



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 31 août 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 – Extension d'indication

Pierre Cochat, Président.- Nous n'avons pas d'expert sur ce dossier.

Elisabeth Gadea Bouvet, pour la HAS.- Il y a le départ de Madame Mallat sur ce dossier.

(Ariane Mallat quitte la séance.)

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Pour ce dossier, vous examinez la demande d'extension d'indication de JAKAVI, le ruxolitinib en 5, 10, 15 et 20 milligrammes en comprimés.

Cette inscription porte sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication du traitement des patients âgés de 12 ans et plus atteints de la maladie du greffon contre note aiguë ou de la maladie du greffon contre l'hôte chronique, qui ont une réponse inadéquate (résistants ou dépendants) aux corticostéroïdes ou à d'autres traitements systémiques. Le laboratoire sollicite l'inscription de JAKAVI dans cette indication de l'AMM. JAKAVI a obtenu cette extension d'indication le 29 avril 2022 avec une AMM par procédure centralisée.

Pour rappel, le ruxolitinib est un inhibiteur sélectif des JAK 1 et 2 et s'administre par voie orale.

JAKAVI a fait l'objet d'un accès précoce pré-AMM pour le dosage 5 milligrammes en mars 2022, puis d'un accès précoce post-AMM pour les dosages 5 et 10 milligrammes en juillet 2022 dans l'indication qui fait l'objet de cette demande d'extension d'indication.

D'après le laboratoire, l'accès précoce pré-AMM a été initié à partir du 31 mai et à la date du 13 juillet, 6 patients ont été inclus dans l'accès précoce.

Concernant les données cliniques pour l'extension d'indication, ce sont exactement les mêmes données que celles que vous aviez vues pour les accès précoces. Pour rappel, cela repose essentiellement sur deux études en ouvert multicentriques de phase 3 qui étaient comparatives et randomisées. Il s'agit de l'étude REACH2 chez les patients atteints de GVH aiguë et de REACH3 chez les patients atteints de GVH chronique.

Ces études comparaient l'efficacité du ruxolitinib par rapport à la meilleure thérapie disponible au choix du médecin investigateur chez les patients âgés de 12 ans ou plus atteints de GVH aiguë de grade II à IV ou de GVH chronique modérée à sévère, réfractaires ou dépendants aux corticostéroïdes après une allogreffe de cellules souches.

Concernant la tolérance, le profil de tolérance dans ces deux études cliniques était conforme à celui qui est déjà connu et établi au préalable dans les indications de son AMM actuelle. Sur la base de ces données, le laboratoire revendique un SMR important et une ASMR de niveau III dans la stratégie. Il ne sollicite pas d'intérêt de santé publique et il revendique que JAKAVI se positionne en traitement de première intention.

L'experte pour ce dossier est le Professeur Sylvie Castaigne. Je vais lui laisser la parole.

Sylvie Castaigne, membre de la CT.- En fait, nous avons déjà vu deux fois ce dossier. Nous l'avons vu en accès précoce pré-AMM puis en accès précoce post-AMM, et les deux fois nous avons donné l'accès précoce sur le même dossier que celui que nous allons voir maintenant. Je ne vais donc pas tout reprendre.

Simplement, c'est un médicament qui est recommandé maintenant pour traiter la maladie du greffon contre l'hôte, qui est une complication grave et fréquente de l'allogreffe qui va concerner environ 50 % des patients allogreffés pour la GVH aiguë. Cette GVH aiguë peut se transformer en GVH chronique puisque d'autres patients vont avoir, six mois environ après l'allogreffe, une GVH chronique qui va s'installer. Ce ne sont pas tout à fait les mêmes maladies, mais dans les deux cas ce sont des maladies très sévères.

Elles sont surtout très sévères quand elles résistent à la corticothérapie, qui est le traitement de première intention, et environ 50 % vont résister à la corticothérapie. À ce moment-là, c'est associé à un surrisque de mortalité.

Il est toujours difficile de dire que c'est la GVH elle-même qui entraîne la mortalité directement puisqu'après allogreffe, on a malheureusement plusieurs autres causes de mortalité, qui sont surtout les infections d'une part, et d'autre part les rechutes de la maladie sous-jacente ou bien d'autres complications encore, ce qui fait que les décès sont souvent intriqués.

En ce qui concerne les traitements de la GVH, il n'y a aucun traitement de référence. C'est quelque chose que l'on avait déjà bien décrit, puisque j'ai fait un très long rapport sur les médicaments que l'on utilise dans la GVH à la fois aiguë et chronique. Ces traitements sont extrêmement nombreux, mais finalement aucun n'a été évalué de façon prospective randomisée, ce qui fait que quand les sociétés savantes ont revu les indications du traitement de la GVH, que ce soit en France, en Europe ou aux États-Unis, elles ont toutes conclu qu'aucun des traitements qui avaient été préconisés dans la GVH aiguë ou chronique, en général sur la foi de phases 2, ne pouvait être rejeté mais qu'aucun de ces traitements ne pouvait être un traitement de référence non plus.

Ces traitements sont d'autre part très variés. Il peut s'agir de simples immunosuppresseurs comme la cyclosporine, le méthotrexate, le mycophénolate mofétil, que les patients vont prendre per os, ou bien de traitements beaucoup plus compliqués comme le sérum antilymphocytaire, des photophérèses extracorporelles, des injections de cellules mésenchymateuses, etc. Dans les GVH chroniques, il y a d'autre part plusieurs inhibiteurs de tyrosine kinase qui sont utilisés. Ces traitements sont donc très différents les uns des autres.

Les études qui ont été présentées dans le dossier et qui viennent d'être rappelées, REACH2 pour la GVH aiguë et REACH3 pour la GVH chronique, sont des études contrôlées, donc pour une fois nous avons une étude contrôlée dans cette indication. En l'absence de traitement de référence, c'est le meilleur traitement disponible qui a été considéré comme comparateur. Comme je vous l'ai dit, le meilleur traitement disponible peut être tout à fait varié. Évidemment, ce sont forcément des études en ouvert.

Ce qui a été utilisé pour évaluer les critères de réponse, c'est le cumul des réponses complètes et des réponses partielles, et d'autre part la survie sans échec en sachant que la survie sans

échec a comme événements le décès quelle qu'en soit la cause, la rechute de la GVH ou bien le besoin d'ajouter un nouveau traitement ou de changer le traitement pour contrôler la GVH. Cela part d'une bonne intention, mais comme nous allons le voir, cela peut induire des appréciations de la réponse un peu différentes au niveau de la survie sans échec.

Les études ont été menées chez des patients de 12 à 73 ans, donc avec un écart d'âge très important, et la dose de JAKAVI était de 10 milligrammes matin et soir, ce qui correspond à l'AMM qui a été autorisée. Dans les deux cas, un avantage statistiquement significatif a été observé en faveur du bras JAKAVI.

Dans l'étude REACH2, c'est surtout le taux de réponse global, donc la réponse complète plus la réponse partielle, au jour 28, donc précocement, mais c'est une maladie aiguë donc on apprécie la réponse rapidement. On a donc une différence très significative en faveur du bras JAKAVI, avec un taux de réponse de 62 % pour le bras JAKAVI et de 39 % pour le bras « meilleur traitement disponible ». Cet avantage se poursuit au jour 56, qui a été également analysé. La survie sans échec est plus longue avec le bras JAKAVI puisqu'elle est de 4,86 mois versus 1 mois, en sachant que c'était un critère qui n'était pas hiérarchisé dans l'étude sur la GVH aiguë.

Dans la GVH chronique, le taux de réponse global a été évalué au jour 1 du cycle 7, donc beaucoup plus tard, après 6 mois de traitement. Là encore, on a une différence en faveur du bras JAKAVI avec 49,7 % de réponse dans ce bras versus 25,6 % dans le bras « meilleur traitement disponible ». La survie sans échec, qui pour le coup était une analyse hiérarchisée, est en faveur de JAKAVI avec une survie sans échec qui n'est pas atteinte pour le bras JAKAVI versus 5,7 mois pour le bras « meilleur traitement disponible ».

En ce qui concerne la tolérance, nous n'avons pas d'effet nouveau par rapport à ce qui était connu avec le JAKAVI, c'est-à-dire essentiellement des cytopénies qui peuvent amener à devoir modifier les doses, voire même arrêter le traitement. C'est quand même un des effets majeurs du JAKAVI, qui entraîne très fréquemment des anémies et des thrombopénies.

Sur le plan méthodologique, avec toutes les réserves puisque je ne suis pas méthodologiste, il y a deux biais qui existent de façon évidente dans ces études quand on les regarde. Il y a l'absence de traitement de référence, qui conduit à utiliser des traitements très variés en tant que meilleur traitement disponible, comme je l'ai dit, et il s'agit donc d'études en ouvert. D'autre part, il y a une appréciation de la réponse au traitement qui repose uniquement sur des critères cliniques puisqu'il n'y a pas de marqueur biologique, ou très rarement des marqueurs anatomopathologiques, pour bien définir une réponse ou une absence de réponse au traitement de la GVH.

Comme je le disais, les meilleurs traitements disponibles ont des techniques très différentes en termes de types de techniques thérapeutiques ou de durées de traitement suivant les médicaments qu'on utilise. Tout ceci fait que l'on n'est pas sûr que la réponse ait été évaluée tout à fait de la même façon dans les deux bras de traitement. D'ailleurs, l'EMA s'est interrogée sur l'interprétation des objectifs choisis et une inspection a revu très précisément la façon dont a été évaluée la réponse, en notant que les réponses n'avaient peut-être pas été évaluées avec la même rigueur dans les bras « meilleur traitement disponible » et dans les bras JAKAVI.

D'autre part, comme je vous l'ai dit, la survie sans échec prend en compte comme événement la modification du traitement immunosuppresseur, soit par un changement de thérapeutique, soit par l'ajout d'une thérapeutique autre pour la GVH. Or, autant on peut considérer que le changement de thérapeutique est un facteur qui reflète l'échec du traitement, autant l'ajout d'un autre traitement est peut-être moins évident puisqu'on peut associer plusieurs traitements immunosuppresseurs pour arriver à contrôler une GVH. C'est également un critère de réponse que l'EMA a discuté.

Enfin, il y avait un cross-over possible après J28 dans l'étude sur la GVH aiguë et au sixième mois dans l'étude sur la GVH chronique. Ce cross-over a été pratiqué chez plus d'un tiers des patients dans les deux études. La question peut se poser de savoir s'il n'y a pas eu un cross-over facilité dans le bras « meilleur traitement disponible » dans la mesure où JAKAVI est un traitement per os. Il était donc peut-être relativement tentant pour des investigateurs de changer pour le traitement par JAKAVI, par exemple chez un patient qui avait reçu comme traitement initial du sérum antilymphocytaire.

Par conséquent, on peut se dire que cette étude était difficile à mener sur le plan clinique dans l'évaluation de la réponse et dans le fait d'avoir été plus ou moins rapidement vers un cross-over. D'ailleurs, l'EMA avait souligné cela aussi et a fait une inspection pour savoir si tous les centres avaient pratiqué le suivi de cette étude de la même façon, parce qu'en plus il y avait de très nombreux centres. J'ai oublié le nombre de centres, mais il y avait de nombreux centres qui avaient traité peu de patients chacun.

Voilà pour la méthodologie. Concernant la population cible, le calcul montre qu'il y aurait environ 600 patients par an en France qui seraient concernés par l'indication de JAKAVI, donc ce n'est pas très important. Enfin, dans le développement, il y a deux études REACH4 en cours chez l'enfant.

En ce qui concerne le PUT, j'avais simplement noté que justement, le PUT ne reprenait pas comme critère d'évaluation de JAKAVI la nécessité de changer de traitement pour la GVH, ce qui est assez bizarre puisque c'était dans les études REACH mais ce n'est pas repris dans le PUT. J'avais noté d'une part que dans le PUT, ils ont remplacé les termes « rémission complète » et « rémission partielle » par les termes « amélioration », « stabilisation » ou « disparition », ce qui montre bien un peu le flou d'appréciation de la réponse dans la GVH.

Ma conclusion était que les résultats montrent un effet significatif en faveur de JAKAVI dans le traitement de la GVH aiguë et chronique, et pour la première fois dans une étude contrôlée, donc c'est un effort, ce qui fait que nous avons donné l'accès précoce et que nous pouvons dire que l'on peut recommander un SMR important pour ce produit. En revanche, les qualités méthodologiques des études, qui ne sont pas forcément uniquement de la faute du promoteur mais qui tiennent aussi à la difficulté des études dans la GVH, ne permettent pas à mon sens de donner une ASMR au-dessus de IV. Pour ma part, je recommande donc une ASMR IV et non pas une ASMR III. C'est mon avis.

Pierre Cochat, Président. - Très bien, merci beaucoup. Y a-t-il des questions ? Nous avons une question de Serge.

Serge Kouzan, membre de la CT.- Je voudrais savoir si l'inspection de l'EMA montrait des manques de nature à compromettre les conclusions de cette étude. Par exemple, y avait-il un tel manque de suivi que l'on ne pouvait pas conclure sur des end points ? S'agissait-il de fautes vénielles ou de fautes très significatives ?

Sylvie Castaigne, membre de la CT.- Est-ce que le chef de projet veut répondre ?

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Nous avons bien regardé l'inspection « bonnes pratiques cliniques » qui a été faite. L'inspection a révélé que pour 12 % des patients inclus dans l'étude REACH2 et 41 % des patients inclus dans l'étude REACH3, la conformité du traitement n'était pas ou était insuffisamment contrôlée, mais ils concluaient à la fin que l'on pouvait tout de même considérer que l'évaluation pouvait être continuée et que c'était bon pour eux, de leur point de vue. En effet, à la base cela a été caractérisé par un nombre élevé de déviations au protocole dans les deux bras, donc de fait, il y a eu cette inspection BPC.

Sylvie Castaigne, membre de la CT.- J'ai lu leur rapport. C'était complexe, avec beaucoup de grandes phrases, un peu « gloubi-boulga ». A la fin, ils disent « malgré tout cela, c'est bon, on peut croire aux données ». C'est vrai que c'était compliqué, mais je crois que l'étude a été très difficile à réaliser. À un moment, au début de l'étude, ils avaient commencé à inclure des patients et ils ont fait des réunions pour reprendre à la base les bonnes pratiques cliniques. Est-ce que je ne dis pas de bêtise ?

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Non, tout à fait.

Sylvie Castaigne, membre de la CT.- Cela a été vraiment compliqué.

Pierre Cochat, Président.- Il y a très peu d'enfants et d'adolescents.

Étienne Lengliné, Vice-Président.- Il faut quand même noter que ce sont des études randomisées contrôlées dans la GVH.

Sylvie Castaigne, membre de la CT.- Oui, c'est un gros effort.

Étienne Lengliné, Vice-Président.- C'est bien illustré par la kyrielle de traitements considérés comme des comparateurs. C'est-à-dire qu'on n'a que des traitements qui ont été évalués au mieux dans des études prospectives non comparatives et au pire dans des études rétrospectives de quelques séries de cas. Là, pour la première fois, nous avons quand même, à la fois dans la GVH aiguë et dans la GVH chronique, un traitement qui a fait l'effort de faire une étude comparative. Je rejoins totalement toutes les remarques qui ont été faites par Sylvie, mais c'est quand même une étude qui a le mérite d'avoir été faite.

Pierre Cochat, Président.- Tout à fait. Ce n'était pas simple.

Sylvie Castaigne, membre de la CT.- Oui, nous l'avions dit lors de l'accès précoce. Ils ont eu le mérite d'avoir fait une étude contrôlée, et d'autre part d'avoir essayé de trouver des critères. Je n'ai pas mis tous les détails, mais par exemple, les critères de la corticorésistance, ce n'est déjà pas facile. Ils ont suivi des harmonisations qui avaient été proposées par les différentes sociétés de greffe de moelle. Ils ont essayé de suivre aussi des recommandations concernant

les critères de réponse pour améliorer la méthodologie et faire une étude qui soit un peu plus correcte.

Simplement, ce que je veux dire, c'est qu'on voit bien les biais qu'il peut y avoir pour les cliniciens, d'abord parce qu'il y a une absence de critères autres que cliniques - et ce n'est pas facile de dire qu'il y a une très bonne réponse, une réponse partielle, etc. -, et ensuite parce que la possibilité du cross-over facile vers le JAKAVI était évidemment en faveur du fait de changer assez rapidement de traitement dans le bras « meilleur traitement disponible ». C'est ce que je veux dire. On voit ces biais quand on regarde l'étude.

Après, quand tu vois qu'il y a eu une inspection un peu poussée de l'EMA en notant des pratiques cliniques qui étaient difficiles, tu te dis que c'est normal. Ce n'est pas un reproche, bien sûr. C'est pour dire que cela a été difficile. C'est pour cela que je parle d'ASMR IV. Maintenant, on peut dire autre chose. C'est ce que j'aurais tendance à dire.

Pierre Cochat, Président.- Moi, cela me va. Le chef de projet voulait réintervenir.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Je voulais juste réintervenir sur quelques points par rapport à la survie globale. Je voulais juste rappeler que c'était uniquement des analyses exploratoires. Pour une maladie qui engage le pronostic vital, le design des études était celui-ci pour les deux études. Comme l'a dit Madame Castaigne, l'interprétation de la survie globale pouvait être altérée par le cross-over, qui était important.

Je voulais vous rappeler que l'EMA a conclu que les données finales sur la survie globale devront être fournies dans un cadre post-commercialisation. L'EMA demande ces études finales et elle demande également la modélisation de l'impact du cross-over sur ces données de survie globale.

Je voulais également vous rappeler que la qualité de vie était un critère secondaire hiérarchisé dans l'étude REACH3, donc chez les patients atteints de GVH chronique, et qu'elle était statistiquement significative en faveur du traitement. Voilà les trois points que je voulais vous rappeler.

Sylvie Castaigne, membre de la CT.- J'ai oublié de parler de la survie. Le fait d'avoir un taux de réponse beaucoup plus important et des survies sans échec plus importantes ne se traduit pas sur la survie globale, qui est strictement identique dans les deux bras et dans les deux études. Cela peut être lié au cross-over. Cela peut être lié aussi au fait que comme nous l'avons dit au début, les causes de décès sont intriquées dans la GVH, mais c'est vrai que cela reste un point qui n'est pas expliqué. Ce n'était pas parce qu'il y avait plus de rechutes de la maladie sous-jacente dans un bras plutôt que dans l'autre, ce qui aurait aussi été une explication pour les différences en survie.

Sinon, sur le nombre de patients inclus, dans la GVH aiguë c'était 310 patients inclus dans 117 centres, dans 24 pays. On voit bien que la dispersion est très importante.

Pierre Cochat, Président.- Si nous n'avez pas d'autres questions ou commentaires, je propose que nous passions au vote. Le Bureau suivait la proposition de Sylvie. Nous pouvons y aller.

Étienne Lengliné, Vice-Président.- Nous votons dans la stratégie, vu la multitude de comparateurs.

Pierre Cochat, Président.- Oui, c'est dans la stratégie.

Étienne Lengliné, Vice-Président.- Demandent-ils un ISP ?

Sophie Kelley, pour la HAS.- Non, ils ne demandent pas d'ISP.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Sophie Kelley, pour la HAS.- Nous avons 22 votants. Nous avons 22 voix pour un SMR important et 22 voix pour une ASMR IV.

Pierre Cochat, Président.- Très bien, merci.

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