



**HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ**

**COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**

**Mercredi 19 Avril 2023**

## 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. Examen IVOSIDENIB Servier 250 mg, comprimé pelliculé (CT AP-169) LES LABORATOIRES SERVIER - Pré-AMM - Première demande**

**M. COCHAT, Président.-** On passe à IVOSIDENIB.

**M<sup>me</sup> DESBIOLLES, pour la HAS.-** Sur ce dossier, il n'y a pas de déport.

**M. COCHAT, Président.-** Merci.

**M. BEAUFILS, pour la HAS.-** Peut-être pour préciser en attendant le début, pour ce dossier, nous n'avons pas reçu le BR de l'ANSM. On vous propose donc d'examiner ce dossier à cette commission et de voter. Il sera adopté à la prochaine commission avec, on l'espère, le B/R de l'ANSM.

**M. COCHAT, Président.-** Absolument.

**Un chef de projet pour la HAS.-** Bonjour à tous. Je vais vous présenter le dossier d'accès précoce pré-AMM d'IVOSIDENIB à 250 milligrammes en comprimés pelliculés. Comme Alexandre le disait, nous n'avons pas encore reçu la présomption de bénéfice-risque favorable de l'ANSM, mais le laboratoire souhaite qu'IVOSIDENIB soit utilisé comme traitement en association avec l'azacitidine des patients ayant une leucémie aiguë myéloïde nouvellement diagnostiquée avec mutation IDH1 R132 non éligible à la chimiothérapie intensive et aux alternatives disponibles.

Il faut aussi savoir qu'IVOSIDENIB bénéficie d'un accès confessionnel depuis le 17 février 2022, dans une indication assez similaire à celle qu'ils demandent pour leur accès précoce pré-AMM. Cette indication est le traitement en association avec l'azacitidine des patients atteints de LAM, avec une mutation DH1 en première ligne, avec un risque infectieux majeur ou un risque de neutropénie fébrile les rendant inéligibles aux autres alternatives disponibles, dont l'azacitidine en monothérapie.

En date du 31 octobre 2022, dix patients avaient bénéficié de ce traitement dans cette indication d'accès compassionnel, dont sept qui en bénéficiaient toujours.

A noter aussi qu'IVOSIDENIB a reçu une opinion positive du CHMP en date du 23 février 2023.

Chez les personnes éligibles au traitement d'induction standard, les recommandations de l'ESMO 2020 disent qu'ils peuvent recevoir une chimiothérapie à base d'agents hypométhylants, décitabine, azacitidine ou de la cytarabine à faible dose, en monothérapie ou en association au vénétoclax.

Au niveau des données disponibles pour ce dossier, le laboratoire s'appuie principalement sur l'étude AGILE. C'est un essai de phase III de supériorité, multicentrique, randomisé, en double aveugle en groupe parallèle. Cette étude est comparative versus azacitidine seule. Il a pour objectif d'évaluer l'efficacité et la tolérance d'IVOSIDENIB en association avec l'azacitidine

chez 72 patients dans le groupe IVOSIDENIB et 74 patients dans le groupe azacitidine seul, qui sont atteints de LAM et qui sont inéligibles à la chimiothérapie d'induction standard.

Le critère de jugement principal de cette étude était la survie sans évènement. Les évènements étaient l'échec du traitement à 24 semaines, la rechute ou la mort toute cause.

Les résultats étaient favorables à IVOSIDENIB puisque le *hazard ratio* était de 0,33, avec une valeur de p qui était significative. Il y avait aussi des critères de jugement secondaire hiérarchisés. Deux étaient d'intérêt clinique. Les résultats sur ces critères de jugement secondaire hiérarchisés d'intérêt étaient : la rémission complète, favorable à IVOSIDENIB avec un *odds ratio* de 4,76 et une valeur de p qui était significative. Sur la survie globale, un résultat était aussi favorable à IVOSIDENIB, avec un *hazard ratio* de 0,44 et une valeur de p qui était aussi significative.

Les autres critères étaient la rémission complète avec rémission hématologique partielle et la réponse objective. La qualité de vie avait aussi été évaluée en critère exploratoire grâce à deux questionnaires.

Au niveau de la tolérance, dans cette étude, on a vu que les évènements indésirables les plus fréquents étaient la nausée, les vomissements qui étaient plus fréquents dans le groupe IVOSIDENIB, la diarrhée, la fièvre, l'anémie, la neutropénie aussi plus fréquente dans le groupe IVOSIDENIB, la neutropénie fébrile, la thrombopénie plus fréquente dans le groupe IVOSIDENIB, la constipation, la pneumonie, l'allongement du QT qui était plus fréquent dans le groupe IVOSIDENIB. Les évènements indésirables les plus graves étaient la neutropénie fébrile, la neutropénie plus fréquente dans le groupe IVOSIDENIB, l'anémie, la thrombopénie, la pneumonie, l'allongement du QT, aussi plus fréquent dans le Groupe IVOSIDENIB et les évènements indésirables d'intérêt étaient le QT long, la leucocytose et le syndrome de la différenciation.

On peut constater que le résultat est revenu significatif pour le critère de jugement principal et pour les critères secondaires hiérarchisés d'intérêts de rémission complète et de survie globale. Mais on observe une incertitude sur la transposabilité des résultats entre la population de l'étude AGILE et les patients qui bénéficieraient d'un accès précoce avec cette indication.

Le point de la discussion le plus important est qu'aucune donnée n'a été fournie par le laboratoire pour argumenter l'inéligibilité aux alternatives disponibles, particulièrement l'alternative vénétoclax en association avec l'azacitidine.

De plus, la plupart des évènements du critère de jugement principal étaient l'échec du traitement qui a été daté au jour 1, ainsi que la censure au jour 1 des patients traités moins de 24 semaines qui n'avaient pas encore eu de réponse au traitement.

Les experts internes qui ont été sollicités dans ce dossier étaient le Professeur Sylvie Chevret et le Docteur Etienne Lengliné, à qui je vais laisser la parole.

**M. LENGLINE, Vice-Président.-** Le traitement s'adresse à des patients qui sont atteints de leucémie aiguë myéloïde, qui est un groupe assez hétérogène. Les mutations IDH1, cela correspond à peu près à 10 % des cas de LAM qui sont retrouvés plus fréquemment chez les patients les plus âgés, donc plus fréquemment chez des patients qui sont éventuellement inéligibles à un traitement de chimiothérapie intensive, et le plus souvent avec un caryotype du groupe intermédiaire, c'est-à-dire des événements génétiques du groupe intermédiaire.

Je n'ai pas besoin forcément de rappeler que les LAM que l'on ne peut pas traiter par traitement de chimiothérapie intensive sont des maladies graves, puisqu'en gros, la survie globale est, avec les alternatives disponibles, de quelques mois à deux ans.

C'est une maladie rare aussi, puisque 10 % de leucémie aiguë myéloïde, c'est environ 4 000 cas par an en France. La médiane d'âge est de 65 ans et que globalement, la moitié est inéligible à la chimiothérapie intensive, cela fait 2 000 cas, et 10 % ont une mutation IDH1, en gros, le traitement va s'adresser probablement à autour de 150 personnes par an. C'est donc une maladie grave et rare.

La stratégie thérapeutique habituelle, c'est d'essayer de rétablir une fonction médullaire, puisque la plupart des patients en diagnostic, enfin c'est tout le monde, a une insuffisance médullaire qui met la vie en péril puisqu'on ne peut pas vivre sans neutrophiles, sans hémoglobines et sans plaquette. Le premier objectif est d'obtenir une rémission complète. Le deuxième objectif est d'essayer de décaler ou limiter la rechute, qui est généralement responsable du décès.

La première question que l'on se pose en face d'un patient qui arrive pour une leucémie aiguë myéloïde, c'est savoir s'il est éligible pour une chimiothérapie intensive. C'est une décision qui est plutôt basée sur un consensus de cliniciens plutôt que de l'utilisation de scores. Les scores sont essentiellement utilisés pour l'inclusion dans des essais cliniques. Globalement, au-delà de 70-75 ans, chez des patients qui ont un état général dégradé, on considère que le risque d'utiliser un traitement de chimiothérapie intensive qui nécessite autour d'un mois d'hospitalisation, en secteur de soins intensifs d'hémato, est plus important que le bénéfice. Les patients ne sont pas traités par chimiothérapie intensive.

Qu'est-ce qu'on a quand on n'a pas de chimiothérapie intensive ? On peut faire des soins palliatifs exclusifs pour les patients les plus âgés ou les plus dégradés. Jusqu'à il y a environ deux ans, on utilisait cinq azacitidine : le vidaza, qui était le bras comparateur de l'étude que l'on voit aujourd'hui, parce qu'il y avait eu une démonstration que cela faisait mieux que des soins palliatifs exclusifs, et éventuellement, il y avait aussi une utilisation encore résiduelle d'ARACYTINE à faible dose qui avait disparu depuis quelques années à cause essentiellement de problèmes de disponibilité de l'ARACYTINE à faible dose.

Le point de discussion le plus important, c'est qu'il y a deux ans, on a évalué la combinaison d'azacitidine avec du vénétoclax qui avait été étudiée dans une étude qui s'appelle VIALE-A. Elle a été menée entre 2017 et 2019, chez des patients qui étaient non éligibles à la chimio intensive les mêmes que l'on voit aujourd'hui. Ils n'avaient pas spécifiquement de mutations IDH1, mais il y avait tout de même un sous-groupe de patients dans cette étude qui avait des mutations IDH1, il y en avait, je crois, une trentaine. Cette étude a montré un

bénéfice significatif sur la survie globale, avec un bénéfice de cinq mois en survie globale par rapport au comparateur qui était azacitidine seule. La combinaison a eu un SMR important, ASMR III, dans cette étude.

On avait noté à l'époque, et ce qui s'est confirmé dans la pratique clinique, c'est que le traitement est responsable d'une toxicité infectieuse assez importante, avec deux fois plus d'évènements de neutropénie fébrile dans le bras azacitidine plus vénétoclax, trois fois plus de neutropénie fébrile sévère, 30 % versus 10 %. Alors que dans cette étude, la plupart des patients recevaient une prophylaxie anti-infectieuse. Il y avait un quart de pneumopathie. C'est vrai que le fait qu'il y ait un surcroît de toxicité infectieuse, cela fait reconsidérer ce traitement chez les patients les plus fragiles, notamment les plus neutropéniques, les plus âgés, les patients avec une maladie pulmonaire. On est devenus plus réticents à utiliser cette combinaison qui donne un surcroît d'infection.

Le dossier actuel a été présenté par le chef de projet, je ne vais pas le reprendre. Globalement, c'est une étude de phase III qui a été menée à la même période que l'étude azacitidine versus azacitidine plus vénétoclax, en double insu, randomisé, contre placebo. L'IVOSIDENIB est un inhibiteur d'IDH1. Cette étude a été publiée dans le *New England* en 2022.

L'inéligibilité à la chimiothérapie intensive a été plutôt bien justifiée, avec un âge supérieur à 75 ans, et certaines comorbidités prédéfinies, ce qui correspond globalement au raisonnement clinique qui est utilisé habituellement. Ils ont utilisé un critère de jugement principal qui m'a interrogé. J'ai trouvé que c'était un peu curieux. Ils définissaient comme le temps entre la randomisation et la rechute, le décès ou l'échec du traitement qui était défini comme l'absence de RC à la semaine 24, ce qui génère de la confusion. Parce que les critères de jugement plutôt pertinents dans cette maladie, c'est l'obtention d'une rémission complète, et la survie globale, une maladie qui est rapidement fatale, qui a été analysée en critères de jugement secondaire, mais hiérarchisé, avec une séquence hiérarchique qui était bien définie. Ce sont plutôt les critères de jugement à évaluer et qui ont une pertinence.

Il y a 146 patients qui ont été inclus et randomisés. C'est un gros effort de recherche parce qu'il a fallu *screener* les patients pour la mutation en amont, puisque ce n'est que 10 % des patients qui ont une LAM, 72 dans le bras expérimental, 74 dans le bras standard. Les patients globalement avaient une médiane d'âge de 76 ans, un score OMS autour de 2 pour la moitié. 75 % de cas de LAM de novo. Globalement, c'est une population d'inclusion qui est très proche de celle que l'on voit en pratique. C'est probablement transposable dans la vie réelle.

Je me suis interrogé de savoir si dans cette population, il y a des patients qu'on aurait pu aujourd'hui juger comme peu éligibles pour un traitement par azacitidine et vénétoclax, même si bien sûr, ce n'est ni défini ni consensuel. On note qu'en gros 21 % des patients qui étaient inclus dans cet essai, avait une myélodysplasie préalable avec une neutropénie importante. Un antécédent d'infection était noté pour 45 % des patients, dont 12 % de pneumopathie. C'est peut-être ceux-là chez qu'on aurait été éventuellement réticent à faire azacitidine plus vénétoclax, mais ce n'était bien évidemment pas du tout prévu dans ce protocole. Ce n'est pas quelque chose qui est aujourd'hui consensuel de savoir qui peut recevoir ou non azacitidine plus vénétoclax. Mais c'est ceux-là pour lesquels on serait éventuellement réticents.

L'essai est positif sur la rémission complète, avec *odds ratio* à 4,7, 47 % de rémission complète versus 14 dans le bras standard. Il est positif également en survie globale, avec une médiane de survie globale à 24 mois dans le bras expérimental et 7,9 mois dans le bras standard, ce qui était significatif.

Sur le plan de la tolérance, on observe de façon plus assez intéressante qu'il n'y a pas de surcroît d'évènements infectieux. Il y a plus d'évènements infectieux dans le bras azacitidine plus placebo que dans le bras azacitidine plus IVOSIDENIB, avec plus d'évènements ayant entraîné le décès dans le bras placebo que dans le bras IVOSIDENIB. C'est peut-être lié aussi au fait que la maladie était moins contrôlée et que les patients sont morts d'infection à cause d'une maladie moins contrôlée, notamment par le biais de moins de rémission complète.

Pour répondre aux critères de l'accès précoce, maladie grave et rare, on en a parlé. La présomption d'innovation, c'est le bénéfice versus le comparateur cliniquement pertinent au moment de l'étude, on a un bénéfice sur des critères qui sont corrects, avec une quantité d'effets qui est importante et une toxicité, notamment infectieuse, qui est plutôt moins.

Après, la vraie question, c'est la définition de l'absence de traitement approprié, puisqu'on est dans un contexte où le comparateur de l'étude n'est pas le traitement qui est fait actuellement. Il y a une discussion sur l'inéligibilité à la combinaison de vénétoclax et azacitidine, qui est le périmètre revendiqué pour cet accès précoce, c'est-à-dire les patients qui ne sont pas éligibles pour azacitidine plus vénétoclax, mais il n'y a pas de critères consensuels. On peut dire que c'est sûr que les patients les plus fragiles, avec un risque infectieux important, on est plus réticent à faire cette combinaison, et ça pourrait être une alternative chez ces malades avec une mutation IDH1. Mais là, on est dans un sous-sous-groupe de patients.

J'étais plutôt favorable à considérer que selon l'avis d'une RCP, on peut considérer que certains patients pourraient bénéficier de ce traitement plutôt que azacitidine et vénétoclax, et considéré que dans le périmètre demandé par l'industriel, le traitement par azacitidine plus vénétoclax n'est pas très approprié. Mais c'est vraiment discutable. Sur le caractère que le traitement peut être différé ou pas, le traitement ne peut pas être différé.

J'ai essayé d'être pas trop long.

**M. COCHAT, Président.**- Très bien. Merci Etienne. Sylvie.

**M<sup>me</sup> CHEVRET, membre de la CT.**- C'est un accès précoce, ce n'est pas très intéressant, mais tout de même, je dois avouer que c'est la première fois dans ma vie que je vois un critère pareil. Ce qui m'a frappée, ce n'est pas tant le fait qu'ils mettent les échecs dans l'EFS. Je parle de l'EFS, déjà. L'EFS, c'est un critère composite. Dans les LAM, ou même chez l'enfant, j'ai remarqué que les pédiatres mettent souvent les échecs en plus des rechutes et des décès, comme évènements.

Non, mais la particularité incroyable, et je ne comprends pas comment c'est possible que ce soit passé, c'est que pour l'estimation du délai d'EFS, ils ont anté daté des évènements. C'est-à-dire que des malades qui ont présenté une non-réponse, et je vous rappelle que c'était à

24 semaines, c'est 6 mois, si je sais bien calculer, ils ont considéré que leur évènement avait eu lieu le jour de la randomisation.

Ce qui fait que pour moi, c'est le premier point, le HR que vous montrez sur l'EFS, à mon avis, il est complètement invalide. D'abord, c'est complètement faux d'utiliser le futur pour le ramener à zéro. De ce fait, vous n'avez pas montré les courbes, mais les courbes ont une allure complètement aberrante, où toutes les courbes ne commencent pas à zéro, mais partent de 20 % et de 40 %.

Parce qu'effectivement, c'est la deuxième constatation que je voulais faire, c'est que tout l'effet du traitement sur l'EFS est porté pour plus de 90 % des évènements, 91 % dans le bras traité versus 95 % dans le bras contrôle, par les échecs. Vous imaginez bien que comme en plus, on les met à J0 plutôt que de les laisser apparaître au fil des semaines, ça biaise complètement l'analyse de ce critère.

En plus, la cerise sur le gâteau tout de même, c'est d'avoir aussi ante daté les censures. C'est-à-dire que les sujets qui ont changé de traitement en cours d'essai ont été considérés bien sûr comme des censures non informatives, ce qui pose problème, on l'a vu avec Clara il y a quelques semaines. Mais en plus, elles ont été datées au jour de la randomisation, ce qui revient à exclure cette fois-ci les malades. Quand vous censurez des malades le jour de la randomisation, ils ne participent absolument pas à l'analyse. Cela revient à introduire un biais d'attrition.

Dans votre rapport, je serais assez partisane pour ne donner aucun chiffre sur l'EFS pour ces doubles raisons qui sont liées au fait que la datation des évènements et des censures est complètement fausse et faussée.

La deuxième chose qui m'a frappée, c'est que les pourcentages d'échecs observés sont complètement compatibles avec ce qui a été attendu dans le protocole, puisqu'ils attendaient 60 % d'échecs versus 80. En fait, ils en ont observé au total 58 % versus 79,7. Je me suis dit que c'était bien vu.

Je me suis demandé si le fait qu'on voit tout de même un effet sur la survie qui est indéniable, je voulais avoir l'avis d'Etienne sur le fait que ce sont les patients qui n'ont pas été rattrapés. J'ai l'impression que c'est le fait qu'ils aient échoué manifestement, qui conduit au fait qu'on retrouve la courbe de survie des échecs des malades non traités dans cette pathologie. C'est ce que je voulais voir avec toi : le placebo avec l'azacitidine, la courbe que l'on voit d'en bas est-elle compatible avec ce que l'on voit habituellement ? Même si on leur avait donné du vénétoclax, aurait-on eu la même courbe de survie ?

La dernière chose, et j'ai fini, c'est le fait qu'il y ait eu beaucoup d'amendements dans ce protocole. Effectivement, je ne sais pas si cela a été dit clairement, je n'ai pas bien entendu, mais c'est un essai qui a été arrêté de manière prématurée parce que c'est le DSNB qui a repéré un excès de décès. L'essai a été arrêté au bout de 146 malades, plutôt que des 200 prévus. Mais il y a eu tout de même cinq amendements protocolaires avant cette décision d'arrêt du DSNB, et notamment le critère de jugement principal, a été modifié. Ce qui est drôle, c'est qu'au départ, c'était la survie globale et qui a été déplacée comme critère de

jugement secondaire en janvier 2020, alors que le premier inclus était en mars 2018, sans vraiment d'explication. Je n'ai pas vu de justification claire sur le fait que l'on soit passé à l'EFS en incluant les échecs comme critère principal. Cela avait bien sûr conduit aussi à réduire le nombre d'inclus. C'est sûrement pour cela que cela a été fait, puisque le nombre d'inclus au départ était de 392 et il est passé à 200.

Je voulais surtout insister sur le fait que les chiffres que vous donnez sur l'EFS... Il y a plein d'analyses de sensibilité aux événements, à leur date, etc., mais il n'y en a aucune qui soit clairement... Par exemple, celle qui est dans le *New England*, ce n'est pas la même que celle que l'on a dans le dossier. Les taux d'événements sont assez différents sur les premiers mois, ce qui m'a tout de même gênée. Le laboratoire n'avait pas une réponse si claire que ça pour expliquer pourquoi le taux d'EFS passe de 80 % à 60 % à trois mois, selon ce qu'ils utilisent comme événement ou comme censure.

Ce qui montre bien aussi dans ces études, c'est l'influence de ces critères et des composantes de l'EFS sur les résultats.

Excusez-moi, mais je ne comprends pas que ce soit passé dans un journal et même au niveau de l'ANSM. Enfin, je veux dire, vous imaginez, vous dites qu'un malade qui échoue alors que son évaluation est à 24 semaines, on dit que son événement est à J0. Je ne comprends pas comment cela a été possible. Ce n'est pas de la stat poussée, il me semble.

**M. LENGLINE, Vice-Président.**- Tu as noté que je n'ai pas parlé de l'EFS dans mon rapport.

**M<sup>me</sup> CHEVRET, membre de la CT.**- D'ailleurs, on a donné le HR, mais ce qui est rigolo, c'est que la médiane, puisque vous êtes toujours en train de regarder les médianes, est à 0,03 mois. Forcément puisque la médiane est un jour, puisqu'il y a 90 % des sujets... C'est n'importe quoi.

**M. LENGLINE, Vice-Président.**- Le critère de jugement principal. Je ne sais pas, en effet, j'ai été très surpris de ce critère de jugement. Dans la plupart des autres études, dans ce contexte, souvent ce qui est fait, c'est un co-critère de jugement principal avec la rémission complète et la survie globale. Ce qui maintenant a été modifié pour être des critères de jugement secondaire. Sauf si tu nous dis l'inverse, il reste tout de même analysable.

**M<sup>me</sup> CHEVRET, membre de la CT.**- Oui, bien sûr. Les critères secondaires, il n'y a pas de souci, mais je dis simplement, et on verra peut-être dans le droit commun, mais on ne peut pas considérer que le HR de 0,33 est valide.

**M. LENGLINE, Vice-Président.**- Je pense qu'il ne faut pas en parler.

**M<sup>me</sup> CHEVRET, membre de la CT.**- Il faut dire que les biais méthodologiques, c'est la formule un peu consacrée que vous utilisez, ne permettent pas d'estimer l'effet du traitement sur la survie sans événement.

**M. LENGLINE, Vice-Président.**- Je suis d'accord. Après, sur la question que tu posais sur la transposition de l'échec sur la survie globale, notamment dans le groupe placebo plus azacitidine, c'est malheureusement le reflet de l'absence de traitement dans cette maladie.

En fait, les patients ne reçoivent pas cinq lignes de traitement, ce n'est pas le myélome. On faisait azacitidine, et en cas d'échec, on arrête, on fait soins palliatifs.

**M<sup>me</sup> CHEVRET, membre de la CT.-** Cela rejoint ce que tu disais, on comprend bien que dans cette situation, il ne devrait y avoir qu'un co-critère principal qui est le fait que j'ai une réponse. A côté, la survie.

**M. LENGLINE, Vice-Président.-** Exactement

**M<sup>me</sup> CHEVRET, membre de la CT.-** Plutôt que de les avoir mélangés, puisqu'en fait, on ne mesure pas ce qu'on croit qu'on mesure.

**M. COCHAT, Président.-** Serge.

**M. KOUZAN, membre de la CT.-** Je voulais surtout revenir sur la discussion concernant le point trois de l'accès précoce. Y a-t-il des traitements appropriés ? Parce que j'ai compris que le développement a été concomitant, d'après ce que disait Etienne. Je voulais savoir si, même si ce ne sont pas des comparaisons, la taille d'effet entre le médicament qu'on regarde aujourd'hui et azacitidine et vénétoclax est du même ordre de grandeur ? Première question.

Deuxième question, y a-t-il déjà eu d'autres cas similaires où on a deux axes précoces qui sont demandés en même temps, ou presque en même temps, avec des développements concomitants ? Comment a-t-on géré ça jusqu'à présent ?

**M. LENGLINE, Vice-Président.-** Je peux répondre sur la première partie. Les études ont été en effet concomitantes. Après, sur la taille d'effet, cela revient à faire une comparaison indirecte sauvage. Globalement, sur la survie globale, le bien est plus important dans l'étude AGILE, c'est-à-dire l'étude que l'on voit aujourd'hui. C'est 8 mois versus 24 mois de médiane de survie globale. Dans l'étude vénétoclax, c'était 10 versus 15 de mémoire. Mais bon, ce n'est pas ajusté. Ce n'est probablement pas exactement la même population. Là, on n'est que chez les patients qui ont une mutation IDH1, c'est difficile de faire des comparaisons.

Après, sur l'aspect de toxicité, il y a tout de même moins de données, notamment infectieuses, qui est tout de même le problème numéro un que l'on rencontre chez ces patients. Il y a l'air d'avoir tout de même moins de problèmes avec ce traitement qu'avec le vénétoclax.

**M. KOUZAN, membre de la CT.-** Y a-t-il moins de décès par infection ?

**M. LENGLINE, Vice-Président.-** Il me semble oui. Je l'ai mis dans mon rapport. Il y a dix patients dans le groupe IVOSIDENIB plus à azacitidine, c'est-à-dire 14 % qui ont présenté un effet secondaire ayant entraîné le décès, et 21, c'est-à-dire 28 %, des sujets du groupe placebo plus azacitidine qui ont présenté un effet indésirable ayant entraîné le décès.

**M<sup>me</sup> CHEVRET, membre de la CT.-** J'avais recherché, mais je n'ai pas trouvé la répartition globale des causes de décès sur l'ensemble des décès. On l'a que de façon indirecte avec les événements indésirables. Parce qu'il y a 28 décès d'un côté et 46 de l'autre, mais on n'a pas les causes. On peut subodorer que ce sont les échecs pour une grande part, mais on ne les a pas.

**M. KOUZAN, membre de la CT.-** A-t-on déjà rencontré ça, deux demandes d'accès précoce ?

**M. COCHAT, Président.-** Oui, justement pour la concomitance, ce n'est pas dans la doctrine, mais on en a tenu compte, notamment tout récemment, si vous vous rappelez, pour NEXPOVIO, il y avait un problème de concomitance qu'on a pris en compte dans l'évaluation. Ce n'est pas très juste pour un laboratoire de l'exclure, s'il a un développement concomitant avec un autre produit que l'on a pris en en accès précoce

**M. LENGLINE, Vice-Président.-** Là, ils ne demandent pas spécifiquement le même périmètre. Une petite pirouette pour dire que ce sont les patients qui sont inéligibles aux alternatives. Parce que certes, les essais étaient concomitants, mais l'avis c'était de droit commun azacitidine plus vénétoclax, c'est tout de même juin 2021.

**Un chef de projet pour la HAS.-** Et peut-être pour intervenir et pour ne pas qu'il y ait de confusion sur la question, effectivement, la commission a pu, dans des cas où vraiment ce sont les AP qui étaient déposés concomitamment sur les mêmes indications, donner les accès à plusieurs produits de façon concomitante. Là, on est tout de même dans un cas un peu différent. C'est-à-dire qu'on a une demande d'AP dans une indication restreinte, comme Etienne l'a souligné, où potentiellement, les alternatives ne sont pas forcément les alternatives les plus utilisables. Néanmoins, la combinaison azacitidine vénétoclax ne fait pas l'objet d'un accès précoce. C'est bien une combinaison qui est dans le droit commun. Ce n'est pas exactement la même question. On n'est pas en train d'évaluer les deux produits qui ont été déposés concomitamment dans le cadre d'un accès précoce.

**M. COCHAT, Président.-** L'indication qui est sollicitée est précise avec risque infectieux majeur ou un risque de neutropénie fébrile. Justement, c'est le créneau qui veut se trouver par rapport à l'existant.

**Un chef de projet pour la HAS.-** Exactement, donc la question est plus de savoir s'il y a une pertinence de ce créneau demandé plutôt que de savoir si les traitements sont concomitants ou pas concomitants avec développement concomitant ou pas.

**M. COCHAT, Président.-** Tout à fait. Michel

**M. CLANET, Vice-Président.-** Il y a peut-être quelque chose qui m'a échappé, mais je suis un peu gêné d'avoir à m'y prononcer sans que nous ayons le B/R. Alors que l'essai thérapeutique a été arrêté avec un surcroît de décès dans le groupe traité. Je trouve que c'est un peu gênant tout de même, parce que ni Etienne ni Sylvie explique le surcroît de décès. Ce sont peut-être effectivement les échecs, mais c'est un peu gênant, on ?

**M. COCHAT, Président.-** Oui, ça me gêne beaucoup.

**M. LENGLINE, Vice-Président.-** Il y a un avis favorable du CHMP, dans la population globale. Le B/R, on l'attend dans la population revendiquée pour l'accès précoce pour les patients atteints de LAM inéligibles pour une chimiothérapie intensive, le dossier a été évalué à l'EMA et il y a un avis favorable du CHMP.

**M. COCHAT, Président.**- Oui, Etienne, je suis d'accord, mais normalement, on doit avoir le B/R de l'ANSM, vraiment dans l'indication revendiquée.

**M. LENGLINE, Vice-Président.**- Je suis d'accord, je crois que c'est la première fois que l'on voit un accès précoce avant d'avoir le B/R de l'ANSM

**M. COCHAT, Président.**- On l'avait eu un autre fois et l'on l'avait reporté, justement.

**Un chef de projet pour la HAS.**- Non, c'est déjà arrivé qu'on l'examine et qu'on l'adopte, mais c'est déjà arrivé effectivement.

**M. COCHAT, Président.**- Une fois aussi on l'a examiné, mais finalement pas adopté. Notamment, la Présidente avait insisté là-dessus, si je me rappelle bien. Sophie n'est pas là, mais il y a eu un dossier comme ça. Peu importe. Je ne sais pas si le chef de projet voulait rebondir sur ce point précisément ou si c'était sur autre chose.

**Un chef de projet pour la HAS.**- Non, c'était pour autre chose. Le Docteur Kouzan avait posé la question par rapport aux causes de décès par infection. J'ai le chiffre. L'infection était le type d'évènement indésirable qui a conduit le plus fréquemment au décès dans le groupe placebo plus azacitidine, on était à 19,2 % des décès dus à une infection dans ce groupe, versus 4,2 % dans le groupe IVOSIDENIB.

**M. COCHAT, Président.**- D'accord, OK, très bien. Jean-Claude.

**M. DAUBERT, membre de la CT.**- Ma remarque va un peu dans le même sens que celle de Michel. Je voulais reparler d'allongement du QT. Vous vous souvenez que quand on avait vu ce produit une première fois pour le cholangiocarcinome, on avait discuté longuement du QT. Mais on retrouve cet effet dans les études sur la LAM puisque dans l'étude AGILE, il y a 20 % d'allongement de QT, dans l'étude australienne, c'est 30 %. Dans ces deux études, la moitié des patients est un EIG de grades III ou supérieurs à III, c'est-à-dire des allongements critiques de QT au-delà de 500 millisecondes.

Le produit n'est pas le seul en cause puisque quand on regarde en détail la liste des effets secondaires, on constate que ces patients ont aussi, avec un taux élevé, des hypokaliémies, probablement par perte digestive, puisque les effets secondaires les plus fréquents sont des diarrhées, des vomissements. Tout cela constitue un risque sur le plan rythmologique potentiel.

Nous n'avons pas d'informations précises sur les accidents rythmiques. On nous dit tout juste dans l'étude AGILE qu'il n'y a pas eu de fibrillation ventriculaire. On ne nous dit pas s'il y a eu des morts subites potentiellement d'origine rythmique. Dans l'étude d'Australienne, c'est tout de même 10 % des patients qui ont eu des syncopes, ce qui, dans ce contexte, est tout de même un peu particulier.

Ce risque n'est certainement pas une contre-indication à cette thérapeutique chez des patients aussi graves, puisqu'un effet sur la mortalité a été démontré, mais il incite à une vigilance toute particulière dans le diagnostic et dans le suivi électrocardiographique.

**M. COCHAT, Président.-** Absolument. Hugues.

**M. BLONDON, membre de la CT.-** J'avais une question pour Sylvie, mais avant, vous m'avez introduit un doute. Je ne comprends pas comment il peut y avoir une surmortalité dans le groupe expérimental.

**M<sup>me</sup> CHEVRET, membre de la CT.-** Non, la mortalité est dans le groupe contrôle, la surmortalité. C'est pour cela qu'en fait, ce que j'ai dit sur l'EFS, c'est plus presque anecdotique. C'est ce qu'a dit Etienne, cela montre que cette maladie est très grave et contrairement à d'habitude, si les malades échouent, ils meurent. C'est ce que j'ai compris.

**M. BLONDON, membre de la CT.-** Ma question maintenant est Sylvie. J'ai bien compris les réserves méthodologiques sur le début du calcul de la survie globale, mais finalement, c'est (inaudible écho 3.19.44) à la randomisation. Il était évalué pareil dans le groupe expérimental et dans le groupe contrôle.

**M<sup>me</sup> CHEVRET, membre de la CT.-** Il y a deux choses. Il y a le fait que comme c'est un critère composite, on est censé regarder l'effet du traitement sur chaque composante du critère. Là, il s'avère que tout l'effet est porté par les échecs. 92 et 95 % respectivement des événements des composantes de ce critère composite sont des échecs. Ce n'est ni des rechutes ni des décès, les premiers événements, ce sont les échecs.

La deuxième chose que je voulais dire, c'est que l'estimation qui en est faite est complètement biaisée, puisque tu dates des événements qui surviennent dans le futur, tu les amènes dans le passé, ce n'est statistiquement acceptable.

**M. BLONDON, membre de la CT.-** J'ai bien compris, tu l'as bien expliqué.

**M<sup>me</sup> CHEVRET, membre de la CT.-** Et pareil pour les censures. Ce que je veux dire, c'est que l'estimation qui est faite est biaisée. Par ailleurs, l'effet qu'on a sur l'EFS est tellement, indépendamment du HR qui est donné, porté par les échecs que pour moi, cela ne mesure pas la survie sans événements. Cela mesure simplement un pourcentage d'échecs. Le fait de les avoir mis à J0 contribue encore plus au fait que ce que l'on est en train de mesurer, ce n'est pas de l'EFS, ce sont des taux d'échec. C'était ce que je voulais mettre en avant, surtout, c'est le fait que ce critère est complètement mal utilisé.

Bien sûr, c'est calculé de la même façon dans les deux bras, et on retrouve ce que disait Etienne sur le fait que tout de même, ce médicament fonctionne en termes de réponse puisqu'il améliore. Le taux de réponse. C'est pour cela que l'EFS est amélioré. C'est parce qu'il y a moins d'échecs. C'est de l'ordre de 60 % versus 80 %. C'est uniquement pour cela. C'est parce que le bénéfice est sur les échecs qui manifestement se retrouvent dans cette maladie où il n'y a pas d'autres alternatives qui vont conduire au décès. C'est pour cela qu'il y a un effet en survie, mais pour moi, ce n'est pas de la survie sans événement.

**M. BLONDON, membre de la CT.-** Il n'est pas sur les échecs (inaudible écho 3.22.15).

**M<sup>me</sup> CHEVRET, membre de la CT.-** Oui, mais c'est lié au fait que les malades échouent, donc ils meurent. C'est complètement lié au fait qu'il n'y a pas de réponse.

**M. BLONDON, membre de la CT.-** Oui, mais (inaudible écho 3.22.28).

**M<sup>me</sup> CHEVRET, membre de la CT.-** Oui, mais parfait, il n'y a pas de problème. C'est simplement pour rebondir sur ce que disait Etienne : cela aurait été plus simple pour tout le monde qu'ils dissocient d'un côté l'effet sur le taux de réponse et l'effet sur la survie. Le fait d'avoir mélangé l'ensemble dans ce qu'ils appellent une EFS, et en plus de l'avoir comptabilisée de manière très étrange, conduit au fait que ce critère de survie sans évènement n'est pas analysable, c'est tout. Mais c'était une petite parenthèse. Je suis d'accord avec toi, ce médicament améliore la survie, donc tant mieux pour les malades.

**M. COCHAT, Président.-** Sylvie Castaigne.

**M<sup>me</sup> CASTAIGNE, membre de la CT.-** Je voulais juste aller dans le sens de tout le monde. C'est-à-dire, je suis d'accord avec Sylvie, que c'est vrai que c'est très bizarre de comptabiliser les échecs au premier jour. Ce qui est vrai que quand on utilise l'azacitidine depuis le début, ce qui a été promu par le laboratoire, c'est de dire que c'est un effet progressif qui doit se juger après plusieurs cures, etc. Ils avaient demandé probablement, cela ne m'étonnerait pas, que le laboratoire qui a VIDAZA ait demandé d'avoir un jugement sur la RC assez tard, à 24 semaines. Parce que c'est vrai que c'est ce qui se passait aussi dans d'autres études.

Et puis l'IVOSIDENIB agit aussi par un mécanisme de différenciation progressive. Je ne connais pas le détail de l'étude, mais ils n'ont probablement pas fait chez ces patients de façon séquentielle des myélogrammes pour savoir s'ils avaient atteint la RC avant 24 semaines. Ils ont dû faire la première évaluation très tard, à 24 semaines. C'est vrai que dans les LAM, c'est très tard comme délai. Après, peut-être qu'ils se sont dit : il faut normaliser ces échecs, quel que soit le moment où ils sont évidents, cliniquement, par exemple, mais sur simplement la numération quand il y a plein de blastes qui arrivent ou qui reviennent. Et donc ils ont décidé de faire ça au premier jour. Je ne comprends pas non plus.

Ma seule question est : a-t-on un moyen de voir si l'EFS aurait été différente en mettant la barre à 24 semaines au lieu de les mettre à 1 jour ?

**M<sup>me</sup> CHEVRET, membre de la CT.-** Ils font des analyses de sensibilité différentes. Mais il y a deux problèmes, pour moi, dans leur estimation : il y a le problème de la datation des échecs dont tu viens de parler, ils font une analyse de sensibilité où ils les mettent à 24 semaines. La chute des courbes brutales est énorme. Elle survient à 24 semaines au lieu de survenir à J0. Mais il y a aussi le problème des censures dont on a parlé.

**M<sup>me</sup> CASTAIGNE, membre de la CT.-** Mais est-ce que cela change l'EFS ?

**M<sup>me</sup> CHEVRET, membre de la CT.-** Bien sûr, puisque le HR, c'est un effet moyen sur toute la période de suivi. Là, effectivement, les courbes ne sont plus au même endroit, et le HR n'est pas pareil.

**M<sup>me</sup> CASTAIGNE, membre de la CT.-** Il est comment ?

**M<sup>me</sup> CHEVRET, membre de la CT.-** Il n'est pas interprétable non plus, puisque les censures aussi sont mises à J1. Tu ne sais jamais quand ils font quelque chose qui est propre, que ce

soit sur les évènements ou sur les censures. Tantôt, ils changent les censures, tantôt ils changent les évènements. Je n'ai pas réussi à... Quand je leur ai demandé ce qu'ils ont fait, pourquoi la courbe qui a une allure normale, où il n'y a pas ces grandes marches d'escalier sur le *New England*, elle ne correspond pas à celles qu'ils ont faites en analyse de sensibilité 5 où on a l'impression que là, ils ont fait ce que nous ferions habituellement, les deux sont différentes. Et leur réponse n'est pas claire du tout. Je n'ai toujours pas compris la différence.

**M<sup>me</sup> CASTAIGNE, membre de la CT.-** Je suis d'accord avec Etienne, sinon. Evidemment, ce qui est important, c'est qu'il y a plus de RC dans le bras IVOSIDENIB et plus de survie. C'est ça l'important pour les patients. C'est vrai que ce médicament est utile. Pour la comparaison au vénétoclax, etc., c'est une niche, les patients IDH1. Ma seule question, c'est : y a-t-il déjà des essais, puisque c'est ça que finalement il faudrait peut-être faire, c'est additionner VIDAZA d'une façon pas trop toxique à IVOSIDENIB plus vénétoclax. Cela existe-t-il déjà prévu ?

**M. COCHAT, Président.-** Je ne sais pas si on peut répondre.

**M<sup>me</sup> CASTAIGNE, membre de la CT.-** C'est une question pour Étienne. Parce que dans le dossier ce n'est pas marqué.

**M. LENGLINE, Vice-Président.-** Je ne pense pas que ce soit le plan industriel, mais il y a des essais académiques qui probablement soit sont commencés, soit vont commencer avec plus de combinaisons

**M. COCHAT, Président.-** Sur le dossier, il y a plusieurs sujets. Pour le problème soulevé par Michel et que je partage complètement sur le bénéfice-risque, j'aimerais bien, Alexandre, qu'on demande au service juridique à l'avenir, si vraiment on doit voir ces dossiers quand on n'a pas le B/R. Parce que je suis désolé, mais le B/R, c'est est un des cinq éléments de l'accès précoce et ça nous met dans une situation qui est un peu difficile, surtout dans le cadre de ce médicament.

**Une intervenante.-** Pierre, excusez-moi, j'ai demandé en interne, j'ai envoyé un message.

**M. COCHAT, Président.-** OK, très bien. Tu nous diras. Mais à l'avenir, il faut qu'on ait vraiment une position claire là-dessus. Par ailleurs, c'est vrai que pour un accès précoce, c'est tout de même pas mal d'avoir une étude de phase III randomisée, ce n'est pas tous les jours, avec tout de même une efficacité que vous avez l'air de tous reconnaître.

J'ai bien entendu tous les problèmes de méthodologie soulevés par Sylvie : datation, censure, amendement. On est dans une niche extrêmement étroite : ces patients avec mutation IDH1 et un risque infectieux majeur, ou un risque de neutropénie fébrile, où il n'y a pas d'option thérapeutique, ou pas qui aie été validée. Il est probable que azacitidine vénétoclax soit plus difficile à manipuler que celui-ci.

Pour toutes ces raisons, nous étions plutôt favorables à l'accès précoce. Je propose qu'on le vote et qu'on revienne dessus si le vote était négatif.

**M<sup>me</sup> DESBIOLLES, pour la HAS.-** Pour ou contre l'accès précoce.

*(Il est procédé au vote par appel nominatif.)*

*Pour : 21*

*Contre : 1*

*Abstention : 0*

**M<sup>me</sup> DESBIOLLES, pour la HAS.**- Pour vous étiez 22 votants. Il y a eu 21 voix pour l'accès précoce et 1 voix contre.

**M. COCHAT, Président.**- OK, très bien. Oui, mais sous réserve effectivement du B/R de l'ANSM

**Un chef de projet pour la HAS.**- Tout à fait, et on le reverra la semaine prochaine pour l'adoption avec le B/R de l'ANSM.

**M. COCHAT, Président.**- Absolument. On va faire la pause. J'ai deux petites choses à vous dire. On peut couper l'enregistrement.