



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 5 juillet 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 pré-AMM première demande : COLUMVI (CT AP-230) ROCHE SAS

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- Vous êtes là à nouveau. Rebonjour. Contrairement à l'optimisme de notre Président, nous avons passé un peu de temps dans notre délibération sur le précédent. On passe à COLUMVI.

M^{me} LUZIO.- Sur ce dossier, il n'y a pas de déport et il n'a pas été identifié de liens susceptibles de placer le Docteur Vignon en situation de conflit d'intérêts.

Un chef de projet pour la HAS.- Bonjour à tous. Vous examinez la spécialité COLUMVI, le glofitamab, en solution pour perfusion intraveineuse dans le cadre de son accès précoce post-AMM. L'indication revendiquée au titre de la P2 est plus restreinte que celle de son AMM, en monothérapie pour le traitement du patient adulte atteint d'un lymphome diffus à grandes cellules B réfractaires ou en rechute après au moins deux lignes de traitement systémique, inéligible ou en échec aux médicaments à base de cellules CAR-T. La spécialité a obtenu un avis favorable du CHMP le 26 avril 2023. De plus, concernant son AMM, nous l'attendons de façon imminente. La spécialité COLUMVI fait l'objet depuis le 22 août 2022 d'un accès compassionnel. À ce jour, 45 patients ont bénéficié de cet accès dérogatoire et 38 patients ont été réellement traités.

Concernant les critères d'éligibilité, le laboratoire revendique l'ensemble des critères d'accès précoce dans le cadre de son indication restreinte.

Concernant les données cliniques, le laboratoire a fourni les données de l'analyse principale et l'analyse de suivi de l'étude clinique de phase I-II NP30179, étude mono-bras réalisée chez les patients atteints d'un lymphome non hodgkinien à cellules B, récidivants ou réfractaires. L'effectif total de l'échantillon est de 503 patients. Seuls 108 patients sont considérés comme la population d'intérêts dans le cadre de cette évaluation.

La population d'intérêts est la cohorte D3 qui a été la population étudiée lors de l'analyse d'efficacité principale. Il est à noter que le poids de la cohorte d'efficacité a été modifié avec les différents amendements, après le début de l'étude et surtout après la date du premier cut-off. Enfin, la population de tolérance correspond à l'échantillon évalué lors de l'analyse de suivi comprenant les groupes D2S2, D3 et D5.

En ce qui concerne les résultats, le critère de jugement primaire, qui était le taux de réponse complète, évalué par un comité de revue indépendant est estimé à 35,2 % dans la cohorte d'efficacité principale. De plus, l'analyse en sous-groupe a été réalisée dans une population en échec de traitement par CAR-T représentant 34 % de l'échantillon de l'analyse de suivi. Le taux de réponse complète était estimé à 37 %.

Concernant les critères de jugement secondaire, ils sont ici à titre exploratoire au regard de l'absence de la gestion de l'inflation du risque alpha. Pour information, on retrouve, dans la réponse globale, la PFS, l'OS, la durée de réponse, le délai avant la première réponse complète, ainsi que la qualité de vie.

Concernant la tolérance, 97,8 % des patients ont fait l'objet d'un événement indésirable, dont

un syndrome de relargage cytokinique pour 66,9 % des patients. On retrouve, chez un peu moins de la moitié de l'échantillon, un effet indésirable grave, dont 22 % de SRC. Enfin, il y a eu 52 diagnostics et 102 décès au cours de l'étude, dont trois quarts sont dus à la progression de la maladie.

En complément, le laboratoire a transmis les données de comparaison en direct. Néanmoins, au regard de l'ensemble des limites méthodologiques, aucune conclusion formelle ne peut être tirée de cette étude de comparaison indirecte.

Concernant le plan de développement, le laboratoire possède une étude clinique de phase III appelée STARGLO analysant l'association COLUMVI avec le protocole R-GemOX, (gemcitabine, l'oxaliplatine et le rituximab), le tout dans une indication en deuxième ligne de traitement.

Concernant les quelques points de discussion sur ce dossier, on est dans une étude de phase I-II mono-bras sans comparateur avec un choix tardif de la cohorte, faisant l'objet d'une analyse principale non prédéfinie dans le protocole, l'absence de gestion du risque alpha. Il y a eu aussi un pré-traitement systématique par du gaz GAZYVARO, l'obinutuzumab, qui pourrait biaiser l'évaluation, l'effet propre et le profil de sécurité du glofitamab. C'est un profil de tolérance marqué par le syndrome de relargage cytokinique.

Comme dit précédemment, les comparaisons indirectes n'ont pas été retenues pour placer COLUMVI dans la stratégie thérapeutique. De façon similaire au dossier précédent, il y a toujours cette question relative à MINJUVI avec son indication en troisième ligne et plus seulement chez les patients non-éligibles à KYMRIA et YESCARTA.

Enfin, le plan de développement est questionnable au regard de sa place dans la stratégie thérapeutique, ici en deuxième ligne de traitement, alors que l'indication actuellement revendiquée est en troisième ligne. C'est en association avec le protocole R-GemOX, alors que c'est en monothérapie dans l'AMM.

Sur ce dossier, nos experts sont le Docteur Marguerite Vignon et le Docteur Lengliné. Je laisse la parole au Docteur Vignon.

M^{me} le Dr VIGNON.- Bonjour. Je vais présenter rapidement les résultats de l'étude glofitamab. Le design de l'étude est hyper compliqué parce qu'il y a beaucoup de bras avec des bras d'expansion de doses, des bras dans différentes sous-populations. Comme cela a été dit, la population a été définie *a priori*. Dans l'essai, il y a même des bras en association avec le GA101 qui n'est pas présenté dans les résultats à l'appui du laboratoire. On n'est pas dans une un essai de très haute envergure dont on n'étudie qu'une partie.

La population d'intérêt, ce sont 156 patients atteints d'un lymphome B diffus à grandes cellules, avec d'abord une dose fixe d'obinutuzumab, suivi du glofitamab. Le glofitamab est donné par voie IV. Par contre, il est donné à une durée fixe de 12 cycles au total. Le traitement est ensuite arrêté, ce qui le rend assez intéressant par rapport à l'epcoritamab. Ils considèrent que les patients qui n'ont pas rechuté après 12 cycles sont guéris.

Sur les patients, 154 patients étaient sous traitement. L'end-point était la réponse complète qui est un end-point plus recevable et plus fort que la réponse globale avec des résultats

superposables parce qu'on a 39 % versus 38 % avec l'epcoritamab. On a vraiment l'impression de confirmer la réponse. Un tiers des patients, quand on regarde la population d'études, des patients qui étaient très lourdement prétraités, des patients réfractaires et des patients qui avaient reçu des CAR-T cells.

La survie sans progression a un an était de 37 %, une survie qui n'est pas espérée chez ces patients. Les effets secondaires étaient liés, comme attendus, aux CRS et aux ICANS. Une proportion de patients ont dû passer par la réanimation (inaudible son 17, 00'07'39), mais il n'y a pas eu de décès liés à l'ICANS ou au CRS. Les décès considérés comme liés au traitement étaient essentiellement des décès infectieux.

Le délai des réponses, nous avons l'information dans cette étude, est rapide, 42 jours, un mois et demi pour la réponse complète. Ce sont des patients, quand ils sont rapidement progressifs, dont peut espérer une réponse rapide, ce qui est toujours intéressant dans les maladies à fort potentiel prolifératif.

Je n'ai pas beaucoup de choses à rajouter parce que beaucoup de choses ont déjà été discutées. Je ne sais pas si vous avez des questions.

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- Merci. Étienne.

M. le D^r LENGLINÉ, Vice-Président.- Je vais aller assez vite. Je ne reprends pas la stratégie thérapeutique. L'étude clinique a été développée par Marguerite.

Je voulais mentionner le fait que tous les patients de la cohorte avaient reçu une injection la semaine précédant la première injection de glofitamab, de GA101. Il y a quand même un traitement en plus et qui n'a pas d'AMM dans le traitement des lymphomes B diffus à grandes cellules. Sinon, le fait d'avoir pris comme critère de jugement la réponse complète, c'est plus acceptable que le taux de réponse global.

Sur la tolérance, on a des syndromes de relargage des cytokines et des toxicités neurologiques qui ont l'air d'être gérables, en tout cas qui n'ont pas conduit aux décès des patients, ni à des défaillances d'organes sévères.

Sur le plan de développement, on a également une étude de phase III randomisée multicentrique où les patients sont randomisés en rechute entre glofitamab associé GemOX versus R-GemOX. Il se positionne comme l'anti-CD20 en situation de rechute après une ligne, dans une ligne également antérieure à la population revendiquée.

Sur les différents critères de l'AP :

- Sur la maladie rare grave et invalidante, c'est oui.
- Sur l'existence de traitement approprié, les deux questions sont les mêmes que le dossier précédent, avec notamment le fait que les deux puissent être des traitements éventuellement appropriés l'un versus l'autre.
- Sur la présomption d'innovation, cela reste des données fragiles de phase avec un

critère qui n'est pas cliniquement pertinent puisque ce sont des données de réponse avec un suivi court et seule une partie des patients avait reçu préalablement un CAR-T cell. Il est difficile de dire qu'il n'y a pas de présomption.

- Le développement est approprié parce qu'il y a déjà une étude pivot randomisée versus un comparateur pertinent avec un critère de survie globale acceptable débuté en février 2021, avec une première analyse prévue en 2025.

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- Merci Étienne. Y a-t-il des questions ? Ce dossier me rappelle quelque chose.

S'il n'y a pas de question, Madame Vignon, je pense que la discussion va être entre nous pour savoir comment nous traitons ce médicament. Merci beaucoup, au revoir.

M. le D^r LENGLINÉ, Vice-Président.- C'est un dossier proche du dossier précédent. On peut envisager d'adopter le même libellé et les mêmes conclusions. Réglementairement, ils ne sont pas au même stade puisque celui-là est vu post-AMM ou quasi post-AMM. Il y a le problème, avec ce médicament, de la bithérapie avec GAZYVARO. Je ne sais pas si l'AMM va inclure cette injection de GAZYVARO. Je pense que oui. Ce n'est pas un traitement habituel dans cette indication-là, même si ce n'est qu'une injection. Il n'y a pas d'autres différences. Le premier est fait sous cutané, le deuxième est intraveineux. Les effets secondaires ont l'air d'être assez similaires. Les résultats d'efficacité sur les critères extrêmement peu robustes ont l'air d'être à peu près comparables. Je n'ai aucun élément pour prendre l'un et pas l'autre, en tout cas pour les évaluer de façon différente.

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- Hugues Blondon.

M. le D^r BLONDON, membre de la CT.- Je pose le problème de la co-administration de GAZYVARO. Est-ce que le GAZYVARO a l'AMM dans cette indication-là ?

M. le D^r LENGLINÉ, Vice-Président.- Je ne crois pas.

M. le D^r BLONDON, membre de la CT.- Comme tu le dis, je ne vois pas comment on ne peut pas le recommander. Si c'est hors indication revendiquée par le laboratoire, est-ce que l'on est en droit de le faire ?

M. le D^r LENGLINÉ, Vice-Président.- L'AMM va être donnée pour la combinaison. J'imagine que l'injection de GAZYVARO sera incluse dans l'AMM.

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- J'ai demandé à Sophie.

M^{me} KELLEY, pour la HAS.- Sous le contrôle de la chef de projet, ce sera sur la première cure. Il y aura J1, cycle un. Ce sera précisé dans le RCP, mais pas dans le libellé de l'indication, dans la rubrique posologie.

M. le D^r BLONDON, membre de la CT.- C'est très inhabituel. Je suis très surpris qu'on le mette dans le RCP. Ce n'est pas dans l'indication.

M^{me} KELLEY, pour la HAS.- C'est vrai que cela a soulevé des questions, mais c'est l'EMA qui a géré cette chose-là. Cela leur a soulevé des questions d'une AMM qui n'était pas attribuée pour GAZYVARO là-dedans. Pour le moment, on n'a pas encore le RCP officiel, c'est spécifié dans la partie schéma d'administration posologie, mais ce n'est pas une AMM en association avec le produit. C'est donné à J1 du cycle un seulement en prétraitement.

M. le D^r BLONDON, membre de la CT.- Cela fait partie du traitement. Cela fait beaucoup d'inconnues, beaucoup de choses qui sortent du cadre habituel.

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- S'ils le mettent dans la combinaison, cela évidemment fait partie de l'AMM à ce moment-là. C'est l'association de ce traitement, on peut en penser ce qu'on veut, plus le médicament. L'ensemble aura l'AMM. L'AMM est comme cela, point. Le GAZYVARO huit jours avant, on fait une perfusion d'un produit qui n'a pas l'AMM par lui-même pour cette indication.

M. le D^r BLONDON, membre de la CT.- Pour moi, c'est un problème.

M. le D^r LENGLINÉ, Vice-Président.- C'est une prémédication.

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- C'est le schéma thérapeutique qui est accepté.

M. le P^r NIAUDET, Président.- Dans l'AMM, cela n'est pas indiqué.

M^{me} KELLEY, pour la HAS.- Non, dans l'indication, le libellé d'AMM stricto sensu, ce n'est pas indiqué en association avec l'obinutuzumab. C'est seulement dans la rubrique posologie du RCP. C'est un point qui a été effectivement, pour répondre à Clara, soulevé par le CHMP, cela les déranger là-dessus. Après, ils l'ont quand même accepté, au moins dans la rubrique posologie en prétraitement.

M. le P^r NIAUDET, Président.- Cela ne veut pas dire que cela nous oblige à l'accepter.

M^{me} KELLEY, pour la HAS.- Non, bien d'accord, mais c'est un point qui a été soulevé. C'est l'EMA qui a évalué.

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- On l'adoptera de toute façon la semaine prochaine et on aura le RCP définitif la semaine prochaine. Nous aurons le RCP aujourd'hui précisant effectivement que le GAZYVARO est utilisé dans le contexte et que c'est l'ensemble de la combinaison qui est l'AMM. Après, on le valide en accès précoce. La solution que propose Étienne, c'est de le prendre exactement... Je vois que Bachir va dire non.

M. DAHMANI.- C'était juste pour vous signifier que le GAZYVARO, dans ce contexte, n'a pas été associé pour un effet thérapeutique. C'est une prémédication dans le sens d'éviter le syndrome de relargage, donc ce n'est pas un effet thérapeutique. C'est pour cela qu'il n'est pas dans le libellé d'AMM. Comme pour d'autres médicaments où on préconise de mettre un antihistaminique, un corticoïde, ils ne sont pas cités dans le libellé d'AIM, mais dans la partie posologie.

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- Bachir, à ce moment-là, est-ce que dans cette étude, il y a une diminution du nombre d'effets indésirables du syndrome de relargage ou pas ?

M. le D^r LENGLINÉ, Vice-Président.- On n'en sait rien parce qu'ils ont tous été pré-exposés.

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- En comparaison par rapport aux autres, en pourcentage par rapport aux autres, ils ont des effets assez proches.

M. le D^r LENGLINÉ, Vice-Président.- Surtout qu'un anticorps anti-CD20 n'est pas une stratégie habituelle de la prévention ou du traitement des syndromes de relargage des cytokines.

M. le P^r NIAUDET, Vice-Président.- On ne peut pas parler de prémédication, là.

M^{me} le P^r CASTAIGNE, membre de la CT.- Il y a 67 % de relargage. C'est bizarre. Ils justifient l'utilisation de cette dose de GAZYVARO sept jours avant le début du traitement en disant que c'est pour diminuer le nombre de lymphocyte B circulant et diminuer le relargage. Le relargage, cela paraît très bizarre, effectivement, comme argument, je suis d'accord. Sinon, on ne sait pas. À mon avis, ils vont le mettre comme prémédication.

Une intervenante.- C'est quoi le rationnel physiopathologique.

M^{me} le P^r CASTAIGNE, membre de la CT.- Sur ce dossier, on n'a pas beaucoup d'explications, mais peut-être qu'il faudrait dire ce qu'a écrit l'EMA là-dessus, parce qu'il y a dû y avoir des questions de l'EMA, des réponses du laboratoire, etc. Ce qui est sûr, c'est que cela se rajoute. C'est original. Quoi qu'il en soit, ce sont les mêmes résultats à peu près que l'autre médicament.

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- On vote parce qu'en plus, il a l'AMM. On sera amené à le revoir. On pourra rediscuter le sujet quand on va le voir en droit commun. Je vous propose de prendre exactement la même formulation que l'autre.

Une chef de projet pour la HAS.- On ne l'a peut-être pas remis dans la slide. On va la remettre.

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- Inéligibles à l'ensemble des traitements disponibles. On vote.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} LUZIO.- Vous étiez 19 votants, 17 voix pour l'autorisation d'accès précoce avec le libellé proposé et deux abstentions.

M^{me} KELLEY, pour la HAS.- Comme l'a dit Michel, on l'adoptera la fois prochaine.