



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 13 mars 2024

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. Examen — Extension d'indication — BLINCYTO

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Nous passons à BLINCYTO, avec Étienne et Sylvie comme rapporteurs internes.

Un chef de projet, pour la HAS.- Bonjour à tous. Vous allez examiner la spécialité BLINCYTO, le blinatumomab en poudre pour solution à diluer et solution injectable dans le cadre de son inscription en droit commun sur la liste des spécialités inscrites aux collectivités.

L'indication de remboursement revendiquée est celle de l'AMM, qui a été octroyée le 18 janvier 2019, à savoir en monothérapie dans le traitement des patients adultes présentant une leucémie aiguë lymphoblastique à précurseurs B exprimant le CD19 avec un chromosome Philadelphie négatif en première ou seconde rémission complète avec une maladie résiduelle minimale positive égale ou supérieure à 0,1 %.

Le laboratoire revendique, dans l'indication de l'AMM, un SMR important, une ASMR IV dans la stratégie thérapeutique et pas d'ISP.

Concernant les données cliniques, le laboratoire a fourni les données de l'étude clinique de phase 2 BLAST, qui est une étude monobras dont le but était d'évaluer l'efficacité et la tolérance du blinatumomab chez les patients adultes atteints d'une LAL-B ayant une MRD positive. On note 211 patients screenés, 116 patients traités et 113 inclus dans l'analyse d'efficacité. Il est à noter que 64,7 % des patients étaient en première ligne de traitement. Le critère de jugement principal était le pourcentage de patients ayant obtenu une réponse complète de la MRD. Il a été de 77,9 % lors de l'analyse principale et de 77 % lors de l'analyse finale.

Le critère de jugement secondaire hiérarchisé était le pourcentage de patients sans rechute hématologique après 18 mois. Celui-ci était de 53 % dans l'analyse principale du critère de jugement secondaire.

Les autres critères secondaires sont ici à titre exploratoire.

Concernant la tolérance, on retrouve un profil marqué par des événements indésirables d'intérêt tels que les troubles neurologiques pour la moitié des patients, des infections, des cytopénies et enfin des syndromes de relargage des cytokines.

Enfin, il est à noter que 57,8 % des patients sont décédés, dont 2 suite à des événements indésirables dans les 30 jours qui ont suivi la dernière dose de blinatumomab.

En complément, le laboratoire nous a transmis les données d'une comparaison indirecte par score de propension entre l'étude BLAST et une étude de cohorte historique. Les limites seront détaillées par la suite par les experts.

Une étude académique non comparative de phase 2 appelée GRAALL-QUEST a été fournie par le laboratoire. Celle-ci reposait uniquement sur une communication orale. Aucune conclusion

formelle ne peut être tirée de cette étude et les résultats ne seront donc pas présentés dans cet avis.

Enfin, concernant le plan de développement, deux études de phase 3 sont attendues :

- une étude qui se nomme E1910, comparant blinatumomab versus chimiothérapie en consolidation chez les patients MRD négatifs ;
- l'étude Golden Gate, comparant blinatumomab en induction et en consolidation versus chimiothérapie chez les patients atteints d'une LAL-B Philadelphie négative.

Les résultats finaux sont attendus pour la première étude à la fin de cette année. Pour terminer, aucune contribution d'association de patients n'a été apportée sur ce dossier.

Les experts concernant blinatumomab sont le Docteur Lengliné et le Professeur Chevret, à qui nous laissons la parole.

M. le Dr LENGLINE, Vice-Président.- Merci. Je vais essayer de partager parce que pour une fois, je vous ai préparé quelques plaques.

Aujourd'hui, nous évaluons à nouveau blinatumomab dans sa troisième extension d'indication. Je vous ai fait un petit rappel des contextes dans lesquels nous avons déjà évalué le médicament.

L'AMM initiale, qui est déjà assez ancienne, était des patients adultes qui avaient des leucémies aiguës lymphoblastiques en rechute et qui avaient été évalués dans un essai d'abord de phase 2, puis de phase 3, versus une chimiothérapie de rechute. Elle avait montré un avantage en survie globale chez des gens qui recevaient du blinatumomab pour obtenir une rémission complète numéro 2, et ensuite en consolidation.

Ensuite, nous avons vu l'extension pédiatrique.

Plus récemment, vous vous en souvenez peut-être, nous avons vu une extension d'indication où c'était des enfants qui avaient une leucémie lymphoblastique en rechute, qui avaient obtenu une rémission complète numéro 2 grâce à de la chimiothérapie, et qui étaient randomisés dans une étude de phase 3 en RC2, entre blinatumomab puis greffe versus le traitement standard chimiothérapie puis greffe, avec un bénéfice qui avait été aussi montré dans ce contexte.

Aujourd'hui, nous évaluons le blinatumomab chez des patients qui ont une LAL soit en rémission complète numéro 1 — donc dans le cadre du traitement de première ligne — soit en rémission complète numéro 2 chez des gens qui ont déjà rechuté et qui par chance ont obtenu une rémission complète, et qui sont dans le contexte de maladie résiduelle élevée, et uniquement en consolidation.

Je fais juste un bref rappel de la maladie. C'est une maladie beaucoup plus rare chez l'adulte que chez l'enfant. L'incidence est à peu près quatre fois moindre, avec 1 pour 100 000 par an. Après 50 ans, on voit plutôt des leucémies avec chromosome Philadelphie. Les patients qui

nous intéressent aujourd'hui sont essentiellement des patients plus jeunes. Ce sont de jeunes adultes, ou en tout cas des patients qui ne sont pas forcément très âgés.

Ce sont des maladies très hétérogènes génétiquement, mais l'expression de la cible du médicament CD19 est quasiment constante.

La stratégie thérapeutique peut sembler complexe, donc j'ai essayé de vous la rappeler en un petit schéma. Les patients, juste après le diagnostic, reçoivent, généralement dans un contexte d'urgence, une chimiothérapie dite d'induction dont l'objectif est d'obtenir une rémission complète qui, quand elle est obtenue, l'est en général dans le mois qui suit. L'objectif de la rémission complète est à nouveau d'avoir une moelle qui fonctionne et de sortir les patients du risque de cette insuffisance médullaire liée à la maladie qui est le principal facteur d'exposition à un risque notamment de décès.

Chez certains patients, cette chimiothérapie d'induction ne permet pas d'obtenir une rémission complète. Ils sont en échec de l'induction. C'est environ 10 % des patients. Ils sont donc considérés comme les patients qui sont en rechute.

La majorité des gens obtiennent une rémission complète et cela veut dire que quand on examine leur moelle au microscope, on ne voit pas de blastes, il n'y a plus aucun signe de maladie et à ce moment-là, ils poursuivent un traitement dit de consolidation qui peut être basé sur la chimiothérapie de consolidation intensive suivie d'une chimiothérapie non intensive qu'on appelle chimiothérapie d'entretien ou d'une greffe.

Aujourd'hui, on considère que l'allogreffe ne bénéficie qu'aux patients qui sont le plus à haut risque de rechute, et ce sont les fameux patients pour lesquels on est capable, au moment de la rémission complète, d'observer une maladie résiduelle positive.

Ensuite, à la fin du traitement, soit les patients n'ont pas rechuté dans les 5 ans qui suivent et on considère généralement que la rechute ne surviendra jamais et qu'ils sont guéris, soit, pour une proportion assez importante de patients, en fonction de leurs facteurs de risque, ils vont rechuter.

Là, on entre dans le traitement de deuxième ligne. Le traitement qui est aujourd'hui évalué s'adresse aux patients qui sont dans les petites cases bleues, c'est-à-dire les patients qui sont en rémission complète numéro 1 dans le cadre de leur traitement de première ligne avec une maladie résiduelle positive ou qui, après traitement de rattrapage après rechute, ont obtenu une rémission complète avec une maladie résiduelle positive, mais la stratégie thérapeutique en rechute est différente parce que l'indication de greffe est constante. On considère que ce n'est pas possible, aujourd'hui, d'obtenir des rémissions à long terme sans faire une allogreffe en cas d'obtention d'une rémission complète numéro 2. Le traitement ne s'insère donc pas dans le même cadre.

Qu'est-ce que l'étude de la maladie résiduelle ? Aujourd'hui, avec le traitement qu'on évalue, c'est la première fois qu'un médicament a une indication pour traiter des patients avec une maladie résiduelle positive. En gros, c'est l'utilisation d'outils soit de cytométrie en flux soit de biologie moléculaire, en tout cas d'outils qui permettent de détecter la maladie mieux que simplement un microscope. Les patients sont en rémission complète et on va quantifier à

différents moments — soit juste au moment où on obtient la rémission complète soit après quelques cures de consolidation — la quantité de maladie résiduelle.

Cette quantification est fortement associée au risque de survenue d'une rechute. Cela a été assez bien étudié dans de multiples cohortes. Il y a une méta-analyse qui regroupe ces cohortes qui ont inclus plus de 10 000 patients adultes et enfants et qui établissent fortement — on peut le comprendre — qu'il est difficile de guérir si on détecte encore de la maladie, avec un effet pronostique qui est d'autant plus fort que la maladie résiduelle est élevée et qu'on la détecte tardivement.

Bien que ce soit un facteur pronostique très fort et que ce soit un critère de jugement maintenant validé par des agences du médicament et notamment la FDA, ce n'est pas de façon formelle établi comme un critère de substitution parce qu'on n'a pas énormément d'études dans lesquelles on a pu corréler la quantité d'effet clinique au fait de négativer la maladie résiduelle. On sait que pour les patients qui ont une maladie résiduelle élevée, la plupart des stratégies thérapeutiques aujourd'hui proposent de modifier le plan de traitement et notamment de faire une greffe de moelle avec possiblement un bénéfice, mais il n'y a pas d'étude aujourd'hui qui ait proposé de randomiser des stratégies, ce qui permettrait de corréler l'effet de négativer la MRD avec une quantité d'effet clinique. La surrogacy du fait de négativer la MRD n'est pas bien établie sur un critère clinique.

Le blinatumomab est un anticorps bispécifique anti-CD19, anti-CD3, qui ramène un lymphocyte T. L'administration se fait par une pompe pendant quatre semaines en continu, ce qui a l'énorme avantage que cela peut être fait à domicile. Le deuxième avantage est que cela n'a pas de toxicité hématologique. Les risques sont bien connus, puisqu'on a déjà évalué trois indications. Ce sont des CRS et des toxicités neurologiques qui peuvent être sévères, mais qui se résolvent dans les heures qui suivent l'arrêt du médicament, puisque le médicament a une demi-vie extrêmement courte. En général, dès qu'on arrête, cela se résout.

Le dossier est constitué essentiellement de cette étude pivot qui est une étude phase 2 simple bras qui a été menée en ouvert et qui a inclus des patients atteints de LAL-B qui étaient tous en rémission complète après chimiothérapie. On voit bien d'emblée la petite difficulté que l'on a, à savoir que cette étude a inclus à la fois des patients qui étaient dans un contexte de traitement de première ligne, mais aussi des patients qui avaient une rémission complète obtenue après traitement de rechute. Comme on l'a expliqué au début, ce sont deux contextes assez différents. Ils devaient avoir une maladie résiduelle supérieure à 10^{-3} , ce qui est une maladie résiduelle considérée comme assez élevée, et puis il y avait les autres critères d'inclusion et d'exclusion habituels. Il est à noter que les patients ne devaient pas avoir reçu une allogreffe préalable. Cela s'applique essentiellement pour les patients qui auraient été greffés en première rémission et qui ont été traités dans un contexte de rechute.

Le critère de jugement principal était l'obtention d'une négativation de la MRD après un cycle de blinatumomab. Il y avait un critère clinique qui n'était pas un critère de type temps jusqu'à l'événement, mais un critère de taux de rechute à 18 mois avec comme hypothèse que la négativation de la MRD serait favorable si elle faisait mieux qu'un taux historique de 44 % dont ils ne nous détaillent pas tellement comment ils l'ont calculé, et que l'absence de rechute à 18 mois serait meilleure qu'un taux historique de 28 %.

Là non plus, non seulement la façon dont cette hypothèse est faite n'est pas détaillée, mais en plus, je pense qu'il était impossible de le calculer parce que ce taux historique dépendrait essentiellement de la proportion de patients inclus dans l'étude qui seraient en première et en deuxième ligne, puisque le pronostic des patients qui ont eu une rechute de LAL est beaucoup plus sombre que celui des patients qui sont en première ligne. Sauf à avoir des strates de patients inclus en première ligne ou en rechute, je pense qu'il n'était pas facile de calculer un taux de rechute historique. En tout cas, comme c'est une phase 2, les hypothèses sont des comparaisons versus des taux historiques.

Les patients inclus sont 116 patients. On voit qu'il y a possiblement un biais de sélection qui est difficile à apprécier, mais en tout cas, il y a eu 211 patients screenés pour l'étude, et probablement qu'ils n'ont pas été retenus parce que lors de l'analyse de la maladie résiduelle qui était faite postérieurement au screening, peut-être que des patients avaient déjà obtenu des taux inférieurs à 10^{-3} . On suppose donc que c'est cela, même si ce n'est pas bien détaillé.

On voit que les deux tiers des patients étaient dans un contexte de traitement de première ligne. Il y a un tiers des patients qui étaient dans un contexte de traitement de rechute, qui avaient obtenu une RC2. Les maladies résiduelles à l'inclusion sont des maladies résiduelles plutôt très élevées, avec quasiment la moitié des patients qui ont des taux supérieurs à 10^{-2} , c'est-à-dire presque des niveaux de rechute ou en tout cas de rechute attendue très proche. À ce niveau-là, les 9 patients qui sont entre 10^{-1} et 10^{-2} , ce sont probablement des patients chez qui on pourrait voir des blastes. Ce sont des patients dont certains sont âgés et on sait que la chimiothérapie intensive est mal tolérée chez les patients âgés.

Les résultats sur le critère de jugement principal, qui était l'obtention d'une négativation de la MRD, sont extrêmement favorables puisqu'il y a quasiment 80 % des patients qui, après un cycle de blinatumomab, obtiennent une négativation de leur maladie résiduelle.

Sur le critère clinique, il est plus difficile d'évaluer la quantité d'effet puisque comme on l'a dit tout à l'heure, c'est une estimation ponctuelle qui est probablement biaisée par le fait que d'une part il y a des événements compétitifs et d'autre part, les patients étaient censurés au moment où ils recevaient une greffe. Comme ils étaient quand même en intention d'avoir une greffe, vous voyez toutes les censures qui surviennent à ce moment-là, ce qui fait — et Sylvie détaillera peut-être — que je pense que l'estimation ponctuelle à 18 mois avec toutes ces censures n'est pas très simple.

En plus, comme on l'a dit aussi, la comparaison versus un taux historique dépend de la façon dont est panachée la cohorte entre des patients en première ligne et des patients en rechute.

80 % des patients ont reçu une greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques après le traitement par blinatumomab, ce qui limite aussi l'analyse du critère de jugement clinique entre l'effet du blinatumomab et l'effet de la greffe. Ce que l'on peut dire quand même, c'est qu'on a des analyses en landmark à 3 mois transplantés versus non transplantés, et qu'on ne voit pas de différence. Cela suggère probablement que la greffe n'a pas un effet très fort.

Le deuxième élément notable, mais c'est assez exploratoire, est que la majorité des patients qui ont obtenu une maladie résiduelle indétectable après un cycle de blinatumomab ont une meilleure survie globale que les patients qui ont obtenu une MRD encore détectable après un

cycle de blinatumomab avec, ici aussi, un landmark à J45 de sorte qu'on ne soit pas biaisé par un temps d'immortalité.

Sur le plan de la tolérance, il n'y a rien de très nouveau. La plupart des effets secondaires sont des choses qui sont connues des autres indications d'AMM. On peut dire que curieusement, ils sont assez peu différents de l'utilisation du blinatumomab en rechute, c'est-à-dire des patients qui sont plus graves. Le gros avantage est qu'il n'y a pas de toxicité hématologique, qui est le gros problème chez ces patients.

Après, je laisse la comparaison indirecte à Sylvie, mais il me semblait qu'elle était plutôt d'une qualité un peu meilleure que celle que l'on voit d'habitude. C'est une comparaison avec des données individuelles d'une cohorte de patients traités en Europe globalement à la même période, avec un ajustement moins douteux que bien des fois. Néanmoins, cette comparaison indirecte ne montre pas d'effet en survie globale. Je ne veux pas déflorer le topo de Sylvie.

C'est un médicament extrêmement intéressant pour traiter les patients qui ont une LAL-B. On l'a déjà valorisé dans d'autres contextes. Il est probablement d'autant plus efficace qu'il y a peu de tumeurs parce qu'il est lié à l'action des lymphocytes T, donc c'était plutôt une bonne indication. On va bientôt le voir chez des patients y compris qui ont une maladie résiduelle indétectable. Maintenant, la robustesse du dossier qu'on doit analyser aujourd'hui est à mon avis insuffisante pour pouvoir quantifier réellement l'effet apporté. Nous discuterons de la valorisation tout à l'heure, mais j'étais plutôt pour donner une ASMR de niveau V.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Je voulais revenir rapidement sur l'étude BLAST. Comme l'a dit Étienne, c'est un essai de phase 2 non comparatif qui a mélangé deux tiers de malades en CR1 et un tiers de malades en CR2. Le critère de jugement principal, on l'a vu, était un taux de réponse globale.

Je voulais revenir sur les deux critères secondaires, d'abord parce qu'il y a une confusion. Je me suis mélangé les pieds parce que dans le dossier, tantôt ils parlent de survie sans rechute, et tantôt ils parlent de taux de rechute hématologique. Pour moi, ce sont deux choses très différentes puisque dans un cas, les décès sont comptabilisés comme des événements, et dans l'autre cas, les décès sont des censures, surtout si on fait une estimation de Kaplan-Meier qui, dans cette situation où peuvent survenir des décès sans rechute, fournit une estimation biaisée.

Honnêtement, je n'ai pas bien compris ce qui était fait, si les décès étaient comptabilisés comme des événements. Ils appellent cela une survie sans rechute, mais est-ce que les décès étaient des censures ou des événements ? C'est pour cela que j'avais mis que l'estimation de Kaplan-Meier était biaisée.

En revanche, ce qui m'a surpris, c'est que sur la PFS, qu'on censure les malades à la greffe ou qu'on ne les censure pas, dans cette situation de survie sans rechute, si effectivement c'est ce qui est représenté, on voit que cela ne change pas les estimations. Pour moi, cela indiquerait au contraire que la survenue d'une allogreffe chez ces malades n'a pas modifié leur survie sans progression.

M. le Dr LENGLINE, Vice-Président.- Ce qui va bien avec l'analyse en landmark greffés/non greffés. On ne voit pas de différence.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Exactement. Ce que tu nous as montré tout à l'heure confirme ce que l'on voit ici, à savoir que pour moi, c'est un bon indicateur du fait que la censure était vraiment un événement indépendant du risque d'événement étudié, puisque les estimations de Kaplan-Meier sont robustes à cette hypothèse. C'est aussi une petite parenthèse pour vous, pour vous montrer que quand la censure est indépendante, qu'on la prenne en compte ou qu'on ne la prenne pas en compte, on aboutit aux mêmes estimations.

En revanche, sur la survie, vous voyez que c'est différent. D'ailleurs, cela rejoint aussi ce que nous avons vu sur l'analyse de landmark sur la survie, je ne sais pas si tu l'as montrée. Là, en revanche, les courbes de survie sont différentes.

Pour moi, l'allogreffe a été faite chez des sujets qui n'avaient pas le même risque de décès que les autres puisque quand on prend en compte ces censures ou pas, vous voyez que les estimations changent. Pour le coup, je trouve que c'est un vrai problème de les censurer. Sûrement qu'on oublie en partie, je pense, le risque de décès lié aussi à la greffe. Je ne sais pas ce que tu en penses, Étienne, mais d'une part les individus ne sont pas au même risque de décès, et en plus, on perd les décès liés à la greffe, sûrement.

En revanche, il y a des courbes que tu ne nous as pas montrées sur la survie selon que le malade soit en CR1 ou en CR2. Ce qui m'avait étonnée, c'est que contrairement à l'idée que j'en avais, il n'y avait pas de différence. Les courbes étaient très proches, avec un log-rank qui était à 0,49. Je voulais quand même le signaler parce que cela m'a un peu étonnée par rapport à ton introduction.

La deuxième chose, c'est la comparaison indirecte. Effectivement, ils ont voulu comparer les données de BLAST à des données d'une cohorte rétrospective sur des données individuelles. C'est vrai que c'est quand même de meilleure qualité quand on dispose de comparaisons sur des données individuelles.

Deuxièmement, ce qui m'a gênée, c'est le fait que c'était une cohorte rétrospective à partir de toutes les données de groupes européens. Ils ont isolé 182 malades qui ont été traités entre 2000 et 2014 avec une MRD positive sur un seuil de 10^{-4} . Je voulais voir aussi avec Étienne si, entre 2000 et 2014, on pouvait considérer que ces cohortes étaient homogènes, et également entre tous ces groupes européens. C'est ma question aussi parce que ces comparaisons indirectes supposent quand même que la prise en charge des malades en dehors des traitements est aussi identique, parce que si leur prise en charge notamment en termes de soins de support ou de réanimation est très différente, si on ne peut pas le dissocier de l'effet du traitement, c'est un peu ennuyeux.

La deuxième chose, c'est qu'ils ont ciblé leur comparaison indirecte sur la population qui est en RC1, et la majorité des résultats détaillés sont sur cette sous-population de RC1 et pas sur l'ensemble.

Ils ont un peu hésité, là encore. Je trouve que dans ces comparaisons indirectes, il y a des espèces d'atermoiements du laboratoire. Est-ce que je fais de l'ATE ? Est-ce que je fais de

l'ATT ? Quand je fais de l'ATE, cela revient à dire que je veux donner du blinatumomab à tout le monde et que ma population cible est la réunion des malades de BLAST et des malades des cohortes européennes. Cela a-t-il un sens de les mélanger ? Je ne sais pas.

Quand on fait de l'ATT, on voit simplement savoir ce que les 116 malades de BLAST qui ont reçu du blinatumomab seraient devenus si on les avait traités comme la cohorte rétrospective.

Dans cette situation, l'ATT me semblait moins hasardeux comme estimateur que l'ATE, mais l'ensemble des résultats est plutôt sur la pondération inverse, qui permet d'estimer l'ATE, donc l'effet moyen si tout le monde recevait du blinatumomab.

La deuxième chose, c'est sur l'hypothèse de positivité. Je vous rappelle que pour que ce soit valide, il faut que quelles que soient les valeurs des facteurs de confusion, des combinaisons, on ait au moins un sujet de l'essai BLAST et un sujet dans la cohorte rétrospective. Vous voyez qu'il y a quand même une distribution assez inégale. Notamment, il n'y a pas beaucoup de malades du groupe contrôle qui avaient de fortes probabilités de recevoir du blinatumomab, donc je ne suis pas sûre que cette hypothèse était respectée. De ce fait, pouvait-on vraiment estimer leur devenir contrefactuel ?

Cela dit, comme l'a dit Étienne, si on suppose que tout cela n'est pas bien grave, il n'y a pas de bénéfice en survie. Même si effectivement la courbe est au-dessus, la différence n'est pas significative. Dans cette analyse, les greffes ont été ignorées, donc tous les malades participent à la courbe de survie. Ils ont fait des analyses de sensibilité avec des variables temps-dépendantes, mais ils n'ont pas pris en compte non plus les facteurs de confusion au moment de la greffe, donc je pense que ce n'est pas très satisfaisant.

Je n'ai rien d'autre à ajouter.

M. le Dr LENGLINE, Vice-Président. - Juste pour rebondir sur l'évolution des traitements depuis les années 2000 et l'hétérogénéité des traitements en Europe, je pense que sur les progrès qui ont été faits, les différences sont réelles, mais sont probablement assez marginales en termes de résultats.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT. - Même dans la sélection des malades sur la MRD, c'est ce qui m'a interpellée aussi, puisque qu'on aille en Pologne, en Allemagne, en Espagne, il y a beaucoup de techniques.

M. le Dr LENGLINE, Vice-Président. - Il y a quand même eu un effort européen.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT. - Il y a même des Russes et des Anglais.

M. le Dr LENGLINE, Vice-Président. - Oui, c'est une espèce de groupe coopératif européen qui s'appelle EWALL, European working group des LAL, dans lequel participent des centres qui traitent les patients. Il y a des différences entre les essais, mais globalement, quand tu regardes en tout cas les pronostics des études publiées, ce n'est pas très différent. Ce sont globalement les mêmes médicaments. Ce qui peut être assez différent, ce sont les indications de greffe. Il y a des groupes qui vont greffer un peu plus large et d'autres qui vont un peu plus restreindre, mais bon. Je dirais que si cela joue un rôle, il n'est probablement pas très important.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Ok. S'ils ont exclu 88 malades sans trop les détailler, j'ai pensé que c'était lié aux MRD aussi.

M. le Dr LENGLINE, Vice-Président.- C'est sûr qu'avec ce type d'analyse-là, il y a possiblement des facteurs de confusion qui sont ignorés. C'est sûr.

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

M. le Dr BLONDON, membre de la CT.- Je me posais la question de savoir quel aurait pu être le comparateur si cela avait été une étude comparative.

M. le Dr LENGLINE, Vice-Président.- Aujourd'hui, un patient qui obtient une rémission complète avec une maladie résiduelle élevée, en l'absence de blinatumomab, s'il est suffisamment en forme et qu'il a un donneur, reçoit une greffe de moelle, puis un suivi hématologique. S'il ne peut pas recevoir une greffe, il continue les traitements de chimiothérapie intensive, que parfois on intensifie, puis un traitement d'entretien. Les comparateurs sont donc la chimiothérapie et la greffe.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- C'est ce qu'il y a dans la cohorte historique. C'est cela ?

M. le Dr LENGLINE, Vice-Président.- Tout à fait. D'ailleurs, il y a une étude randomisée qui a été menée. Elle n'est pas présentée dans le dossier parce qu'elle va probablement être soumise pour obtenir une autre AMM, mais elle a randomisé des patients en première rémission complète quel que soit leur niveau de MRD, entre blinatumomab et la poursuite du traitement standard de chimiothérapie, plus ou moins la greffe selon les indications.

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

Mme le Pr CASTAIGNE, membre de la CT.- Je voulais poser une question à Étienne. J'ai vu dans le design de l'étude que les patients pouvaient éventuellement recevoir le blinatumomab trois fois quatre semaines de suite. Est-ce une réalité ou pas ? C'est long.

M. le Dr LENGLINE, Vice-Président.- En général, il est conseillé de faire une pause de quinze jours entre les cycles, mais dans la stratégie, quand il y a une indication de greffe, comme cela a été considéré pour 80 % des patients de cette étude — à tort ou à raison d'ailleurs, et on peut se poser la question —, les patients reçoivent du blinatumomab jusqu'au jour où ils entrent en greffe. Les greffes sont faites en général dans les deux mois qui suivent. On ne fait pas en continu sans arrêter.

Mme le Pr CASTAIGNE, membre de la CT.- Même avec les intervalles, si tu fais trois fois quatre semaines, cela commence à faire pas mal de temps.

M. le Dr LENGLINE, Vice-Président.- Oui. Après, en termes de temps, c'est aussi le temps que dure un traitement de chimiothérapie intensive de consolidation. C'est 6 mois. Ce sont quand même des patients qui actuellement reçoivent quasiment 6 mois de chimiothérapie intensive presque en continu, tous les 15 jours, avec au milieu une intensification. Ce sont des traitements très lourds. C'est l'un des autres avantages du blinatumomab. C'est que c'est un traitement qui permet qu'ils soient chez eux.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Étienne, quels sont tes commentaires pour la valorisation, avant qu'on vote ?

M. le Dr LENGLINE, Vice-Président.- Je crois qu'on n'est pas dans les standards de niveau de preuve qu'on attend d'avoir pour mettre une ASMR IV comme revendiqué. Une ASMR IV, c'est ce qu'on a mis à l'étude TOWER de blinatumomab, une étude de phase 3 avec un gain en survie globale. Je pense que le niveau de données que nous avons n'est pas très robuste.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Jean-Christophe Lega ?

M. le Pr LEGA, membre de la CT.- Pourquoi un SMR important, si le niveau de preuve n'est pas bon ?

M. le Dr LENGLINE, Vice-Président.- Parce que la maladie est grave, qu'il y a une place dans la stratégie, que le rapport bénéfice attendu sur risque est plutôt favorable. Si tu regardes les déterminants du SMR, pour moi, c'est plutôt un SMR important. C'est la quantité d'effet qui est difficile à évaluer, il me semble.

M. le Pr LEGA, membre de la CT.- Tu n'as pas le contrefait, tu ne sais pas ce qu'il se serait passé s'ils n'avaient pas été exposés. On imagine qu'ils n'iraient pas tous bien, mais en fait, on a quand même du mal à extrapoler même un effet absolu de la molécule en l'absence de comparaison directe.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- On a la comparaison indirecte sur des données individuelles qui apporte quand même un minimum d'informations, je pense.

M. le Pr LEGA, membre de la CT.- C'est cela, on est dans le minimum d'informations. Il faut valider toutes les hypothèses qui sont suggérées.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Le problème, c'est sur ceux qui sont MRD+, parce que sur les MRD-, on va avoir un essai randomisé. Non ?

M. le Dr LENGLINE, Vice-Président.- Oui.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Je ne comprends pas pourquoi ils ne nous ont pas présenté les MRD négatifs plutôt que les MRD positifs.

M. le Dr LENGLINE, Vice-Président.- On va le voir, je pense.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Je voulais voir une chose avec toi. Pour un malade qui a une LAL de ce type, combien vont être négatifs par rapport aux positifs ?

M. le Dr LENGLINE, Vice-Président.- Il y en a entre deux tiers et la moitié.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- De négatifs ou de positifs ?

M. le Dr LENGLINE, Vice-Président.- Cela dépend du moment auquel tu regardes et du seuil que tu te donnes. Là, les critères de l'étude, c'était d'avoir plus que 10^{-3} après déjà des cures de consolidation. Là, tu sélectionnes vraiment les plus « graves ». Si tu te donnes un seuil de

10^{-4} juste au moment de la rémission, avant consolidation, tu vas avoir plus de patients, mais je pense que 10^{-3} en cours de consolidation, c'est plutôt une minorité. Ce sont les plus graves.

Après, je pense qu'on peut discuter le niveau de SMR, mais globalement, je pense que vu les évaluations précédentes dans les autres contextes, celles qu'on va voir, et en tout cas les niveaux de données qu'on a sur le médicament et la place dans la stratégie aujourd'hui, compte tenu de la toxicité du traitement standard, je ferais plutôt porter l'absence de valorisation sur l'ASMR que sur le SMR. Après, on peut voter.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Je crois que Hugues Blondon veut intervenir.

M. le Dr BLONDON, membre de la CT.- J'ai une question pour bien comprendre. En fait, le but de la consolidation et de supprimer la maladie résiduelle, c'est la condition pour amener les patients à la greffe ? C'est-à-dire que tu ne les greffes pas s'ils ont une maladie résiduelle ?

M. le Dr LENGLINE, Vice-Président.- Oui. Aujourd'hui, quelqu'un qui est en rémission complète, qui n'a pas de maladie résiduelle, à qui tu ne fais pas de greffe et tu continues un traitement standard, a plus de deux tiers de chances d'être guéri.

M. le Dr BLONDON, membre de la CT.- Je n'ai pas bien compris du tout la stratégie, alors.

M. le Dr LENGLINE, Vice-Président.- C'est pour cela que j'avais essayé de la détailler au mieux dans mon rapport.

M. le Dr BLONDON, membre de la CT.- C'est compliqué pour les néophytes.

M. le Dr LENGLINE, Vice-Président.- Les patients, au moment du diagnostic, reçoivent une induction avec des chimiothérapies. Au bout de 28 jours, normalement, leur moelle repart. Ils sont en rémission complète. On vérifie. Cela veut dire qu'on ne voit plus la maladie au microscope. À ce moment-là, on fait l'analyse de la maladie résiduelle. En fait, il y a une quantification. On met « plus » et « moins », mais c'est une quantification.

Chez les patients qui ont une maladie résiduelle qui n'est pas détectable, on continue le traitement comme on le fait depuis 20 ans, c'est-à-dire des chimiothérapies intensives pendant 6 mois et des chimiothérapies non intensives pendant 2 ans. C'est le traitement d'entretien.

À ce moment-là, la plupart de ces patients n'auront jamais de rechute dans les 5 ans qui suivent, et on considère qu'ils sont guéris. Puis, il y en a quelques-uns qui vont rechuter, généralement dans les années qui suivent.

Pour ceux qui ont une maladie résiduelle positive, aujourd'hui, la plupart des groupes considèrent que plutôt que de continuer le traitement standard pour lequel on sait qu'avec une maladie résiduelle positive il y aura une rechute — ce sont les courbes que je vous ai montrées sur la méta-analyse -, il faut faire une greffe parce que cela permet de diminuer le taux de rechute même si la greffe n'a jamais été randomisée dans une étude. Elle n'a jamais été randomisée, mais sur des cohortes, on voit que les patients qui rechutent un peu moins, surtout si on avait trouvé le moyen de négativer leur maladie résiduelle avant la greffe.

M. le Dr BLONDON, membre de la CT.- C'était cela, ma question. Il y a quand même un facteur pronostique. Il vaut mieux négativer autant que possible la maladie résiduelle avant la greffe. C'est un objectif.

M. le Dr LENGLINE, Vice-Président.- Plus c'est bas, mieux c'est. Plus c'est détectable en cours de traitement, plus le risque de rechute est important. C'est assez logique, puisque c'est quand même la maladie qu'on détecte.

M. le Dr BLONDON, membre de la CT.- Ma question était de savoir à quoi servait le BLINCYTO. Maintenant, c'est plus clair. C'est d'amener à la greffe en situation avec le moins de maladie résiduelle possible.

M. le Dr LENGLINE, Vice-Président.- Je suis désolé. C'est vrai que ce sont des schémas qui se sont un peu complexifiés.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Nous allons voter. Nous étions prêts à le suivre, Étienne, dans le Bureau, donc avec un SMR important et une ASMR V.

M. le Dr KOUZAN, membre de la CT.- Avant de voter, il n'y a pas première ligne et deuxième ligne ?

M. le Dr LENGLINE, Vice-Président.- Je me suis posé la question de savoir s'il fallait différencier. Après, honnêtement, je trouve que cela complexifie les choses. On a une étude qui a inclus des patients dans les deux situations. Je ne suis pas sûr qu'il y ait besoin d'avoir ce niveau de granularité.

M. le Dr LACON, membre de la CT.- On n'a pas parlé d'ISP, Michel. Il y a le fait que cela puisse se faire à domicile.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Il n'est pas demandé.

M. le Dr LACON, membre de la CT.- Oui, mais je croyais que maintenant, on le faisait systématiquement même quand il n'était pas demandé.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Tu as raison. Nous n'avons pas retenu l'ISP.

M. le Dr LENGLINE, Vice-Président.- Si on prend le petit tableau de l'ISP dans notre doctrine, je pense qu'on est dans une situation rare avec un besoin médical partiellement couvert, avec prévalence faible. Il faut quand même à la fois un impact supplémentaire sur la morbidité — et là, la démonstration n'est pas vraiment faite — et l'amélioration du parcours de soins, je suis plutôt d'accord. Du coup, je ne suis pas sûr que cela entre vraiment dans nos cases.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Sur la morbidité.

M. le Dr LENGLINE, Vice-Président.- Oui.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Nous votons donc sur l'ISP, le SMR et l'ASMR.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Mme LUZIO, pour la HAS.- Vous étiez 20 votants. Il y a 20 voix pour une absence d'ISP, 18 voix pour un SMR important et 2 voix pour un SMR modéré. Pour le niveau d'ASMR, ce sera une ASMR V à 20 voix.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- C'est donc un SMR important, une ASMR V et une absence d'ISP.

Seul l'avis de la CT fait foi - Occultations sous la responsabilité du laboratoire