



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 6 septembre 2023

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. TIBSOVO - Examen – Inscription

M. le Pr COCHAT, Président.- Nous allons passer à TIBSOVO, à nouveau avec Étienne.

Mme LUZIO, pour la HAS.- Sur ce dossier, il n'y a pas de déport.

Un chef de projet, pour la HAS.- Rebonjour à tous. Vous examinez ce jour la demande d'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités et en ville de la spécialité TIBSOVO, qui est l'ivosidenib 250 milligrammes, comprimé pelliculé, en association avec l'azacitidine dans le traitement des patients adultes atteints de leucémie aiguë myéloïde nouvellement diagnostiquée avec une mutation IDH1 R132, non éligibles à une chimiothérapie d'induction standard.

Pour rappel, depuis le 27 avril dernier, TIBSOVO fait l'objet d'un accès précoce dans une indication plus restreinte que celle de l'AMM, à savoir dans le traitement en association à l'azacitidine, mais uniquement chez les patients non éligibles aux alternatives disponibles.

Cette demande de remboursement repose principalement sur une étude de phase 3 qui est l'étude AGILE, une étude randomisée en double aveugle ayant comparé l'ivosidenib + l'azacitidine versus le placebo + l'azacitidine sur une durée de 52 semaines, et réalisée sur 146 patients atteints de LAM avec mutation IDH1 positive, précédemment non traités et éligibles au traitement d'induction non intensif.

L'objectif de cette étude était de comparer la survie sans événement entre l'ivosidenib + l'azacitidine versus l'azacitidine seule. Les résultats de cette étude vous seront présentés par notre expert clinicien.

Pour cette demande d'inscription, le laboratoire revendique un SMR important dans l'indication de l'AMM et une ASMR III dans la stratégie thérapeutique à l'exclusion de VENCLYXTO (venetoclax) des patients atteints d'une leucémie aiguë myéloïde nouvellement diagnostiquée avec mutation IDH1 et non éligibles à une chimiothérapie d'induction standard.

Le laboratoire revendique également un ISP. Pour ce dossier, il n'y a pas eu de contribution d'association de patients. Je cède de nouveau la parole à Étienne Lengliné, que nous remercions pour l'expertise clinique apportée sur ce dossier.

M. le Dr LENGLINE, Vice-Président.- Merci. Je vous ai envoyé un rapport que je vais résumer. Nous aurons fait un panorama de l'hématologie avec la commission d'aujourd'hui. Il s'agit de la leucémie aiguë myéloïde, qui est une hémopathie plus rare que les lymphomes B diffus à grandes cellules, qui est observée chez des patients plutôt âgés. La médiane d'âge est autour de 60-65 ans. Elle met assez rapidement le pronostic vital en jeu, puisqu'elle s'accompagne généralement d'une insuffisance médullaire et que la moelle osseuse est un organe vital.

On retrouve, pour entre 10 % et 15 % des patients, une mutation au sein des cellules tumorales d'un gène qui s'appelle IDH1, qui code pour l'isocitrate déshydrogénase. C'est un peu plus fréquent chez le patient plus âgé et souvent chez des patients qui ont des caractéristiques génétiques par ailleurs plutôt intermédiaires.

Le pronostic des LAM n'est pas très bon. Il dépend essentiellement de l'âge et des caractéristiques génétiques. Néanmoins, l'influence pronostique et prédictive de réponse des traitements qui étaient à notre disposition auparavant ne permet pas de dire que IDH1 est un facteur associé au pronostic de la maladie.

La stratégie thérapeutique est d'évaluer la possibilité d'administrer au patient une chimiothérapie intensive, ce qui nécessite entre 3 et 4 semaines d'hospitalisation dans un secteur de soins intensifs d'hématologie, ce qui fait que les patients entre 60 et 70 ans sont jugés comme non éligibles parce qu'on prend des risques de toxicité du traitement qui sont trop importants eu égard au bénéfice éventuel attendu des traitements.

En cas de non-éligibilité à une chimiothérapie intensive, les options thérapeutiques dont nous disposons sont soit de faire des soins de support exclusifs, c'est-à-dire juste des transfusions et des antibiotiques, ce qui peut se justifier chez les patients les plus âgés ou les plus altérés, soit, jusqu'à récemment, de faire des chimiothérapies non intensives surtout basées sur des agents dits hypométhylants, dont le chef de file est l'azacitidine, qui a montré que par rapport à des soins de support exclusifs, il permettait d'améliorer la survie médiane des patients, bien qu'elle soit toujours suivie d'une aggravation de la maladie. Je vous ai remis dans le rapport les données qui étaient à l'origine de cette préconisation.

Plus récemment, nous avons vu une étude qui a été menée entre février 2017 et mai 2019, qui a évalué la combinaison venetoclax + azacitidine versus le comparateur standard historique consensuel qui est l'azacitidine seule. Cette étude a été publiée en 2020, elle a été vue en commission de transparence en juin 2021, et le VENCLYXTO a été inscrit au JO en juillet 2023.

Dans cette étude, c'était des patients qui avaient exactement les mêmes caractéristiques que l'étude que nous allons voir aujourd'hui, sauf que c'était des patients qui avaient des LAM tout-venant, pas uniquement des patients qui avaient une mutation IDH1. Je crois que dans cette étude, il y avait quand même une trentaine de patients qui avaient une mutation IDH1, et il y avait une analyse exploratoire des sous-groupes de ces 34 patients avec une mutation IDH1 qui montrait un bénéfice globalement équivalent. Il n'y avait pas eu de test d'interaction, c'était très exploratoire.

Cette combinaison est devenue le standard de traitement en août 2020 pour les patients en première ligne atteints d'une LAM en cas de non-éligibilité à une chimiothérapie.

On avait noté que cette combinaison était quand même responsable d'une myélotoxicité plus importante, avec deux fois plus de neutropénies fébriles, trois fois plus d'infections, ce qui fait que la non-éligibilité à une chimiothérapie intensive doit être revue à l'aune de cette toxicité.

Là, nous évaluons le dossier de TIBSOVO, qui est basé essentiellement sur une étude qui s'appelle AGILE, qui a été faite en même temps que l'étude VIALE-A de venetoclax, entre mars 2018 et mai 2021, en double insu, randomisée et contrôlée contre placebo + azacitidine, versus TIBSOVO + azacitidine. Le bras standard était le bras de référence au moment où l'étude a été menée, en même temps que l'étude venetoclax.

Le critère de jugement principal a été modifié par un amendement en mars 2020, la survie sans événement, avec une définition qui est tout à fait inhabituelle et dont je ne vais pas beaucoup parler, puisque de toute façon il y a des critères de jugement secondaires avec prise en compte de la hiérarchie des tests qui portaient sur des critères tout à fait cliniquement pertinents, à savoir la rémission complète, qui est un critère pertinent dans les leucémies aiguës, puisque la reconstitution d'une hématopoïèse est associée à l'obtention d'une rémission clinique, et surtout, la durée de survie globale.

72 patients ont été inclus dans le bras ivosidenib + azacitidine et 74 dans le bras placebo + azacitidine. La population des patients inclus correspond globalement à celle qui est vue en pratique courante, avec une médiane d'âge de 76 ans, un score OMS à 2 pour un tiers de l'effectif, les autres ayant 0 ou 1. 75 % avaient des LAM de novo. Un quart des patients avaient un caryotype défavorable. Globalement, c'est ce que l'on voit habituellement.

J'ai parlé du comparateur, en tout cas il était loyal de comparer versus azacitidine seule au moment où l'étude a été menée. Sur les critères d'efficacité, la rémission complète était obtenue chez 47 % des patients du groupe expérimental et 15 % des patients du groupe placebo. C'est statistiquement significatif.

Concernant la survie globale, dans l'analyse qui est présentée avec un cut-off en mars 2021, ce qui correspondait à un suivi médian de 15 mois, on observe une amélioration significative de la survie globale qui était démontrée, avec une survie médiane de 24 mois dans le groupe ivosidenib + azacitidine et de 7,9 mois dans le groupe azacitidine + placebo. Tout cela était significatif.

Concernant la tolérance, la durée médiane de traitement était deux fois plus importante dans le groupe expérimental, avec des événements indésirables graves qui étaient moins fréquents dans le groupe expérimental que dans le groupe placebo, notamment en matière de risques infectieux. Il y avait moins d'infections dans le groupe expérimental, ce qui est plutôt assez rassurant, et c'est ce qu'on voit en effet en pratique. On a quasiment deux fois moins d'événements indésirables ayant entraîné le décès et moins de neutropénies fébriles.

En conclusion, ce médicament s'adresse à un groupe assez minoritaire d'une maladie rare. On s'attend à ce qu'il y ait environ 250 à 300 patients par an qui puissent justifier de ce traitement-là pour lequel on a un essai contrôlé randomisé versus un comparateur actif acceptable au moment de l'essai. La publication des résultats de l'essai concurrent, VIALE-A, une autre étude dans un groupe plus large, a montré un bénéfice qui était également tout à fait pertinent et important en survie globale, pour lequel nous avons donné un SMR important et une ASMR III.

On peut noter quand même un meilleur profil de tolérance de l'ivosidenib pour ces patients-là, ce qui fait que probablement, ce traitement sera privilégié à un traitement par azacitidine et venetoclax chez les patients porteurs d'une mutation IDH1 si le produit était disponible. Le bénéfice en survie globale et en taux de rémission complète est cliniquement pertinent et avec une quantité d'effet relativement importante.

Moi, j'étais pour faire une proposition avec un SMR important et une ASMR III versus le comparateur de l'essai, qui est l'azacitidine seule, sans exclure bien sûr VENCLYXTO, puisque

nous n'avons pas de données de ce médicament versus la stratégie azacitidine + VENCLYXTO. Je vous remercie.

M. le Pr COCHAT, Président.- Merci, Étienne. Y a-t-il des questions ou des commentaires ? Michel ?

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Étienne, est-ce que dans cette population particulière, aujourd'hui, le traitement comparateur pertinent est l'association de VENCLYXTO avec l'azacitidine ?

J'ai une deuxième question. Quand on est dans ces situations où on a des études avec un comparateur où le médicament montre une supériorité importante, est-ce que si on est dans la situation où entre-temps le comparateur a changé, on ne doit pas quand même le prendre en considération, puisque ce qui nous importe, c'est ce qu'il se passe aujourd'hui ? Je sais que c'est compliqué, mais c'est vis-à-vis du patient. C'est une question que je soulève, mais je n'ai pas la réponse.

M. le Dr LENGLINE, Vice-Président.- Je n'ai pas la réponse non plus. Les deux études ont été menées en même temps, pas chez les mêmes patients puisque venetoclax a été proposé à des LAM tout-venant, quel que soit le profil génétique des leucémies. Ce médicament s'adresse aux 10 % des patients qui ont une mutation IDH1, mais du fait des études qui ont été menées parallèlement, nous n'avons pas de comparaison ivosidenib versus venetoclax en association à l'azacitidine. En effet, aujourd'hui, c'est une perte de chance pour les patients de leur proposer un traitement basé sur l'azacitidine seule. C'est évident.

Après, je pense qu'il y aurait possiblement des comparaisons indirectes faisables, puisque la population d'inclusion dans les deux essais est relativement similaire, si on exclut le fait que la mutation IDH1 soit un facteur pronostique. D'ailleurs, les pronostics des bras placebo + azacitidine dans les deux études sont globalement les mêmes dans les deux études.

Mon avis est toujours le même. On discute assez fréquemment de développements concomitants. Quand on a des données d'une étude clinique, sur le plan scientifique, le plus logique est de donner une ASMR versus le bras comparateur de l'étude. Si on commence à donner des ASMR versus une stratégie qui aurait VENCLYXTO, aujourd'hui, nous n'avons pas de données pour dire si c'est mieux, moins bien ou pareil que VENCLYXTO. Je pense qu'on a plus de risque de se tromper en donnant une ASMR dans une stratégie qui a évolué et qui inclut VENCLYXTO, alors que nous avons des données robustes pour considérer qu'il y a une vraie amélioration par rapport au bras comparateur de l'étude qui était l'azacitidine seule.

C'est vrai que c'est mon avis quand il y a des données qui ne sont pas contre placebo, qui sont contre un comparateur actif, et qu'on accepte ce comparateur parce qu'à l'époque où l'étude a été menée c'était un comparateur loyal ou en tout cas ce qui était fait habituellement pour cette maladie au même stade, mais je n'ai pas la réponse et personne n'a la réponse à ta question.

M. le Pr COCHAT, Président.- En tout cas, je suis d'accord pour l'évaluation de l'ASMR. Serge ?

M. le Dr KOUZAN, membre de la CT.- Étienne, abstraction faite de toute mention en ligne avec ce que tu viens de dire, aurais-tu des éléments de choix différentiel dans les deux options chez les patients mutés IDH1 ?

M. le Dr LENGLINE, Vice-Président.- Oui, c'est ce que j'ai dit à la fin. Les éléments, mais qui sont moins robustes que quand c'est une comparaison directe, c'est que dans l'essai d'azacitidine versus azacitidine + venetoclax, il y avait plus de toxicités notamment médullaires et d'infections dans le bras expérimental. Dans l'essai ivosidenib + azacitidine versus azacitidine + placebo, qui est l'étude actuelle, il y a plutôt moins d'événements infectieux.

C'est ce qu'on voit en pratique. Il y a moins de toxicité sur la moelle de ce traitement, ce qui fait que quelqu'un qui fait partie de ce groupe avec mutation IDH1, on aura plutôt tendance à lui proposer ce traitement, mais sans qu'il y ait de comparaison.

M. le Pr COCHAT, Président.- Ok. Je propose que nous passions au vote sur le SMR, l'ASMR et l'ISP, puisqu'il y a une demande d'ISP. A priori, il n'y a pas de place pour l'ISP, à mon avis. Dans la lignée de ce que vient de dire Étienne, nous proposons un SMR important et une ASMR III par rapport au comparateur de l'étude.

M. le Dr LENGLINE, Vice-Président.- Sur l'ISP, c'est un besoin partiellement couvert avec une prévalence faible, donc cela veut dire qu'il faut un impact supplémentaire sur la morbidité, et on peut dire qu'on l'a, mais il faut une amélioration importante dans le parcours de santé ou de vie, ce qui est possible mais qui n'est en tout cas pas prouvé. C'est donc plutôt non.

M. le Pr COCHAT, Président.- C'est plutôt non. Allons-y.

(Il est procédé au vote par appel nominal.)

Mme LUZIO, pour la HAS.- Vous étiez 22 votants. Vous avez voté à l'unanimité pour l'absence d'ISP, un SMR important et une ASMR de niveau III.

M. le Pr COCHAT, Président.- Très bien, merci. Nous l'adoptons sur table ? Non ? D'accord.

Nous allons modifier un peu le programme parce que nous nous retrouvons avec un peu d'avance, et je vous en remercie.