



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 22 novembre 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. LUNSUMIO - Audition – Inscription (CT)

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Je pense que les membres du laboratoire sont arrivés. Nous les faisons entrer.

(Monsieur le Professeur Franck Morschhauser, Monsieur Frédéric Chassagnol, Madame Karolina Roussou et Madame Margaux Vittori rejoignent la séance.)

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Bonjour, Mesdames et Messieurs du laboratoire ROCHE. Nous allons vous écouter pour l'audition de votre produit, LUNSUMIO. Je vous souhaite la bienvenue. Nous allons analyser le dossier LUNSUMIO, puisque vous avez demandé une audition concernant ce produit à la suite de notre évaluation. Je vous rappelle quelles sont les modalités de cette audition. Dans un premier temps, notre chef de projet va présenter le dossier, puis vous aurez quinze minutes pour présenter vos arguments. Nous les discuterons au plus long une quinzaine de minutes supplémentaires. Ensuite, nous vous demanderons de nous quitter pour que nous puissions définitivement délibérer. Je vais donner la parole au chef de projet.

Un chef de projet, pour la HAS.- Bonjour à tous. Nous recevons le laboratoire ROCHE pour l'audition relative à l'inscription au titre du droit commun de la spécialité LUNSUMIO sur la liste des spécialités agréées à l'hôpital dans l'indication de l'AMM, à savoir en monothérapie pour le traitement des patients adultes présentant un lymphome folliculaire en rechute ou réfractaire ayant reçu au moins deux traitements systémiques antérieurs.

Il est à noter que la spécialité dispose d'une AMM conditionnelle depuis le 3 juin 2022.

Concernant le dossier clinique relatif à cette demande d'inscription, il s'agissait d'une inscription reposant sur une analyse intermédiaire d'une étude de phase 1-2 non comparative ouverte dont l'objectif était la sécurité, l'efficacité et la pharmacocinétique du mosunétuzumab en monothérapie ou en association à l'atézolizumab chez les patients adultes atteints d'hémopathie maligne récidivante ou réfractaire.

Pour rappel, seulement 90 patients étaient atteints de notre pathologie d'intérêt.

Le critère de jugement principal était le taux de réponse complète. Celui-ci était de 60 % après une durée médiane de suivi de 18,3 mois.

En ce qui concerne les critères de jugement secondaires, sans gestion du risque alpha, ils sont considérés comme exploratoires. Pour information, à la date de l'évaluation, la médiane de survie globale n'a pas été atteinte. Le profil de tolérance était marqué par 70 % d'effets indésirables de grade supérieur ou égal à 3 chez nos 90 patients d'intérêt. De plus, on retrouve environ 50 % d'effets indésirables graves, comprenant des syndromes de relargage cytokinique.

Enfin, il y avait aussi des comparaisons indirectes qui ont été rejetées au regard de nombreux biais méthodologiques.

L'indication d'intérêt était celle de l'AMM. Le laboratoire revendiquait un SMR important dans cette indication et une ASMR V au même titre que les CAR-T, KYMRIAH et YESCARTA, et ne revendiquait pas d'ISP. Les discussions principales sur ce dossier concernaient l'étude de phase 1-2, à savoir :

- l'impossibilité de tirer des conclusions formelles sur la quantité d'effet du traitement au regard du design non comparatif ;
- le critère de jugement principal considéré comme peu adapté ;
- la petite taille de la population étudiée ;
- la durée médiane de suivi limitée.

Il y avait d'autres discussions mises en avant, mais celles-ci étaient les principales.

La CT a voté le 4 octobre un SMR insuffisant suite à un rapport efficacité/effets indésirables mal établi, en raison du niveau de preuve insuffisant, de l'absence de comparaison robuste par rapport à la prise en charge actuelle, d'un profil de tolérance marqué par des effets indésirables de grade supérieur ou égal à 3 chez 70 % des patients, et des effets indésirables graves chez quasiment la moitié des patients traités.

Voilà ce qu'il en est pour ce dossier. Nous laissons le laboratoire revenir sur ces éléments.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Vous avez quinze minutes précises pour la présentation.

M. CHASSAGNOL.- Merci, Monsieur. Bonjour, Mesdames-Messieurs. Je vous remercie de nous recevoir aujourd'hui. Je suis Frédéric Chassagnol, Directeur général délégué de ROCHE. Pour nous, l'hématologie est un domaine fondamental dans lequel nous sommes historiquement très investis. C'est pourquoi il nous a semblé important de pouvoir échanger avec vous au sujet de ce dossier, LUNSUMIO, dont le projet d'avis nous a questionnés.

Pour cette audition, je suis accompagné du Professeur Franck Morschhauser, du service d'hématologie du CHU de Lille, qui est également Président du LYSA et du LYSARC, qui pourra donc nous faire part de son point de vue de clinicien. Je l'en remercie par avance. Sont également présentes à cette audition, côté ROCHE, Madame Karolina Roussou, Directrice de l'unité d'accès national, qui pourra détailler l'objet de l'audition et notre sollicitation, et Margaux Vittori, spécialiste accès national en oncohématologie, qui pourra également se joindre à nous pour répondre aux questions techniques que pourrait avoir la commission.

Mme ROUSSOU.- Bonjour à tous. Comme l'a rappelé le chef de projet, que nous remercions, le projet d'avis fait état, au regard des alternatives disponibles, d'un SMR insuffisant chez les patients en rechute ou réfractaires après deux lignes de traitement antérieures.

Nous avons bien pris connaissance des remarques de la commission. L'objectif d'aujourd'hui est de vous donner un nouvel éclairage sur les données cliniques et sur l'intérêt d'utiliser LUNSUMIO à ce stade avancé de la maladie.

Pour cela, ROCHE sollicite un SMR important et une ASMR V dans la prise en charge des patients atteints de lymphome folliculaire en troisième ligne de traitement et plus dans l'attente des résultats de l'étude de phase 3 randomisée CELESTIMO. Je donne la parole au Professeur Morschhauser.

M. le Pr MORSCHHAUSER.- Merci beaucoup de me donner l'occasion de faire part de mon expérience de clinicien impliqué dans le lymphome depuis plus de vingt ans, notamment dans le lymphome folliculaire. Vous savez que le lymphome folliculaire n'est toujours pas curable avec les traitements actuels, que les patients en situation de rechute sont relativement hétérogènes, mais on sait globalement qu'à partir de la troisième ligne, quand les traitements antérieurs ont été bien conduits, il y a un besoin médical important, puisque ces patients ont une survie sans progression d'environ 11 mois et d'environ 9,7 mois quand on est en quatrième ligne.

On sait qu'il y a d'autres critères de gravité, comme la progression dans les 24 mois du traitement initial ou alors les patients doubles réfractaires. Nous aurons l'occasion d'y revenir.

On sait que pour cette troisième ligne, les options thérapeutiques sont relativement limitées. Classiquement, il y a l'autogreffe ou l'allogreffe, mais ce sont des traitements, pour l'autogreffe, relativement toxiques et à titre personnel je n'en ai pas fait depuis au moins dix ans dans cette indication, notamment en raison des SMO et des cytopénies. L'allogreffe concerne vraiment 2 % des patients et là aussi, dans les dix dernières années, je n'en ai pas fait.

Il y a l'association lénalidomide-rituximab, mais dans les faits, pour moi, elle a maintenant glissé en deuxième ligne donc je ne l'utilise pas en troisième ligne. Il y a les inhibiteurs de PI3-kinase avec l'idélalisib, dont on connaît le profil de toxicité, et là aussi leur utilisation a considérablement chuté et est totalement anecdotique.

Deux autres composés sont importants. Dans les CAR-T, il y a l'axi-cel et le tisa-cel. On sait que le tisa-cel est maintenant disponible depuis 2023. L'axi-cel est toujours en accès précoce. Ce sont de très bons médicaments qui ont été développés de façon concomitante avec les anticorps bispécifiques, c'est une donnée qu'il faut bien avoir à l'esprit, mais même si leur accès n'est pas aussi difficile en France, ce n'est pas pour tous les patients et il y a les patients qui sont également en rechute après CAR-T cell et les patients un peu plus âgés. Nous aurons l'occasion d'y revenir. C'est aussi pour cela qu'il y a vraiment un besoin d'un traitement alternatif dans cette situation de troisième ligne et plus.

LUNSUMIO, donc le mosunétuzumab, est le premier anticorps bispécifique indiqué dans le lymphome folliculaire. C'est un traitement à durée fixe. Il y a une phase d'escalade de dose pendant le premier cycle, et ensuite il y a 7 injections supplémentaires au minimum pour juger de l'efficacité du traitement, et la majorité des patients vont s'arrêter après un traitement de 8 cycles qui permet la plupart du temps l'obtention d'une très bonne réponse ou d'une réponse complète.

C'est un traitement ambulatoire qui va nécessiter au plus 10 hospitalisations très brèves, notamment sur la journée, après la phase d'escalade de dose.

L'étude dont nous avons parlé était une étude de phase 1-2, une étude d'escalade de dose classique pour toute hémopathie lymphoïde B dans la première partie, et, de façon prédéterminée, l'expansion de différentes cohortes dans des sous-types histologiques, notamment le lymphome folliculaire. Il faut aussi bien préciser que les patients ne passaient pas d'une cohorte à l'autre. Les patients du lymphome folliculaire ont été spécifiquement recrutés pour la partie d'expansion à partir de mai 2019.

Ce sont des critères d'inclusion classiques pour cette population. C'est la même chose que ce qui avait été fait dans les CAR-T ou les PI3-kinase, avec un minimum de deux lignes de traitement antérieures dont une association par des anti-CD20 et un alkylant.

Le critère de jugement principal était le taux de réponse complète. On peut s'interroger, mais tous les autres produits qui ont été évalués dans cette indication partent en priorité sur le taux de réponse, parfois le taux de réponse complète, pour avoir une réponse précoce sur l'efficacité du traitement. Bien sûr, la survie sans progression et d'autres paramètres sont importants dans le lymphome folliculaire.

Voici quelles étaient les caractéristiques patients. Il faut retenir qu'il y avait, comme dans les autres études pour cette indication, une médiane de trois lignes de traitement antérieures, mais les patients pouvaient avoir reçu jusqu'à dix lignes. C'était des patients qui avaient été correctement traités selon nos standards européens, puisqu'à 84 % ils recevaient une immunoconjointurothérapie en première ligne et non pas une immunoconjointurothérapie simple comme aux États-Unis.

C'était des proportions de patients graves similaires aux autres études, puisque vous voyez que la proportion de POD24 est de 50 % et que la proportion de patients doubles réfractaires est, là aussi, d'un peu plus de 50 %. C'est donc très comparable avec ce qui est fait avec les autres molécules.

Le taux de réponse complète est bon, puisqu'il est de 60 % pour ces patients-là. Rappelez-vous que pour l'idélalisib on était aux alentours de 15 % et que pour le copanlisib, qui était la molécule de référence, on était là aussi aux alentours de 15 %.

Au cut-off qui vous a été proposé dans l'étude princeps, la survie sans progression était de 17 mois, mais nous avons un cut-off récent qui montre une médiane actualisée à 24 mois et une survie globale à 3 ans de 82 %.

Nous avons un bénéfice de cette molécule dans les différents sous-groupes, notamment les groupes à haut risque (la POD24, les doubles réfractaires), et vous voyez que de façon intéressante pour un clinicien, il y a un bénéfice aussi chez les sujets âgés de plus de 65 ans.

En termes de safety, que faut-il retenir ? Il y a 70 % d'EI de grade supérieur à 3, mais là encore, qu'est-ce qui est important au plan clinique ? C'est de voir que seulement 2 % de ces EI graves étaient liés au traitement et ont conduit à l'arrêt, et que 2 % de ces EI ont conduit au décès.

Ces événements indésirables étaient principalement le syndrome de relargage cytokinique, ce qui est attendu avec cette classe de médicaments qui sont des T-cell engagers. Si vous regardez les autres événements indésirables d'intérêt, on a 14 % d'infections dites sévères,

1 % de syndromes de lyse tumorale. De façon importante, la toxicité neurologique liée à ces T-cell engagers, qui est quelque chose qu'on regarde toujours pour les CAR-T, est nulle avec les bispécifiques.

Je donne juste quelques éléments de comparaison avec les CAR-T, parce que forcément, c'est ce qui vient à l'esprit quand on doit sélectionner les patients dans cette troisième indication, notamment pour le tisa-cel. Vous voyez que globalement, il y a un peu moins de syndromes de relargage cytokinique par rapport au tisa-cel et nettement moins par rapport à l'axi-cel. Il y a des incidences faibles de grades supérieurs à 3. Je vous l'ai dit, il n'y a pas d'ICANS, mais on voit que la toxicité neurologique au global est un peu inférieure à ce qui est rapportée avec les CAR-T. Il n'y a pas de cytopénies prolongées qui peuvent poser problème et il n'y a pas de neutropénies fébriles. Nous avons déjà mentionné les infections, qui sont aux alentours de 14 % sévèrement et que l'on peut retrouver un peu plus élevées avec l'axi-cel, mais dans une même proportion avec le tisa-cel.

Au vu de tout cela, et avec le regard de quelqu'un qui a traité plus de 200 patients par CAR-T et plus de 150 patients par des bisécifiques, il semble important, pour le mosunétuzumab, d'avoir une place en situation de troisième ligne parce que c'est un traitement relativement court, à durée fixe, dans le lymphome folliculaire. Le taux de réponse est satisfaisant par rapport aux autres lignes de traitement conventionnelles, que vous regardiez la chimiothérapie ou les PI3-kinase. C'est donc une alternative qui fait sens.

Le profil de safety est bon et permet d'envisager les cas où on ne voudrait pas forcément aller aux CAR-T cells parce qu'on juge que la gravité n'est pas la même ou pour les patients qui ont des comorbidités qui les empêcheraient d'accéder à cela, ou pour ne serait-ce que se substituer à tout autre traitement d'immunochimiothérapie, qui serait à mon avis une perte de chance. À titre personnel, je verrais comme relativement préoccupant de ne pas pouvoir accéder à un bispécifique dans le lymphome folliculaire avant 2026-2027, date de publication théorique des essais de phase 3 de confirmation dans cette indication.

Je vous remercie.

Mme ROUSSOU.- Merci beaucoup, Professeur. Pour conclure cette audition, nous avons entendu les remarques de la commission sur la difficulté à positionner LUNSUMIO dans un environnement où les options disponibles n'ont pas conduit d'essai contrôlé mais où le besoin médical est important. Nous sommes revenus également sur la gravité du lymphome folliculaire, sur l'importance de pouvoir couvrir le besoin de tous les patients à partir de la troisième ligne de traitement, ainsi que sur la perte de chance que pourrait représenter l'absence de LUNSUMIO pour ces patients à ce stade avancé.

LUNSUMIO permettrait de couvrir ce besoin dans l'attente des résultats de l'étude de phase 3 confirmatoire de son AMM qui sont prévus pour 2026. C'est à ce titre que ROCHE sollicite un SMR important et une ASMR V dans la stratégie thérapeutique des patients atteints de lymphome folliculaire en rechute ou réfractaire ayant au moins reçu deux lignes de traitement systémique antérieures dans l'attente des résultats de l'étude de phase 3 randomisée CELESTIMO.

Nous vous remercions pour votre écoute et nous sommes à votre entière disposition pour les questions.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Merci de votre présentation et d'avoir parfaitement respecté le temps imparti. La première question sera de Sylvie Chevret.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Je vous remercie de vos présentations. C'était plus un commentaire. Vous présentez le schéma de l'étude comme une étude de phase 1-2 non comparative, multicentrique, en présentant en fait la cohorte des malades avec un lymphome folliculaire.

Je voulais rappeler quand même qu'au départ, vous avez inclus 19 cohortes avec des pathologies distinctes et même dans les lymphomes il y avait 11 cohortes, donc les 90 malades que vous décrivez sont quand même le résultat d'une forme de sélection a posteriori, ce qui contribue quand même à un certain degré d'incertitude par rapport aux résultats que vous présentez, puisque cela ne répond pas vraiment à une hypothèse qui a été testée sur un essai planifié pour y répondre.

Ce que je voulais mettre en avant, c'est le fait que vous étiez dans une phase d'évaluation très précoce, certes avec des résultats très encourageants, mais qui pourraient peut-être aussi s'expliquer par une forme de sélection a posteriori. C'était plus un commentaire qu'une question, en fait.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Voulez-vous répondre à ce commentaire ?

Mme VITTORI.- Bien sûr. Nous pouvons peut-être aussi commenter sur ce point. Nous avons entendu les interrogations et les remarques que vous avez faites à ce sujet. C'est une étude qui a évalué le mosunétuzumab dans différents schémas de traitement posologiques, différentes voies d'administration, et en association avec différentes cohortes.

Toutefois, le design général de cette étude reste assez classique, puisqu'on a d'abord une phase d'escalade de dose sur des patients toutes pathologies lymphoïdes confondues puis une phase d'expansion qui inclut des cohortes de types histologiques différents, qui étaient en tout cas prédéterminées dans le protocole dès le départ, incluant cette cohorte de lymphomes folliculaires.

Effectivement, dès novembre 2017, le protocole a subi des modifications et des amendements. Notamment, le protocole numéro 6 avait inclus dans ses objectifs principaux l'efficacité, qui a été ajoutée, et l'intérêt de cette efficacité était de tester le mosunétuzumab dans deux cohortes, dont le lymphome folliculaire et la cohorte sur le lymphome diffus à grandes cellules B. À la suite de cette modification de protocole, les patients de la cohorte lymphome folliculaire ont été recrutés, effectivement après, en 2019. Les premiers patients inclus de cette cohorte l'ont été de mai 2019 à septembre 2020. Ce ne sont quand même pas les mêmes patients que ceux qui étaient inclus dans les groupes testés sur l'escalade de dose notamment.

Au-delà de cela, sur la question de la validité des résultats en termes d'efficacité qui ont été fournis, nous pouvons rediscuter de leur robustesse. Néanmoins, il a été qualifié que ces deux

cohortes étaient strictement indépendantes et qu'on avait minimisé l'inflation du risque et la manière dont les résultats, en termes d'efficacité, vous ont été présentés.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Ce n'est pas un problème d'indépendance entre les cohortes. C'est plus un problème du fait que vous n'avez pas fait cette étude à des fins de confirmation par rapport à une hypothèse initiale centrée sur ce groupe. Dans votre présentation des résultats, je trouvais que vous minimisiez quelque chose qui concernait quand même la précocité du développement de votre produit, et c'est tout ce que nous avons mis en avant par rapport à l'incertitude qui règne un peu autour des résultats. Ce n'est rien d'autre.

C'était le fait que vous n'aviez pas planifié un essai de phase 1-2 sur cette cohorte dès le début. Vous avez inclus plus de 400 malades avec un lymphome avant de choisir ce sous-groupe et de nous présenter aujourd'hui les résultats comme si c'était une phase 1-2. Autant que je m'en souviens, la formulation « étude phase 1-1b » est devenue « phase 1-2 » en 2021, donc quand même deux ans après le début des inclusions de ces malades. Ça me semble un peu faussé. C'est tout ce que je voulais dire, mais je ne vais pas insister là-dessus.

Mme VITTORI.- Nous entendons le point.

M. CHASSAGNOL.- Nous entendons bien le point, Madame Chevret. J'ajoute qu'évidemment, notre sollicitation se fait bien dans la perspective d'une phase 3 randomisée pour laquelle nous aurons les résultats dans un planning raisonnable.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Serge Kouzan a une question.

M. le Dr KOUZAN, membre de la CT.- Je voulais revenir sur l'hétérogénéité de la maladie, qui est souvent relativement indolente. Je me souviens que dans le chaland des patients recrutés, l'intervalle entre le début de la maladie et l'inclusion allait de 2 ans à 20 ans. Je voulais savoir si vous aviez des résultats en fonction de ces énormes différences d'évolutivité et ce qu'on pouvait en dire.

M. le Pr MORSCHHAUSER.- De toute façon, dans tous les essais de ce type, que ce soit avec les CAR-T, les bispécifiques, les PI3-kinase, tout ce qui a été fait dans le lymphome folliculaire en rechute, il y a toujours des latences et des très grosses différences. Ce qui est important, c'est de voir si l'effectif global est représentatif de ce que l'on voit en clinique. Ce que j'ai essayé de vous montrer, c'est que si vous regardez la proportion de patients qui sont en POD24 ou de patients qui sont doubles réfractaires tout en ayant été bien traités en première ligne, vous avez un échantillon représentatif de la gravité de cette population en situation de rechute.

Si vous regardez les essais CAR-T, vous aurez des choses qui sont globalement équivalentes. Ce que vous voyez là, ce sont des patients qui avaient un besoin d'être traités en grande majorité. On ne va pas proposer des bispécifiques aux patients qui sont en rechute sans critère de forte masse tumorale à 19 ans. En général, c'est plutôt du rituximab seul ou un peu de radiothérapie. Vous voyez, là, ce sont les patients qui ont besoin d'un traitement systémique, et je pense que l'échantillon, pour l'avoir vu dans d'autres études — et on retombe toujours à peu près sur les mêmes chiffres —, est relativement représentatif.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Je ne vois pas d'autres questions. Par conséquent, nous avons bien entendu vos arguments et nous allons en reparler et redélibérer. Nous allons vous demander de vous déconnecter en vous remerciant de cette présentation.

M. CHASSAGNOL.- Merci pour votre écoute.

Mme GADEA BOUVET, pour la HAS.- Je rappelle qu'il n'y a pas de déport sur ce dossier.

(Monsieur le Professeur Franck Morschhauser, Monsieur Frédéric Chassagnol, Madame Karolina Roussou et Madame Margaux Vittori quittent la séance.)

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Étienne ?

M. le Pr LENGLINE, Vice-Président.- Je m'apprêtais à faire le même commentaire que Sylvie. C'est une étude de phase 1. Certes, si on regarde les caractéristiques des patients inclus, ils peuvent sembler conformes à une population de lymphome folliculaire vue en pratique courante.

Néanmoins, un biais qui est quand même bien connu des études de phase 1, c'est qu'il y a quand même un biais de sélection. Ce n'est clairement pas n'importe qui qu'on inclut dans des essais de phase 1. Cela ajoute de l'incertitude sur la mesure de l'effet de ce traitement qui, il me semble, n'est pas au niveau qu'on peut attendre pour donner un SMR suffisant, avec un essai de phase 1. C'est un excellent dossier d'accès précoce, je pense.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Serge Kouzan ?

M. le Dr KOUZAN, membre de la CT.- J'ai deux questions pour nos hématologues. Y a-t-il un accès précoce pour cette molécule ? Deuxièmement, comme ils ont mentionné les deux CAR-T qui ont été évalués par la CT en mars 2022, je voulais savoir comment étaient les critères d'acceptation ou de non-acceptation, c'est-à-dire en fait la comparabilité des méthodologies, pour que nous ayons une évaluation homogène entre les deux CAR-T qui ont été acceptés, si j'ai bien compris, et cet anticorps bispécifique que nous avons rejeté.

M. le Pr LENGLINE, Vice-Président.- Concernant la première question, je crois qu'il n'y a pas d'accès précoce. Ils n'ont pas fait de demande d'accès précoce. En fait, sur la base des résultats de cette phase 1, ils ont obtenu une AMM conditionnelle conditionnée aux résultats de l'étude de phase 3 qui est en cours. Ils n'ont pas demandé d'accès précoce en amont de cette AMM conditionnelle.

Après, ta question porte sur la robustesse des essais de CAR-T cells. C'est cela ?

M. le Dr KOUZAN, membre de la CT.- C'est-à-dire qu'on n'ait pas deux poids, deux mesures.

M. le Pr LENGLINE, Vice-Président.- Les études CAR-T étaient des phases 2.

M. le Dr KOUZAN, membre de la CT.- En quoi sont-elles différentes ? Je suppose que c'était monobras et en ouvert.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- La différence, c'est qu'ils n'avaient pas cinquante populations différentes quand ils ont fait les CAR-T cells, Étienne. Non ?

M. le Pr LENGLINE, Vice-Président.- Oui, ce n'était pas des phases 1. Là, il y a 19 cohortes dans l'étude. Ici, ils montrent les résultats d'une cohorte d'extension dans le lymphome folliculaire, mais il y a 19 cohortes dans un contexte d'étude de phase 1-1b, avec les biais et l'incertitude qui sont inhérents à la mesure d'un effet traitement dans ce genre d'étude. Après, les études CAR-T cells n'étaient pas des études comparatives non plus dans le lymphome folliculaire mais c'était des phases 2, avec quand même une hypothèse sur l'effet du traitement.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- C'est la différence entre un essai de phase 2 où tu as une hypothèse et où tu recueilles des données pour la vérifier, même si c'est une hypothèse historique, et cette étude où en définitive, à partir de plus de 600 malades inclus, ils ont quand même choisi de présenter les 90 malades comme si c'était dès le départ un essai de phase 1-2 sur une seule population qui avait été définie initialement. Ils oublient de dire qu'il y en avait 18 autres à côté qui existent.

M. le Dr KOUZAN, membre de la CT.- Si je peux me faire l'avocat du diable et au-delà de ce formalisme, puisque si j'ai bien compris la cohorte qui a été présentée a été faite après les autres, ils auraient pu officiellement clôturer l'essai et le rouvrir en lui donnant un autre nom. Qu'est-ce qu'il y a de changé par rapport au fait que c'est également un essai en ouvert et monobras ? Qu'est-ce qui le différencie fondamentalement des essais CAR-T ?

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Pour moi, c'est le fait qu'ils l'aient défini en fonction de ce qu'ils ont observé en cours d'étude, donc concernant l'indépendance, je ne suis pas sûre que ce soit clairement le cas. Là, tu vois le résultat de la partie émergée de l'iceberg qu'ils présentent, mais ce qu'ils oublient de dire, c'est que c'est une sélection sur l'observation en cours d'essai. Ce n'est pas du tout une nouvelle étude. Ils ne se sont pas dit « maintenant, en fonction des résultats que j'ai observés sur cet essai de phase 1, je vais tester sur le lymphome folliculaire, j'ai envie de faire une phase 2 sur le lymphome folliculaire ». Ce n'est pas cela. Ils avaient tout un tas de résultats sur les autres cohortes et ils ont choisi celle-ci en fonction de ce qu'ils ont observé, il me semble.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Sylvie Castaigne ?

Mme le Pr CASTAIGNE, membre de la CT.- Indépendamment du problème dont parlent Sylvie et Étienne, c'est-à-dire du type d'essai, etc., l'argumentaire présenté aujourd'hui ne m'a pas du tout choquée. C'est-à-dire que c'est vrai qu'il n'y a pas de traitement de référence facile à appliquer en troisième ligne chez des patients éventuellement âgés qui ne pourraient pas recevoir des CAR-T, mais pour recevoir ces anticorps faciles à administrer, si on peut dire, il y a des venues à l'hôpital mais il n'y a pas d'hospitalisations prolongées ni de toxicités rédhibitoires.

Nous avons eu des phases 2 comme cela avec d'autres anticorps dans le lymphome, dans le myélome, et des taux de réponse de 60 %. Oui, Sylvie, tu secoues la tête, mais je suis d'accord avec Serge, dans les essais CAR-T, on avait le même taux de réponse de 60 %. À chaque fois, on retombe là-dessus. C'est vrai qu'à part le problème dont vous parlez, qui est vrai, qui est le

problème de la méthodologie stricte, sur le reste je suis un peu sensible aux arguments et je trouve qu'un SMR insuffisant est un peu sévère dans ce cadre.

Le dernier argument est de dire qu'il y a une phase 3 en cours et qu'on va donc avoir les résultats, et c'est pour cela qu'il y a eu l'AMM conditionnelle. D'ailleurs, je n'ai pas très bien compris quand arriveront les résultats de la phase 3 qui permettront d'asseoir ou pas ce médicament. L'argument de dire « en attendant, on aimerait pouvoir en faire bénéficier les patients », me semble aussi être un argument.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Il ne faut pas oublier qu'il y a une incertitude qui est grande sur ces résultats. C'est tout ce que nous sommes en train de dire.

Mme le Pr CASTAIGNE, membre de la CT.- Je suis d'accord mais si tu veux, la démonstration du besoin a été bien faite. Par rapport à d'autres médicaments, et en particulier d'autres anticorps, parce que cela s'est souvent posé avec des anticorps dans le lymphome ou dans le myélome, auxquels on a donné l'accès après une phase 2, il n'y a pas beaucoup de différence pour le reste.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Moi je pense que si parce que premièrement, c'est encore plus précoce que ceux dont tu parles. Deuxièmement, Clara n'est pas là, mais c'est la première à nous rappeler que parmi tous ces accès précoces qui sont déposés sur la base d'essais de phase 2 — ce qui n'est pas le cas ici puisqu'on est encore en amont -, il y en a beaucoup, même si je ne me souviens plus du chiffre exact, qui sont retoqués ensuite par la FDA pour manque d'efficacité. L'objectif est aussi de protéger les patients sur des drogues sélectionnées un peu au vu de résultats sur des bases qui me semblent fragiles. C'est tout. Je ne dis pas que les résultats n'ont pas l'air encourageants, mais ils ont l'air, avec une grande incertitude. C'est tout.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Il y a encore trois prises de parole, puis nous arrêtons. Il y a d'abord Hugues Blondon, puis Patrick Niaudet et Jean-Christophe.

M. le Dr BLONDON, membre de la CT.- J'ai une question à nos amis hématologues. Pouvez-vous nous faire un rappel sur la pertinence du critère de jugement de cette étude et nous dire si c'est exactement le même qui a été utilisé pour les CAR-T ?

M. le Pr LENGUINE, Vice-Président.- C'est un critère qui n'est pas directement cliniquement pertinent, dont la surrogacy n'est pas considérée comme démontrée dans la communauté hématologique. Par contre, c'est le même critère que celui qui a été utilisé dans les phases 2 de CAR-T cells. Il me semble que pour l'un des deux CAR-T c'était un taux de réponse globale et que pour l'autre, c'était la réponse complète. En tout cas, c'était des critères de réponse dont on n'a pas la démonstration du fait qu'ils sont bien reliés notamment à la survie globale.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Patrick ?

M. le Dr NIAUDET, membre de la CT.- Je suis assez sensible à ce que dit Sylvie. Je voulais demander aux méthodologistes quelle serait leur position si c'était une demande d'accès précoce, et deuxièmement si nous ne pourrions pas éventuellement donner un SMR conditionnel.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Je crois que dans les accès précoces, et nous en avons déjà parlé à de nombreuses reprises, les critères tels qu'ils sont définis sont difficiles à apprécier d'un point de vue scientifique, je trouve. Le critère d'innovation, là, repose sur quelque chose de très fragile, je pense. J'hésiterais vraiment à savoir si je mets « oui » ou « non », parce que je trouve que c'est très préliminaire. Après, je pensais que les SMR conditionnels n'étaient pas possibles, mais je laisse la parole à Michel ou Étienne.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Je pense qu'il y a déjà une AMM conditionnelle. Nous avons la possibilité de mettre des SMR conditionnels, et je crois que nous avons déjà discuté ce sujet, mais la difficulté que nous avons, c'est qu'il y a une AMM sur ce dossier même si c'est une AMM conditionnelle. Je pense qu'un accès précoce serait peut-être un peu plus facile mais dans le cadre d'un droit commun et de la doctrine que nous avons, avec le niveau méthodologique qui vous a été présenté à plusieurs reprises et qui a été souligné par Sylvie Chevret, je crois qu'il est quand même un peu compliqué d'accéder à un SMR, mais nous voterons tout à l'heure.

Jean-Christophe Lega ?

M. le Pr LEGA, membre de la CT.- Je voudrais vous rappeler qu'on a un raisonnement clinique sur le niveau de preuve, surtout en méthodologie, qui est bayésien. En fait, dans un essai, la puissance est la sensibilité et le risque alpha est la spécificité. Si on peut obtenir derrière un niveau de preuve sur une efficacité prouvée à plus de 99 %, c'est parce qu'actuellement, le pipeline des phases 1 et 2, quand elles sont bien faites, donne une probabilité prétest que l'essai soit positif de 50 % avant l'essai. Parce qu'on a derrière des méthodes statistiques rigoureuses, on peut transformer ensuite cette probabilité en plus de 99 %.

Quand vous ne respectez pas le plan de développement, il se passe ce qu'il se passe dans la crise Covid. C'est-à-dire que la probabilité que les médicaments soient efficaces s'effondre complètement malgré la production de résultats qui peuvent paraître pertinents. La probabilité que cette étude soit réellement positive, quelle est-elle ? C'est 5 %, 10 % ? Si vous voulez, ce n'est rien du tout.

Il faut donc qu'il y ait une vraie phase 2 complètement faite avec un protocole bien rigoureux, et on est à peu près à 50 % de probabilité que les résultats soient positifs. Quand la phase 3 sera faite, on sera à plus de 99 % pour établir un fait scientifique.

Je ne sais pas si je suis clair, mais quand vous demandez aux méthodologistes ce qu'ils en pensent, le raisonnement est purement basé là-dessus. Là, tout est exploratoire. La probabilité que ce soit vrai, que le médicament soit efficace, qu'on parle de bénéfice et pas juste d'exposition à un médicament, je ne sais pas, dites ce que vous en pensez, mais c'est 5 % ou 10 % au maximum.

Comme on est allé piocher des données dans des cohortes multiples, il y a une inflation du risque de faux positif qui est majeure.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Je crois que nous arrêtons-là, maintenant, parce que nous avons une experte qui partira à 17 heures et nous avons épuisé le temps de discussion. Alexandre voulait dire un petit mot, puis nous votons.

M. BEAUFILS, pour la HAS.- Tout à fait. Il y avait deux choses. Il y a deux questions qui m'ont interpellé. La première est de savoir ce que nous dirions si nous étions dans le cadre d'un accès précoce. Le fait est que de toute façon, on ne l'est pas et que ce produit a l'AMM, donc dans tous les cas, même s'il avait fait une demande d'accès précoce, nous aurions dû statuer en même temps sur le droit commun, puisque ce produit a l'AMM, donc cela n'aurait pas changé la discussion d'aujourd'hui.

Le deuxième point porte sur le SMR conditionnel. La doctrine est assez claire. C'est le cadre de maladies graves et surtout le cas où le besoin médical est considéré comme non couvert ou insuffisamment couvert. J'imagine que dans le cadre d'un accès précoce, on se serait aussi posé la question des CAR-T, en termes de traitement potentiellement approprié pour cette pathologie. Ce sont les éléments à éventuellement avoir en tête pour le vote.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Je vous propose de voter entre le maintien et le non-maintien.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M. BEAUFILS, pour la HAS.- Il y avait 20 votants pour ce vote. Il y a 16 voix pour le maintien et 4 voix contre le maintien. C'est donc un maintien des conclusions.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Très bien, merci beaucoup.

(La séance se poursuit.)

Un chef de projet, pour la HAS.- Si nous avons le temps, cinq secondes, sur l'audition qui est passée, je voulais juste faire acter par la commission qu'elle nous donne l'autorisation d'appuyer le point que Sylvie Chevret a relevé sur LUNSUMIO dans le lymphome folliculaire. Elle avait parlé du biais de sélection des patients. Comme vous avez adopté un non-changement de l'avis, nous autorisez-vous à écrire quand même un petit argumentaire sur la sélection des patients et de l'ajouter dans l'avis initial ? Nous ne modifions pas, c'est un SMR insuffisant qui est maintenu, mais dans l'écriture ce sera un nouvel avis puisque nous allons ajouter un petit paragraphe sur la sélection des patients.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- À ce moment-là, il faudra que nous votions cet avis. Nous le prenons sur table sans avoir eu connaissance de ce que vous allez écrire.

Un chef de projet, pour la HAS.- C'est exactement ce qu'a dit Sylvie Chevret, à savoir qu'on est passé de 600 patients à 90 patients dans cette phase 1-2 qui est nommée « phase 2 » après.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Moi, cela me paraît tout à fait pertinent et correct. Je ne sais pas s'il y a éventuellement des commentaires.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Je peux relire l'expression que tu utilises.

Un chef de projet, pour la HAS.- Parfait.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Ce serait très bien. Merci.