

Décision n°2023.0039/DC/SEM du 2 février 2023 du collège de la Haute Autorité de santé portant refus de la demande d'autorisation d'accès précoce de la spécialité TEDOPI

Le collège de la Haute Autorité de santé ayant valablement délibéré en sa séance du 2 février 2023.

Vu le code de la sécurité sociale, notamment les articles L. 161-37 et R. 161-78-1 et suivants ;
Vu le code de la santé publique, notamment les articles L. 5121-12 et R. 5121-68 et suivants ;
Vu le règlement intérieur du collège ;
Vu la demande d'autorisation d'accès précoce présentée par le laboratoire OSE IMMUNOTHERAPEUTICS pour la spécialité TEDOPI, reçue le 25 octobre 2022 ;
Vu l'engagement du demandeur à déposer une demande d'autorisation de mise sur le marché ;
Vu les notifications de la HAS indiquant les éléments manquants adressées les 4 et 7 novembre 2022 au demandeur ;
Vu les éléments reçus les 7, 11 et 22 novembre 2022 ;
Vu l'accusé d'enregistrement de demande complète notifié le 23 novembre 2022 au demandeur ;
Vu la demande d'informations complémentaires adressée par la HAS le 12 décembre 2022 au demandeur ;
Vu les informations complémentaires reçues le 20 décembre 2022 ;
Vu l'avis de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) du 31 janvier 2023 ;

DÉCIDE :

Article 1^{er}

La demande d'autorisation d'accès précoce susvisée concerne le médicament TEDOPI, dans l'indication « En monothérapie pour des patients adultes HLA-A2 atteints de cancer bronchique non à petites cellules, localement avancé (non opérable et non éligible à la radiothérapie) ou métastatique sans altération des gènes EGFR et ALK : en 3ème ligne de traitement après échec d'une 1ère ligne de chimiothérapie puis d'une 2ème ligne de traitement avec un inhibiteur de point de contrôle immunitaire administré en monothérapie pendant au moins 12 semaines ».

Le laboratoire OSE IMMUNOTHERAPEUTICS s'est engagé à déposer une demande d'autorisation de mise sur le marché dans cette indication.

L'ANSM a conclu que l'efficacité et la sécurité de ce médicament dans l'indication considérée n'étaient pas fortement présumées.

Dans ces conditions, et sans qu'il soit besoin d'examiner les autres critères visés à l'article L. 5121-12 du code de la santé publique, la demande d'autorisation d'accès précoce est refusée.

Article 2

La directrice générale de la Haute Autorité de santé est chargée de l'exécution de la présente décision qui sera publiée au Bulletin officiel de la Haute Autorité de santé.

Fait le 2 février 2023.

Pour le collège :
La présidente de la Haute Autorité de santé,
Pr Dominique LE GULUDEC
Signé

N/Réf.

**AVIS DE L'AGENCE NATIONALE DE SECURITE DU MEDICAMENT ET DES PRODUITS DE SANTE
SUR LA FORTE PRESOMPTION D'EFFICACITE ET DE SECURITE DU MEDICAMENT
« TEDOPI 5,0 mg/mL émulsion pour injection sous cutanée »
DANS LE CADRE D'UNE DEMANDE D'AUTORISATION D'ACCES PRECOCE
EN APPLICATION DU 2^{ème} ALINEA DU III DE L'ARTICLE L. 5121-12 DU CODE DE LA SANTE PUBLIQUE**

Date du dépôt de la demande : 25 octobre 2022 ;

Nom du demandeur : OSE IMMUNOTHERAPEUTICS

Dénomination du médicament (nom, dosage et forme pharmaceutique) : TEDOPI 5,0 mg/mL émulsion pour injection sous cutanée

DCI/nom de code : 10 peptides synthétiques ciblant 5 antigènes tumoraux (Antigène Carcino-embryonnaire (ACE), Récepteur 2 du Facteur de croissance Epidermique Humain (HER-2), Antigène A2 du Mélanome (MAGE-2), Antigène A3 du Mélanome (MAGE-3), Tumeur Protéine 53 (P53)).

Indication thérapeutique revendiquée :

En monothérapie pour des patients adultes HLA-A2 atteints de cancer bronchique non à petites cellules, localement avancé (non opérable et non éligible à la radiothérapie) ou métastatique sans altération des gènes EGFR et ALK : en 3^{ème} ligne de traitement après échec d'une 1^{ère} ligne de chimiothérapie puis d'une 2^{ème} ligne de traitement avec un inhibiteur de point de contrôle immunitaire administré en monothérapie pendant au moins 12 semaines.

Avis de l'ANSM :

- o **L'ANSM ne peut attester de la forte présomption d'efficacité et de sécurité du médicament «TEDOPI 5,0 mg/mL émulsion pour injection sous cutanée » dans l'indication thérapeutique revendiquée. La motivation scientifique du présent avis figure en annexe.**

Annexes :

- Annexe 1 : motivation scientifique de l'avis de l'ANSM

Annexe 1 : Motivation scientifique de l'avis de l'ANSM

Conformément aux dispositions combinées du 2ème alinéa du III de l'article L. 5121-12 et de l'article R. 5121-69 du code de la santé publique, lorsqu'elle porte sur un médicament mentionné au 1° du II de l'article L. 5121-12, la décision d'autorisation d'accès précoce est prise par la HAS après avis conforme de l'ANSM, attestant de la forte présomption d'efficacité et de sécurité du médicament dans l'indication considérée.

TEDOPI ne dispose à ce jour d'aucune AMM en France ou à l'étranger.

Il résulte de l'évaluation des données déposées par le demandeur que :

- **Au plan de la qualité pharmaceutique et au plan toxicologique/préclinique :**

Le dossier versé fait référence à celui déposé et évalué dans le cadre de l'essai clinique N°EudraCT 2020-004364-25. Dans ce contexte, ces données sont d'ores et déjà validées et n'ont pas été réévaluées ; ces données sont estimées suffisantes pour garantir la qualité du médicament et la sécurité des patients et permettre une utilisation du médicament dans le cadre d'un accès précoce.

- **Au plan clinique :**

TEDOPI (OSE2101) est une émulsion pour injection sous cutanée contenant une combinaison de 10 peptides correspondant à des épitopes de 5 antigènes associés aux tumeurs (TAA) fréquemment surexprimés à la surface des cellules cancéreuses (l'antigène carcinoembryonnaire [ACE], p53, HER-2/neu, et les antigènes tumoraux MAGE2 et MAGE3), et un épitope pan-DR induisant une réponse lymphocytaire T helper (HTL). Ces épitopes ont été modifiés pour assurer une liaison accrue au récepteur HLA-A2 (appartenant au complexe majeur d'histocompatibilité de classe I) et conduire au développement de lymphocytes T ciblant les 5 antigènes tumoraux.

La pathologie : Le cancer bronchique est la première cause de mortalité par cancer toutes populations confondues (33 100 décès en France en 2018). Il constitue la première cause de décès chez l'homme entre 45 et 64 ans. Il s'agit du deuxième cancer le plus fréquent chez l'homme parmi les tumeurs solides (31 200 nouveaux cas ; 22 800 décès en 2018) et le troisième chez la femme (15 100 nouveaux cas ; 10 300 décès en 2018). L'âge médian au diagnostic est de 67 ans chez l'homme et de 65 ans chez la femme.

La stratégie thérapeutique

En 2016, lors de la mise place de l'étude ATALANTE-1 (étude pivotale pour cette demande), les recommandations internationales plaçaient le traitement par chimiothérapie à base de platine en 1ère ligne puis un traitement par inhibiteur de point de contrôle (IPC) à progression tumorale en 2ème ligne de traitement ; enfin pour les patients en échec de la 2ème ligne, un traitement par mono-chimiothérapie de type docetaxel, ou pemetrexed (pour les non-épidermoïdes seulement) en 3ème ligne de traitement. Aujourd'hui l'immunothérapie est utilisée dès la 1ère ligne de traitement, en monothérapie ou en association avec la chimiothérapie, pour un stade métastatique, selon le niveau d'expression du marqueur PDL-1, et en pratique également selon l'agressivité de la tumeur et l'état clinique du patient.

Le dossier fourni à l'appui de cette demande d'accès précoce repose sur les résultats de l'étude ATALANTE-1 : Etude de phase 3 en ouvert, randomisée, contrôlée versus traitement de référence (monothérapie docétaxel ou pemetrexed), avec 2 étapes chez des patients HLA-A2 atteints de CBNPC localement avancé ou métastatique après échec d'une chimiothérapie à base de sels de platine puis d'une immunothérapie par anti-PD-(L)1. Les patients étaient stratifiés selon 3 critères : histologie (épidermoïde/non-épidermoïde), meilleure réponse au traitement initial de première ligne, et traitement antérieur par un IPC en 1ère ligne versus un IPC en 2ème ligne.

Le critère de jugement principal était la survie globale évaluée en intention de traiter (ITT), les critères de jugements secondaires dans la version finale du plan d'analyse statistique étaient la survie après progression, le temps jusqu'à détérioration du score de performance de l'Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG), la

qualité de vie selon les questionnaires QLQ-C30, le taux de contrôle de la maladie à 6 et 12 mois et la survie sans progression (SSP).

Conduite de l'étude :

La population initialement incluse dans cet essai était composée de patients ayant échappé à une chimiothérapie à base de platine avec ou sans échec d'un inhibiteur du point de contrôle (IPC). Le premier patient a été inclus en février 2016. En novembre 2017, il est constaté une surmortalité dans le bras OSE2101 pour les patients naïfs d'IPC. Sur recommandation du Comité de revue indépendant (IDMC), la population cible de l'étude a été redéfinie afin de restreindre l'inclusion aux patients ayant reçu au préalable un IPC, reçu concomitamment à une chimiothérapie à base de sel de platine, ou de façon séquentielle.

Le plan d'analyse statistique a alors été révisé afin de conduire une étude de futilité sur la survie globale (SG) chez 84 patients avec un suivi en survie d'au moins 12 mois.

En avril 2020, l'impact de la pandémie de COVID 19 sur l'intégrité des données de survie, conduit l'IDMC à recommander l'arrêt des inclusions. A cette date, 219 patients ont été inclus alors que l'effectif initial attendu était de 363 patients. Cette réduction de population impacte la puissance statistique de l'étude à mettre en évidence une différence statistiquement significative sur la survie globale.

Les données issues des 103 patients inclus dans l'étape 1 (gel de la base en juin 2020) ont fait l'objet d'une présentation publique au congrès de la société européenne d'oncologie médicale (ESMO) en septembre 2020.

Sur la base de ces données, le promoteur a identifié *post-hoc* un sous-groupe de patients répondeurs qu'il définit selon deux critères :

- Patients ayant reçu de façon séquentielle un traitement par chimiothérapie à base de sel de platine puis un traitement par immunothérapie, et
- Patients en résistance secondaire à l'immunothérapie (progression après avoir reçu au moins 12 semaines d'IPC).

C'est cette population que le laboratoire désigne comme la population dite d'intérêt (PoI) et pour laquelle il sollicite un AP.

L'essai se termine le 15 Janvier 2021 (last patient last visit). En juillet 2021, le plan d'analyse statistique est révisé *post-hoc* avant le gel des données de l'étude et l'analyse finale.

Les modifications de ce plan ont consistées à :

- Redéfinir la population étudiée (PoI),
- Ajouter 2 nouveaux critères secondaires :
 - o la survie post progression et le temps avant détérioration du score de performance ECOG (respectivement 1^{er} et 2nd dans la hiérarchie de test),
- Rétrograder en 4^{ème} et 5^{ème} position, l'analyse du taux de contrôle de la maladie à 6 mois et la survie sans progression.

Efficacité

Au sein des 219 patients randomisés, 118 (soit 53%) correspondent à la définition de la population d'intérêt.

L'analyse principale est conduite dans la PoI tandis que l'analyse de sensibilité est conduite dans la population totale randomisée .

Dans cette population d'intérêt (PoI) les résultats sont¹ :

		OSE2101 (N=80)	SoC (N=38)
Survie globale			
	Médiane	11,07 mois IC 95 % : 8,58, 13,50	7,47 mois (IC 95 % : 4,73, 10,28)

¹ Congrès ESMO 2021 Abstract LBA47 - Annals of Oncology (2021) 32 (suppl_5): S1283-S1346.
10.1016/annonc/annonc741

	HR (Hazard Ratio)	0,587 ; IC 95 % : 0,377, 0,913 ; p=0,017	
Survie après progression			
	Médiane	7,7 mois ; IC 95 % : 5,6, 9,7	4,6 mois ; IC 95 % : 3,1, 5,8
	HR	0,461 ; IC 95 % : 0,268, 0,793 ; p=0,004	
Temps jusqu'à détérioration de l'ECOG PS			
	Médiane	8.6 mois IC 95 % (5.6 – 9.9)	3.3 mois IC 95 % (1.4 – 6.4)
	HR	0.449 ; IC 95 % (0.283 – 0.712)	

		OSE2101 (N=80)	SoC (N=38)
Survie sans progression			
	Médiane	2,69 mois (IC à 95 % : 1,61, 2,79)	2,99 mois (IC 95 % : 2,56, 4,47)
	HR stratifié	1,2; (0,818, 1,8 ; p=0,4)	
Taux de contrôle de la maladie à 6 mois		24,7 %	23,7 %
	Odds Ratio	1,085 ; IC 95 % : 0,428, 2,746 ; p=0,867)	
ORR		7.7%	18.4%
	Odds Ratio	0.331 (0.099, 1.106); p=0.0692	

Concernant l'analyse de sensibilité dans la population totale randomisée, le Hazard Ratio (HR) sur la survie globale était de 0.86. Néanmoins, compte-tenu du caractère non statistiquement significatif de ce résultat, il est impossible de conclure sur un impact du traitement par TEDOPI sur la survie globale dans l'ensemble de la population randomisée.

Tolérance

Concernant les données de tolérance, le traitement apparaît bien toléré et se compare favorablement au bras contrôle, (Évènement indésirable de grade 3-5 : 35 vs 65%, EI sérieux 33 vs 49%, EI conduisant à l'arrêt du traitement 3 vs 11%) avec un profil de tolérance dominé par des réactions au point d'injection (39% de patients présentant un évènement, de tout grade), de la fièvre (19%) et des douleurs articulaires (11%).

Au total il apparaît que :

- Les données des patients de l'étape 1, soit 103 patients ou 47% de la population ITT de l'étape 2 (219 patients) ont été utilisées pour définir la population d'intérêt (étape 1) et ont été intégrés dans l'analyse de l'étape 2,
- La sélection *a posteriori*, introduit des biais de sélection exposant à des déséquilibres dans les caractéristiques des patients à l'inclusion, notamment sur des facteurs pronostics tels que le score ECOG,
- La définition retenue par le demandeur pour la résistance secondaire (12 semaines de traitement en monothérapie) ne correspond pas à celle établie par la SITC (Society for ImmunoTherapy of Cancer) en 2020 (progression après 6 mois sous traitement en monothérapie),
- La décision de restreindre la population d'intérêt aux seuls patients en résistance secondaire en 3ème ligne (ayant reçu chimiothérapie et immunothérapie en séquentiel) plutôt qu'à l'ensemble des patients en résistance secondaire (incluant également les patients en 2^{ème} ligne ayant reçu immunothérapie et chimiothérapie combinées) n'a pas été justifiée par le demandeur sur la base d'un rationnel biologique

et apparait en contradiction avec ses projets de conduire une nouvelle étude de phase III dans cette population,

- Un choix de principal critère de jugement secondaire inhabituel tel que la survie post progression, défini a posteriori et fortement influencé par les lignes de traitement ultérieures dans un contexte où les patients du bras OSE2101 sont plus nombreux à avoir reçu une ligne de traitement ultérieure (68%) que dans le bras contrôle (42%).

Ainsi, tant la définition de la population cible que le choix des critères secondaires apparaissent guidés par l'analyse des résultats de l'étape 1, soit 47% de la population de l'essai.

Dans ce contexte, une démarche d'inférence (la transposition des résultats de l'étude à la population cible) s'avère impossible et ne permet pas à ce jour de présumer d'un éventuel bénéfice du traitement dans la population cible.

Sollicité le 13 janvier 2023, le Comité Permanent d'Oncologie et Hématologie de l'ANSM, a considéré que les données soumises ne permettaient pas de présumer d'un rapport bénéfice-risque favorable. En effet, les biais méthodologiques majeurs relevés dans le cadre de l'étude soumise et détaillés ci-dessus compromettent la fiabilité des résultats. Ainsi, les résultats présentés doivent uniquement être considérées comme exploratoires et nécessitent d'être confortés par une nouvelle étude d'efficacité.

Une telle étude de phase III, visant à étudier prospectivement l'efficacité de TEDOPI chez les patients en 2ème ligne après résistance secondaire à un inhibiteur de point de contrôle est prévue par le demandeur pour 2023². Il n'y a pas de projet de demande d'AMM avant l'obtention des résultats de cette étude.

Compte tenu de ce qui précède, l'ANSM ne peut attester de la forte présomption d'efficacité et de sécurité du médicament « TEDOPI » dans l'indication thérapeutique « en monothérapie pour des patients adultes HLA-A2 atteints de cancer bronchique non à petites cellules, localement avancé (non opérable et non éligible à la radiothérapie) ou métastatique sans altération des gènes EGFR et ALK : en 3ème ligne de traitement après échec d'une 1ère ligne de chimiothérapie puis d'une 2ème ligne de traitement avec un inhibiteur de point de contrôle immunitaire administré en monothérapie pendant au moins 12 semaines ».

² Communiqué de presse OSE Immunotherapeutics du 20 octobre 2022