant, donc on ne pouvait pas attendre de comparaison directe. A l'époque, avaient été fournies des comparaisons indirectes de qualité méthodologique jugée faible. On ne pouvait pas attendre une comparaison directe.

Enfin, ces deux derniers éléments, c'est par rapport aux patients qui sont donc les chromosomes Philadelphie positifs, pour lesquels la commission soulignait l'existence de comparateurs cliniquement pertinents autres. Cela a abouti à un SMR scindé en deux, avec, pour le chromosome Philadelphie négatif, un SMR considéré comme faible et insuffisant pour les patients qui ont le chromosome Philadelphie positif, avec l'argumentaire ici de l'ASMR V. Il n'y a pas d'amélioration du service médical rendu par rapport aux chimiothérapies, avec à peu près les mêmes arguments que je viens de vous présenter.

La commission avait demandé des données, c'est-à-dire l'obtention d'un registre de patients traités par BESPONSA, dont l'objectif est de connaître le profil des patients traités en pratique réelle d'utilisation. C'est la réévaluation dont nous allons discuter aujourd'hui.

Pour répondre à la demande de la commission, le laboratoire a fourni des données mises à jour de l'étude de phase III, une étude rétrospective française pour répondre à la demande de la commission, enfin quatre études observationnelles. Le laboratoire sollicite un passage du SMR faible à important.

En ce qui concerne la mise à jour des données de l'étude de phase III. Ce sont des données qui correspondent au gel de données de la dernière visite du dernier patient. Ce sont des analyses *post-hoc* exploratoires qui n'étaient pas prévues initialement, et qui sont non ajustées pour la multiplicité. Les résultats sont similaires sur les critères d'efficacité. Vous voyez ici le critère de jugement principal de rémission, la survie globale ici qui n'était pas significative au début, qui ne l'est toujours pas ici, avec un « p » qui est inférieur à ce qui était prévu là. Le taux de greffe et la mortalité, pareil, à J-100 qui sont similaires.

En termes de tolérance, c'est pareil. On a des résultats qui sont similaires, que ce soit en termes d'événements indésirables graves ou de maladies veinocclusives, avec des chiffres qui sont à peu près consistants.

En ce qui concerne l'étude fournie à la demande de la commission, je vous rappelle que la demande était de disposer d'un recueil exhaustif. Le laboratoire a sollicité l'ensemble des centres qui ont prescrit du BESPONSA. Il y a seulement 40 % des centres qui ont répondu. Nous n'avons pas de description des caractéristiques des centres répondeurs versus les non-répondeurs. Nous n'avons que 22 patients en tout. On a un biais de sélection qu'on ne peut pas écarter, et donc des résultats présentés dans le DP, qui sont à prendre avec beaucoup de précautions.

Les données d'utilisation, c'est quatre études observationnelles, trois sont réalisées hors de France et une réalisée en France. Là, pareil des limites méthodologiques majeures sont que les résultats ne seront pas présentés.

Voilà ce que je pouvais vous dire. Je laisse la parole à Etienne s'il souhaite rajouter quelque chose.

Etienne Lengliné, Vice-Président. - Tu as dit l'essentiel. On va peut-être revenir sur la rechute de LAL chez l'adulte, c'est une situation gravissime puisque la plupart des patients ne vont pas être guéris. Dans la littérature, les facteurs historiques de pouvoir être guéri après une rechute de LAL, c'est très lié à l'âge. Au-delà de 30 ans, c'est exceptionnel. La durée de rémission est importante. Le fait de pouvoir faire une greffe de moelle après obtention d'une deuxième rémission et la possibilité d'avoir une rémission complète.

Dans l'étude pivot, le critère de jugement était l'obtention d'une rémission complète. Je l'ai déjà dit pour d'autres dossiers de leucémie aiguë, je pense que cela reste tout de même un critère cliniquement pertinent. La moelle osseuse, c'est un organe vital. C'est un peu comme si on prenait la fonction rénale pour une insuffisance rénale, ou la fonction respiratoire pour une insuffisance respiratoire. Les gens qui ne sont pas en rémission complète, ils ont un fardeau de la maladie qui est extrêmement lourd. Dans des études de cohorte, on sait qu'ils passent plus de 50 % de leur temps à l'hôpital, ils sont exposés au risque infectieux, à un risque hémorragique qui est important. C'était un critère de jugement qui, à mon sens, est cliniquement pertinent.

Dans la phase III, dans l'étude princeps INO-VATE, le taux de réponse complète observé est de 80 % versus ce que l'on voyait avec de la chimiothérapie qui était le comparateur cliniquement pertinent. On était plutôt dans le *range* de ce qu'on observe habituellement, c'est-à-dire autour de 20 %.

Ensuite, il y a la question de la survie globale. Je reviens sur mes questionnements méthodologiques. En fait, la survie globale est estimée avec un modèle de Cox à nouveau, alors que clairement, si on regarde les courbes, il n'y a pas de proportionnalité des risques. Sur le besoin médical, on n'est pas dans un contexte de myélome ou de cancer métastatique. Le besoin médical, c'est d'être guéri de la maladie, ce n'est pas d'avoir une augmentation de la durée de survie. Effectivement, on observe qu'avec la durée de survie la plus importante, les seuls patients qui sont guéris étaient tout de même dans le bras expérimental. Mais c'est vrai que quand on regarde la médiane, il n'y avait pas de différence statistiquement significative. Néanmoins, ceux qui ont été dans le bras expérimental ont été deux fois plus à

avoir une greffe de moelle et ont moins rechuté après greffe. Les réponses complètes étaient probablement de meilleure qualité.

Après, il y a cet enjeu de toxicité, en effet, avec clairement, à la fois dans l'étude pivot et dans les quelques études observationnelles qui ont été fournies en complément, plus de toxicité, notamment après greffe, avec la survenue de maladies veino-occlusives du foie. Finalement dans l'étude qui était la demande de la commission où il y a 22 patients inclus, c'est-à-dire pas faible, parce que le produit n'a pas été inscrit sur la liste en sus, donc pas utilisé dans beaucoup de centres, il y avait sur les 22, 4 MVO, dont 2 graves et une mortelle. On observe en gros dans la cohorte américaine avec des patients greffés, autour de 13 % de MVO. On voit qu'il y a en effet cette toxicité qui n'est pas très étonnante, puisque le produit qui est un autre anticorps, mais à laquelle on a attaché la même molécule de caligamicine, qui est le minicore, a la même toxicité.

On revoit le dossier parce que c'était à la demande de la commission d'avoir des données d'utilisation. Celles que l'on a sont extrêmement faibles parce que le produit, en gros, a été assez peu utilisé en France, avec probablement une sélection des patients. Les autres données d'observation c'est de la cohorte américaine, ce ne sont que des patients greffés. C'est la cohorte du CIBMTR. Ce ne sont que des patients greffés, c'est un gros biais de sélection. Cela ne nous apporte pas grand-chose de plus que l'essai pivot de phase III.

Après, la question de savoir comment, je serai expert externe ou expert interne sur le dossier initial, je n'aurais pas plaidé pour un SMR faible, parce qu'il me semble que c'est est un médicament qui a clairement une place dans la stratégie thérapeutique du traitement des rechutes de LAL, pour lequel on est tout de même assez globalement démunis. Il y a une différence en termes de quantité de rémission complète qui est extrêmement importante, en termes d'accès à la greffe qui est extrêmement importante, et en termes de patients qui vont être guéris de la maladie, qui correspondent à une proportion assez faible des patients, mais qui, je pense, est différente entre l'utilisation de traitements standards et de ce produit.

Il n'y a pas de raison de changer la note, si on regarde les nouvelles données. Après, donner un SMR faible pour ce produit, je trouve qu'il y a eu une trop grande sévérité de l'appréciation de la commission.

Pierre Cochat, Président. - Ce n'est pas une réévaluation sur base des nouvelles données. C'est une réévaluation tout court, dans la mesure où ce n'est pas nous qui l'avons vu la première fois. L'autre question que l'on a discutée au bureau, Etienne, si tu peux en dire deux mots, c'était la dichotomie qui avait été faite entre les Phi+ et les Phi-, qui n'est peut-être finalement pas si pertinente que cela.

Etienne Lengliné, Vice-Président. - Ce n'était pas un critère de stratification dans l'étude. Les patients étaient stratifiés de mémoire sur le délai de rechute et l'âge, c'est difficile. En effet, une analyse en sous-groupe a montré un moindre bénéfice dans ce sous-groupe, mais ce n'était pas un critère de stratification. Après, il y avait eu un SMR insuffisant initialement, qui avait été donné dans l'entièreté du périmètre de l'AMM, qui avait été repêché en SMR faible ASMR V, après audition du laboratoire, uniquement dans le sous-groupe des patients qui avaient une LAL sans chromosome Philadelphie. La justification, c'était qu'il y avait

possiblement d'autres comparateurs dans ce sous-groupe de LAL à chromosome Philadelphie, notamment des inhibiteurs de tyrosine kinase. Néanmoins, la pertinence clinique de ces comparateurs est tout de même assez peu robuste et discutable. Puisque les patients qui étaient inclus dans cette étude devaient déjà avoir reçu un inhibiteur de tyrosine kinase, s'ils avaient une LAL à chromosome Philadelphie, donc ils étaient en rechute sous un inhibiteur. Les données qu'on a d'efficacité d'un autre inhibiteur qu'on a, sont extrêmement faibles.

Je ne trouvais pas non plus ultra pertinent de faire cette dichotomie, alors qu'on a une étude qui avait inclus une population, et que le comparateur utilisé était pertinent dans l'hétérogénéité de la population inclus.

Pierre Cochat, Président.- D'accord. Y a-t-il d'autres questions ou commentaires ?

Serge Kouzan, membre de la CT.- J'ai juste une petite question de méthodologie. Pourquoi a-t-on demandé des données ? Elles nous ont été fournies. Pourquoi ne les présente-t-on pas, même si elles sont très parcellaires ?

Un chef de projet pour la HAS.- Dans le DP, il y a une présentation sur les données qui ont été fournies par le laboratoire, une description des 22 patients qui sont dans l'étude BoReALL. On les a décrits en termes de caractéristiques, en termes de réponse au traitement, en termes de traitement reçu. Nous n'avons pas décrit par contre la tolérance, puisque c'était uniquement la tolérance avec des événements indésirables qui étaient considérés comme liés au traitement, ce qui peut parfois être fait en pharmacovigilance. Là, on sait qu'on a une sous-estimation des effets indésirables déclarés mais on a les éléments. Je ne vous les ai pas décrits dans la diapositive, mais je peux vous le dire.

Sur les 22 patients, 68 % ont été considérés comme en rémission complète ou rémission complète avec récupération hématologique partielle. La moitié des patients, 50 %, ont reçu une greffe avec un délai entre la fin de traitement et la greffe qui a été en médiane d'un mois. Fin 2019, 68 % des patients étaient décédés. Mais ce sont des éléments qui ont été décrits, puisque demandés par la commission effectivement, dans le détail.

Etienne Lengline, Vice-Président.- C'est globalement assez cohérent avec le bras inotuzumab de l'étude. On ne va pas ressortir quelque chose de très différent avec très peu de malades.

Sophie Kelley, pour la HAS.- Pour compléter ce que disait Pierre tout à l'heure, c'est bien une réévaluation que vous voyez aujourd'hui sur la demande de la commission, sur la base des données actualisées, sur la base des données de la science d'aujourd'hui.

Pierre Cochat, Président.- Je propose que l'on vote. Il y a peut-être deux choses : regrouper les Phi+ et Phi-. Le votons-nous ou êtes-vous d'accord pour qu'on parte du principe qu'on ne fait plus cette dichotomie ? Dites-moi si vous n'êtes pas d'accord.

Sophie Kelley, pour la HAS.- Au niveau réglementaire, on a demandé une réévaluation uniquement pour les Phi-. Si vous voulez revoir les Phi+, on peut le faire, mais dans un second temps, puisqu'il faut qu'on fasse réglementairement des échanges avec le laboratoire au préalable.

Pierre Cochat, Président.- Ah bon.

Etienne Lengliné, Vice-Président.- En fait, on n'avait demandé à réévaluer que dans le périmètre du SMR suffisant qui avait été donné. Du coup, le laboratoire n'a fourni des données que dans ce périmètre. À moins qu'on décide de s'autosaisir pour réévaluer dans l'entière, mais ne peut-on pas le faire sans informer le laboratoire qu'on le fait ?

Sophie Kelley, pour la HAS.- Exactement, c'est cela. Il faut qu'on l'informe.

Pierre Cochat, Président.- OK, d'accord.

Michel Clanet, Président.- Ne faut-il pas à ce moment-là, repousser notre évaluation et demander des Phi+ pour tout faire en même temps ?

Sophie Kelley, pour la HAS.- Comme vous voulez. Là, on a un avis prêt pour une partie. Soit on le fait en deux temps, soit on lâche celui-ci et on voit l'autre partie après.

Pierre Cochat, Président.- Si c'est prêt, on va avancer. On ira plus vite lors d'une prochaine fois, comme cela.

Etienne Lengliné, Vice-Président.- On peut faire en plus la réévaluation des Phi+, sauf s'il y a vraiment des données qui sont complètement bizarres.

Pierre Cochat, Président.- Tout à fait d'accord.

Sophie Kelley, pour la HAS.- Ou en petite PIC.

Un chef de projet pour la HAS.- Un passage express en CT.

Pierre Cochat, Président.- Je vous propose de revoter sur le SMR. On ne vote pas l'ASMR, on est d'accord ?

Un chef de projet pour la HAS.- C'est une réévaluation.

Pierre Cochat, Président.- Il faut tout reprendre, tu penses ?

Un chef de projet pour la HAS.- Le laboratoire revendique seulement une modification du SMR. Il ne demande rien sur l'ASMR. Je retourne dans l'avis initial, ils souhaitent une réévaluation de cette indication.

Sophie Kelley, pour la HAS.- Vous êtes libre de tout réévaluer si vous le désirez. C'est vraiment à votre main.

Un chef de projet pour la HAS.- Je vous rappelle que cela se base sur une étude de phase III randomisée versus comparateur actif, avec un critère de jugement principal cliniquement pertinent, qui est positif, et de la survie globale qui est non significative.

Pierre Cochat, Président.- Si vous voulez on revote les deux. Je vous rappelle que c'était un SMR faible, ASMR V pour les Phi-. Je vous propose qu'on revote SMR, ASMR.

Un intervenant.- Que recommande le bureau ou Etienne ?

Etienne Lengliné, Vice-Président.- Je proposais de faire important V. Je trouve que le SMR faible, avec une étude tout de même assez robuste, c'est difficile à plaider. Après sur le niveau d'ASMR, malgré tout, la démonstration de la survie globale n'a pas été bien faite, donc elle est non significative, avec le modèle qui a été utilisé. C'est tout de même difficile de revenir dessus.

Michel Clanet, Vice-Président.- A ce moment-là, cela aurait été un III. La question est de savoir si le IV se discute.

Etienne Lengliné, Vice-Président.- Tout peut se discuter.

Michel Clanet, Vice-Président.- Non, mais je ne le dis pas. C'est la question.

Etienne Lengliné, Vice-Président.- On peut discuter avec du IV.

Patrick Niaudet, membre de la CT.- (*Inaudible 2.45.19*) sans démonstration supplémentaire...

Etienne Lengliné, Vice-Président.- Oui, ce n'est pas très confortable.

Michel Clanet, Vice-Président.- La question est de savoir si le médicament va être disponible ou pas, parce que je vous rappelle tout de même qu'il y a eu une très grande iniquité puisque seuls les centres riches ont pu l'utiliser. Est-il inscrit sur la liste en sus ? On ne va pas le regarder, mais tout de même.

Etienne Lengliné, Vice-Président.- Il n'est pas inscrit et c'est un vrai problème.

Michel Clanet, membre de la CT.- Est-il recommandé aujourd'hui dans les recommandations internationales ? Est-ce le produit qui est devenu la référence dans ces cas ?

Etienne Lengliné, Vice-Président.- On n'a pas de recommandation internationale très récente. Mais oui, c'est un produit qui est utilisé. Il y a probablement une perte de chance à ne pas l'avoir. Chez les adultes, on n'a pas les CART-T cells. Chez les moins de 25 ans, on a des CART-T, mais pour l'instant, on n'a pas de CART-T chez les adultes.

Pierre Pochat, Président.- Je propose que l'on revote SMR et ASMR.

(A été procédé au vote par appel nominatif.)

SMR important : 19 voix

ASMR V : 7 voix

ASMR IV : 3 voix

Abstention : 2 voix

Madame Luzio, pour la HAS.- C'est un SMR important et ASMR V.

Pierre Cochat, Président.- Merci.

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

Index

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

caligamicine6

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