



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 15 mai 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. BLINCYTO - Audition – Extension d'indication

M. le Pr COCHAT, Président.- Nous passons à BLINCYTO. C'est une audition. Nous allons faire entrer le laboratoire AMGEN.

M. DIATTA, pour la HAS.- Nous sommes en avance.

M. le Pr COCHAT, Président.- Nous n'avons pas un dossier à voir vite ?

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Je vais m'absenter pendant une demi-heure, cela ne vous dérange pas.

M. le Pr COCHAT, Président.- Nous allons attendre qu'ils se connectent.

(M. Jean-Vannak Chauny, M. Romain Parmentier, M. Guillaume Oller et M. le Pr Nicolas Boissel rejoignent la séance.)

M. le Pr COCHAT, Président.- Bonjour, messieurs-dames d'AMGEN. Nous allons démarrer avec l'audition au sujet de BLINCYTO. Le dossier va nous être présenté par le chef de projet. Ensuite, nous vous laisserons la parole pour quinze minutes précises puis dix minutes précises d'échanges avec la CT.

Un chef de projet, pour la HAS.- Bonjour à tous. Vous recevez aujourd'hui le laboratoire AMGEN dans le cadre de l'audition relative à la demande d'inscription de la spécialité BLINCYTO 38,5 microgrammes, poudre pour solution à diluer et solution pour perfusion dans l'indication suivante.

BLINCYTO est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes présentant une leucémie aiguë lymphoïde à précurseur B exprimant le CD19 avec chromosome Philadelphie négatif en première ou seconde rémission complète avec une maladie résiduelle minimale positive égale ou supérieure à 0,1 %.

Pour rappel, la commission a examiné ce dossier le 13 mars et a octroyé un SMR important dans le périmètre de l'AMM et une ASMR de niveau V dans la stratégie thérapeutique. Le laboratoire souhaite revenir sur le niveau d'ASMR. Je lui laisse la parole.

M. CHAUNY.- Monsieur le Président, messieurs les vice-présidents, mesdames et messieurs les membres de la commission et des services de la Haute Autorité, bonjour. Je m'appelle Jean-Vannak CHAUNY et je suis le Directeur accès au marché pour le laboratoire AMGEN France. Je suis accompagné aujourd'hui de Romain Parmentier, responsable accès au marché et Guillaume Oller, responsable médical.

Nous avons également le plaisir d'être accompagnés d'un expert clinicien, le Professeur Nicolas Boissel, PU-PH d'hématologie à l'Hôpital Saint-Louis AP-HP à qui je laisserais la parole dans quelques instants.

Vous avez rappelé l'indication concernée, à savoir chez les patients en première ou seconde rémission complète avec une maladie résiduelle minimale MRD positive. Comme cela a été rappelé, la commission a octroyé un SMR important dans le périmètre de l'indication AMM et une ASMR V dans la stratégie thérapeutique et nous souhaitons aujourd'hui revenir notamment sur la MRD en tant que premier facteur pronostic dans la LAL, le bénéfice clinique du blinatumomab sur la réponse complète de la MRD et sur la survie sans rechute ainsi que le niveau d'ASMR attribué à la spécialité BLINCYTO.

Je passe tout de suite la parole au Professeur Nicolas Boissel.

M. le Pr BOISSEL.- Bonjour, je suis hématologue à l'hôpital Saint-Louis et je suis également responsable du groupe GRAALL, le groupe d'étude des leucémies aiguës lymphoblastiques de l'adulte qui est un groupe réunit 80 centres en France, en Belgique et en Suisse. Mes liens d'intérêt sont affichés sur cette diapositive.

Sur la diapositive suivante, je voulais très rapidement rappeler la stratégie thérapeutique de prise en charge de la leucémie aiguë lymphoblastique. Il s'agit d'un traitement qui est relativement long et qui, quand il ne fait pas recours à l'allogreffe, ce qui est la majorité des cas, fait appel à un traitement d'environ 2 ans et demi à 3 ans avec une première phase dite d'induction qui permet d'obtenir une rémission complète, puis une phase de plusieurs mois qui alterne des traitements dits de consolidation et d'intensification retardée de la chimiothérapie intensive, puis un entretien d'environ 18 mois à 2 ans qui se solde par un suivi de la maladie. Les patients peuvent à tout moment rechuter ou être réfractaires à la phase d'induction même si cette dernière situation est tout à fait exceptionnelle.

Le suivi de la réponse se fait par des outils qu'on appelle de maladie résiduelle sur lesquels je vais revenir sur la diapositive suivante et qui sont des outils qui permettent de guider la stratégie thérapeutique. Cet outil de maladie résiduelle, vous le savez probablement, s'est substitué depuis une vingtaine d'années à l'analyse simple au microscope de la réponse médullaire. Grâce à des outils de cytométrie de flux ou de biologie moléculaire, on a accès à une quantification beaucoup plus précise du reste de cellules qui est présent dans la moelle osseuse aux différents stades de traitement.

Ce niveau de maladie résiduelle a été validé en pédiatrie et en médecine adulte comme le principal facteur pronostic associé au risque de rechute, mais également à la survie, et ce en analyse multivariée quand on prend en compte les autres facteurs pronostiques, que ce soit la leucocytose ou la génétique de la maladie. Il y a plusieurs analyses de groupes coopérateurs. Ici, on cite une méta-analyse qui a montré que le risque de décès était lié à la réponse MRD précoce post-induction et dans les phases de consolidation initiale. Dans cette méta-analyse qui reprend plus de 800 patients adultes, vous voyez que le risque de décès est réduit de près de 70 % chez les patients qui obtiennent une MRD négative versus ceux qui ne l'obtiennent pas.

L'étude pivot BLAST s'est intéressée à des patients principalement en première rémission complète, mais également à des phases ultérieures de la maladie, mais toujours en rémission complète. La question qui était posée était de savoir si le blinatumomab permettait de convertir la MRD détectable en MRD indétectable. Le critère de jugement secondaire était la survie sans rechute.

Dans cette étude de phase 2, 113 patients étaient évaluable sur la réponse MRD et 77,9 % avaient obtenu une MRD indétectable après exposition au blinatumomab. Il y a très peu de données dans la littérature qui donnent une idée de ce que peut donner la chimiothérapie en termes de MRD conversion mais notre expérience est de l'ordre de 15 % à 20 %. La survie sans rechute était, à 18 mois, de 53 % sans censure à l'allogreffe et de 54 % si les patients étaient censurés à l'allogreffe après exposition au blinatumomab.

Vous voyez que cette absence de grosse variation entre les données censurées et non censurées, qui a été confirmée par d'autres études, laisse penser que peut-être, cette stratégie pourrait, dans l'avenir, se substituer à une stratégie d'allogreffe chez les patients mauvais répondeurs. C'est en tout cas ce qui sera exploré dans le futur protocole académique GRAALL.

Sur la diapositive suivante, vous avez un focus de l'analyse sur les patients en première rémission complète, qui une fois de plus étaient majoritaires dans cette étude. Vous voyez que la réponse MRD sur la gauche est de l'ordre de 80 %, de 82,2 % chez les patients en première rémission complète versus 70 % chez les patients en deuxième rémission complète, et qu'il y avait une différence de survie sans rechute chez les patients en première rémission complète. Ils étaient 75, 62 % à 18 mois versus 34 % pour les patients en deuxième rémission ou en phase plus tardive de la maladie, et ces patients étant au nombre de 35.

Une comparaison indirecte a été effectuée des résultats de cette étude en comparaison à une cohorte historique de patients traités en Europe en première rémission complète. Cette comparaison indirecte a été effectuée après ajustement par score de propension sur des données individuelles et le critère de jugement principal de cette étude était de nouveau la survie sans rechute. Il a été observé une différence en termes de médiane de RFS, 8,3 mois dans la cohorte historique versus 35,2 mois chez les patients exposés au blinatumomab, ce qui montre une réduction du nombre d'événements de RFS (donc survie et rechute) de 50 %.

En 2014, notre groupe coopérateur a initié une étude de première ligne, GRAALL-2014. Vous voyez que nous avons repris le schéma que je vous ai indiqué sur la première diapositive et l'induction d'inspiration pédiatrique chez les patients de 15 à 60 ans et de 18 à 60 ans à partir de 2014, des consolidations intensives, la reprise de schémas de type induction et un monitoring assez strict de la maladie résiduelle en post-induction en cours de consolidation qui permettait de déterminer si les patients avaient une indication d'allogreffe ou pas en première rémission complète, avec des seuils de maladie résiduelle qui étaient à 10^{-3} en post-induction et à 10^{-4} en cours de consolidation.

Sur la diapositive suivante est détaillée une sous-étude de cette étude principale qui a été appelée l'étude QUEST, qui avait pour objectif d'observer l'efficacité du blinatumomab en consolidation des patients en première rémission complète dans une sous-population de patients dits à haut risque. Le haut risque était défini par une maladie résiduelle positive en fin d'induction — et les deux tiers de cette cohorte avaient ce critère-là — mais également des critères de haut risque sur les caractéristiques de la maladie. C'est un peu technique, mais en gros, deux critères étaient retenus qui sont assez fréquents dans cette population, à savoir à la fois le réarrangement d'un gène qu'on appelle MLL et une délétion intragénique d'un deuxième gène qu'on appelle IKZF1.

L'ensemble de ces patients au cours de l'étude étaient potentiellement éligibles pour recevoir du blinatumomab, et un peu plus de 90 patients en ont reçu. L'étude princeps a duré plus longtemps, ce qui fait que des patients avec les mêmes critères ont démarré la deuxième consolidation sans avoir accès au blinatumomab, ce qui nous a permis de créer un groupe contrôle interne et une comparaison des patients ayant reçu du blinatumomab versus ceux qui n'en ont pas reçu dans ce groupe de contrôle interne.

Deux analyses ont été montrées au congrès européen en 2012 et en 2013. Les résultats vous sont montrés ici sur la droite pour la première présentation, avec une réduction des événements de type RFS sur le schéma en haut à droite, donc une amélioration de la RFS qui était associée à une réduction du risque de rechute, comme vous le voyez sur le schéma du bas. Une actualisation de cette analyse a montré que cette différence s'accroissait avec le temps sur la présentation qui a eu lieu en décembre dernier au congrès américain.

En conclusion, la maladie résiduelle positive après induction en cours de consolidation constitue un besoin médical important chez les patients atteints de LAL, qu'ils aient ou sans chromosome Philadelphie. Je ne vais pas m'étendre ici, mais c'est comme je l'ai dit le critère pronostic principal dans cette pathologie.

L'immunothérapie de type blinatumomab apporte un bénéfice qui nous paraît clair en termes de réponse de la MRD, puisqu'environ 80 % vont négativer leur MRD - je ne l'ai pas dit tout à l'heure, mais pour quasiment 100 % d'entre eux c'est après une cure de blinatumomab -, et la survie sans rechute, dans l'étude BLAST, était à 14 mois de 54 %, améliorée par rapport à un contrôle externe qui était constitué de patients traités dans des pays européens, avec une réduction du risque de 50 %, ce qui est retrouvé dans l'étude française QUEST où le groupe contrôle est issu du même protocole sans exposition au blinatumomab avec le même type de critères de risque et une réduction du risque d'environ 40 %.

Ce bénéfice est principalement observé en première rémission complète. C'était 68 % des patients inclus dans BLAST et évidemment l'ensemble de nos patients dans l'étude GRAALL-QUEST, et il est clair que pour l'ensemble des cliniciens en France, le blinatumomab est devenu une approche thérapeutique privilégiée chez les patients en première rémission complète qui ont une maladie résiduelle positive. C'est une recommandation de notre groupe. C'est une recommandation qui est reprise par d'autres sociétés savantes notamment nord-américaines.

L'intérêt que nous n'avons pas détaillé dans cette présentation, c'est que l'administration du blinatumomab va se faire en ambulatoire sans impact sur l'hématopoïèse contrairement à la chimiothérapie, qu'elle est mieux tolérée et que les études ont montré généralement chez l'enfant et chez l'adulte une amélioration de la qualité de vie par rapport à la chimiothérapie dans ce contexte.

Je vous remercie pour votre attention.

M. CHAUNY.- Merci beaucoup, Professeur Boissel. En conclusion et compte tenu de l'ensemble des éléments qui viennent de vous être présentés, notamment le faisceau d'arguments en faveur d'une efficacité de blinatumomab sur la réponse complète de la MRD et la survie sans rechute, et tenant compte des limites méthodologiques de certaines études présentées aujourd'hui, nous souhaitons que la commission puisse reconsidérer son

évaluation et ainsi modifier le niveau d'ASMR attribué à la spécialité BLINCYTO, le blinatumomab, en faveur d'une ASMR IV spécifiquement chez les patients en première rémission complète, là où le besoin médical est le plus important et où le niveau de preuve l'est également, chez les patients en première rémission complète avec une maladie résiduelle minimale positive. Nous vous remercions pour votre attention et restons à votre disposition pour répondre à vos questions.

M. le Pr COCHAT, Président.- Très bien, merci. Avez-vous des questions ou des commentaires ? Michel Clanet ?

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Merci de votre présentation. Nous nous étions un peu étonnés du délai qu'il y a entre l'autorisation de mise sur le marché qui date déjà de 2019 et le délai avec la demande de remboursement. Vous nous direz peut-être un petit mot là-dessus. Surtout, la question que je voulais vous poser est la suivante. Pourquoi n'avez-vous pas fait d'étude comparative vis-à-vis de chimiothérapie/greffe comme vous avez pu le faire chez l'enfant en deuxième rémission ?

M. CHAUNY.- Je vais prendre la question. Pour votre première question sur le délai, quand on se remet en arrière sur l'AMM en 2019, on ne disposait que de cette étude de phase 2 non comparative. Les éléments sur la comparaison indirecte n'étaient d'ailleurs pas encore finalisés. Les travaux sur l'intégration de blinatumomab dans le schéma du GRAALL via cette étude GRAALL-QUEST étaient encore en cours de discussion et à peine lancés.

C'est vrai que quand on se remet cinq ans en arrière, nous nous étions abstenus de demander le remboursement dans la mesure où, compte tenu de la doctrine de l'époque et du niveau de preuve des données de l'époque, qui était inférieur à celui d'aujourd'hui, nous nous étions abstenus de demander le remboursement pour cette raison.

Pour répondre à votre question sur l'absence de phase 3 contrôlée randomisée, c'est vrai que ce sont des situations cliniques quand on se remet cinq ans en arrière, où la MRD était déjà faite en routine dans certains pays et pas forcément dans d'autres. Il y avait finalement un positionnement entre deux lignes de traitement qui n'était pas évident. Le schéma de traitement du blinatumomab était un peu nouveau à l'époque, il était parfois compliqué de mener ces études en multicentrique. Cela reste aussi malgré tout une population de patients qui n'est pas la majorité des patients LAL. La majorité des patients sont en rémission complète et avec une maladie résiduelle minimale négative après l'induction et les premières cures de consolidation. L'étude n'a donc pas été menée à l'époque pour ces raisons.

M. le Pr BOISSEL.- L'étude a été débutée assez précocement dans la maladie résiduelle positive, c'était d'ailleurs assez ingénieux de le faire comme cela. Comme les résultats ont été considérés comme excellents, ils ont permis d'obtenir les autorisations de mise sur le marché qu'on connaît. Pour GRAALL, au moment où s'est posée la question de savoir quelle allait être notre stratégie, on a pensé à l'époque qu'on n'aurait pas la puissance suffisante pour répondre dans le cadre d'une phase 3. C'est pour cela que nous sommes partis sur l'idée d'une phase 2. C'est le premier point.

Mon deuxième commentaire, c'est que vous avez cité les deux études randomisées de phase 3 en rechute chez l'enfant, qui sont de très belles études qui n'ont pas vraiment comparé la

stratégie de greffe à la stratégie de blinatumomab. Tous les patients étaient en indication d'allogreffe. C'est la chimiothérapie de consolidation qui a été comparée au blinatumomab. Je crois qu'aujourd'hui la vraie question, étant donné les résultats, c'est de savoir quelle va être la place de la greffe.

Je laisse de côté l'enfant en deuxième rémission complète, mais pour nous, en première ligne, c'est l'essai académique qu'on se propose de débiter. Nous serons peut-être même les seuls à poser la question comme ça, mais c'est effectivement la question qui vient maintenant.

M. le Pr COCHAT, Président.- Notre chef de projet ?

Un chef de projet, pour la HAS.- J'ai juste une question par rapport à la slide numéro 6, où la Kaplan-Meier avec ou sans censure d'allogreffe est superposable. Il me semble que vous avez conclu que cela pourrait potentiellement dans un futur proche se substituer à l'allogreffe, mais c'est uniquement sur la survie sans rechute. Qu'en est-il de la courbe sur la survie globale ?

M. le Pr BOISSEL.- Les courbes de survie globale dans cette étude et dans d'autres études sont à peu près similaires, voire parfois meilleures. Ce sont toujours les petits sous-groupes qui ont été évalués. Cela a été réobservé dans des études en vie réelle menées par AMGEN, des études en vie réelle menées par le groupe GRAALL en France notamment dans la période d'accès précoce au blinatumomab.

À la fois en RFS et en survie, les courbes sont souvent superposables ou un peu au-dessus après censure. Ce n'est pas la stratégie qui est forcément la meilleure pour regarder l'effet de l'allogreffe, mais on est toujours face à cette situation d'avoir un petit nombre de patients et de ne pas pouvoir répondre clairement à la question. C'est pour cela qu'il nous semble important d'avoir une étude randomisée et nous souhaitons l'amener dans l'avenir, mais je crois que la question est un peu différente.

Un chef de projet, pour la HAS.- Très bien, parce qu'il me semblait que les courbes étaient légèrement différentes pour la survie.

M. le Pr BOISSEL.- C'est une constatation visuelle. À ma connaissance, il n'y a pas d'analyse de l'effet de l'allogreffe après blinatumomab en première ligne qui est faite. Il n'y en a pas en étude randomisée, mais avec d'autres méthodologies non plus.

C'est donc juste une impression clinique, mais qui est suffisamment forte et suffisamment partagée pour faire dire au groupe français que la question à poser actuellement est celle-là. Est-ce que les patients vont continuer à bénéficier de l'allogreffe alors qu'avant blinatumomab, en situation de maladie résiduelle positive, ils sont clairement candidats à la recevoir ?

Encore une fois, je ne suis pas sûr que ce soit la question à discuter ici. C'est vraiment une projection sur des observations récurrentes sur un petit nombre de patients qui fait que cela nous paraît être la question clinique pour l'avenir.

M. le Pr COCHAT, Président.- Merci. Sylvie Castaigne ?

Mme le Pr CASTAIGNE, membre de la CT.- Je m'interrogeais aussi sur la place de l'allogreffe. Votre but serait d'avoir une étude randomisée, maintenant, une fois que vous avez obtenu une MRD négative après blinatumomab. C'est cela ? C'est de randomiser entre allogreffe ou pas chez des personnes qui peuvent la recevoir, qui ont un donneur, etc. ? Dans ce cas, est-ce que l'idée est de poursuivre encore du blinatumomab ou pas ?

M. le Pr BOISSEL.- On l'a vu dans l'étude BLAST et c'est aussi notre expérience, la réponse MRD est très précoce. C'est-à-dire qu'elle se voit après un cycle et on rattrape quelques patients ultérieurement, mais la réponse est quasi maximale après un premier cycle, en termes de MRD, avec les outils dont nous disposons aujourd'hui.

L'idée est donc effectivement de définir des candidats à l'allogreffe sur un schéma classique, historique, de chimiothérapie, avec ce qu'on sait de la valeur de la MRD dans un contexte classique, parce qu'évidemment la MRD doit être réinterprétée en fonction de ce qu'on a fait avant. Par contre, on sait l'interpréter après une chimiothérapie de type induction standard. On prendrait donc cette décision d'éligibilité à ce moment-là, et les patients recevraient au moins un cycle de blinatumomab, la MRD serait réévaluée, les patients qui resteraient positifs resteraient candidats à l'allogreffe.

Je pense que là-dessus on a aussi des arguments pour dire que les patients qui ne répondent ni à la chimiothérapie ni à l'immunothérapie sont des patients qui doivent aller vers d'autres stratégies plus intensives, et les autres seront randomisés. En tout cas, c'est ainsi que nous souhaitons démarrer l'étude académique française belge et suisse cette année. Pour dire les choses très clairement, c'est une stratégie qui sera explorée à la fois dans les LAL sans chromosome Philadelphie, qui nous intéressent aujourd'hui, mais aussi avec chromosome Philadelphie, où la combinaison avec les inhibiteurs de tyrosine kinase a montré des résultats extrêmement impressionnants notamment dans les études italienne et nord-américaine.

Mme le Pr CASTAIGNE, membre de la CT.- Il n'y aurait donc pas de poursuite du blinatumomab ?

M. le Pr BOISSEL.- Si, excuse-moi, je n'ai pas répondu à la question. Actuellement les patients, dans le bras investigational non-allogreffe continueront à recevoir entre quatre et cinq cycles de blinatumomab à la fois en combinaison avec la chimiothérapie dont on pense qu'elle reste importante dans cette pathologie, et jusqu'à, en gros, le début de la phase d'entretien.

M. le Pr SOCHAT, Président.- Je suis obligé de vous recadrer un peu, parce qu'on parle du futur. On n'est pas sur l'évaluation.

Mme le Pr CASTAIGNE, membre de la CT.- Pour revenir sur l'étude et l'histoire de la survie, je pense que beaucoup de personnes sont convaincues de l'intérêt de la MRD comme substitut aux anciennes rémissions cytologiques, c'est sûr, et du pronostic de l'association avec le pronostic sur la survie, mais dans votre étude, on est un peu frustré de ne pas voir de résultats sur la survie globale.

M. CHAUNY.- Je peux répondre sur cette question. Nous avons les données sur la survie globale, nous les avons également intégrées dans la comparaison indirecte. C'est vrai que probablement pour des raisons de puissance statistique, cela ne sort pas significatif. Malgré

tout, le hazard ratio est inférieur à 1 et en faveur de blinatumomab comme l'est le hazard ratio sur la survie sans rechute donc nous ne les avons pas présentés avec des intervalles de confiance qui sont trop larges.

Cela mériterait évidemment d'être confirmé. Je pense, Professeur Boissel, que dans l'étude GRAALL-QUEST vous avez aussi une tendance numérique clairement en faveur du blinatumomab versus chimiothérapie sans que cela ne puisse être significatif. Je ne sais pas d'ailleurs si sur un suivi supplémentaire ce serait toujours le cas, mais en tout cas les éléments sont aussi en faveur d'une survie globale en faveur du blinatumomab sans que cela puisse être démontré par des tests significatifs aujourd'hui.

M. le Pr COCHAT, Président.- Très bien. Comme vous le voyez, le temps est écoulé pour les échanges. Nous vous remercions pour votre présentation et pour vos réponses à nos questions. Bonne journée à toute l'équipe.

(M. Jean-Vannak Chauny, M. Romain Parmentier, M. Guillaume Olle et M. le Pr Nicolas Boissel quittent la séance.)

M. le Pr COCHAT, Président.- Je suis désolé, Jean-Christophe, il n'a pas eu le temps pour ton commentaire. Tu peux le faire maintenant si tu veux. De même, Etienne était un peu en situation délicate parce que Nicolas Boissel est dans son équipe, il était donc préférable qu'il n'intervienne pas pendant la présentation, mais peut-être veux-tu intervenir maintenant.

M. le Pr LENGLINE, Vice-Président.- Je n'ai pas spécialement de commentaire à faire. Les éléments qui ont été présentés par le laboratoire reprennent des points qui ont largement été débattus lors du débat initial. C'est un dossier qui souffre de données qui sont de faible portée scientifique.

Je ne vous refais pas l'étude BLAST mais ce sont des patients qui étaient inclus à la fois en première rémission et en deuxième rémission, c'est un critère de jugement dont la surrogacy vis-à-vis de critères de jugement pertinents peut être discutée, ce sont des analyses indirectes qui ne montrent pas de bénéfice sur la survie globale, et pour l'étude QUEST, cela a peut-être été rappelé, mais nous n'avions à disposition que quelques diapositives présentées à des congrès, et notamment, il l'a rappelé tout à fait justement, le groupe à haut risque de l'étude QUEST, ce ne sont pas que des patients MRD positifs. Pour un tiers, c'était aussi des patients qui avaient un haut risque sur la base d'une génétique défavorable, ce qui peut aussi questionner sur la robustesse des résultats.

Après, je pense que nous devons évaluer le dossier et qu'en effet, c'est un bon médicament qui a été valorisé par la CT quand il a été évalué en rechute avec une étude randomisée qui montre un bénéfice en survie globale en rechute. C'est vraisemblablement une bonne indication de la maladie résiduelle, mais les données que nous avons ne sont pas de niveau suffisant pour valoriser comme on le fait pour d'autres dossiers en oncologie ou hématologie. Je pense qu'on n'a pas d'élément pour changer l'avis actuel.

M. le Pr COCHAT, Président.- Je suis de ton avis. Sylvie ?

Mme le Pr CASTAIGNE, membre de la CT.- Je trouve que c'est un peu sévère. Je dois dire que je suis assez impressionnée quand je vois les proportions de rattrapages, si on peut dire. Maintenant, on parle de maladie résiduelle. Avant, une chimiothérapie de rattrapage, on aurait dit « c'est formidable, on met en rémission complète des patients ». Là, c'est pareil, avec l'immunothérapie on met en rémission de très bonne qualité moléculaire les patients.

Concernant la surrogacy par rapport à la survie, on sait que les patients qui ont des MRD positives vont mourir même s'il n'y a pas eu de démonstration, etc. Ce sont toujours des raisonnements un peu statistiques, mais on sait que si on ne rattrape pas ces patients, ils vont mourir. Tu es d'accord avec cela, Étienne.

M. le Pr LENGLINE, Vice-Président.- Ils ont une indication d'allogreffe. Il n'y a pas 100 % de rechute chez des patients qui sont MRD positifs et qui poursuivent leur traitement par une allogreffe. Il a été montré notamment par le groupe GRAALL que la greffe de moelle allogénique améliore la survie des patients qui ont une maladie résiduelle positive en première RC. Ce n'est pas 100 % de décès des gens qui ont une maladie résiduelle positive.

Mme le Pr CASTAIGNE, membre de la CT.- Oui, mais justement quand ils montrent leurs courbes où il y a les patients allogreffés et les patients non allogreffés, ce sont exactement les mêmes donc c'est probablement que le traitement par blinatumomab les a remis en très bonne rémission. Certains n'ont pas besoin de l'allogreffe, d'ailleurs c'est ce qu'ils vont tester dans la suite et c'est pour cela que ça m'intéressait. Je suis plus enthousiaste sur un dossier comme ça.

M. le Pr LENGLINE, Vice-Président.- Je suis très enthousiaste sur ce médicament. Après, nous devons évaluer le dossier avec ses faiblesses et le niveau de démonstration. On ne peut pas évaluer les dossiers dans différentes maladies de façons complètement différentes. Nous devons évaluer les données que nous avons, il me semble. Après, je suis d'accord que cela négative la MRD.

M. le Pr COCHAT, Président.- Notre chef de projet ?

Un chef de projet, pour la HAS.- Je me permets de rebondir parce que je pense qu'il faut faire attention à l'interprétation de cette courbe. Sylvie, je pense que tu as pris la parole par rapport à cela, le fait que le pronostic est sombre chez les MRD positifs, mais la méta-analyse ne veut pas dire que pour une cohorte de patients qui passent de positive à négative, on a un gain de survie.

Cette étude veut juste dire que le statut MRD est associé à une moins bonne survie globale. On ne sait pas s'il y a un biais de sélection de ces patients-là ou non. C'est juste une différence importante. L'étude BLAST, qui montre une augmentation du pourcentage de MRD négatives, ne veut pas dire que le bénéfice clinique sera systématiquement retranscrit.

M. le Pr COCHAT, Président.- Jean-Christophe Lega ?

M. le Pr LEGA, membre de la CT.- Je voulais donner à l'industriel l'opportunité de défendre sa méthodologie. J'ai revu, peut-être comme vous, le rapport de Sylvie Chevret, qui n'est

malheureusement pas là pour prendre parole, mais on est non seulement sur des comparaisons indirectes, mais des comparaisons indirectes qui posent des problèmes.

Ce sont des patients issus de différents pays européens non précisés, inclus entre 2000 et 2014, avec des stratégies thérapeutiques qui sont non décrites, donc une hétérogénéité qui est probablement très importante, mais qui n'est pas prise en charge par les modèles. Je voudrais soulever aussi la sélection des variables qui n'est pas décrite et d'autres limites, notamment sur les critères d'évaluation, le moment et la manière dont ils sont enregistrés, ce qui peut suggérer un biais. Habituellement, les biais, c'est une surestimation de l'effet traitement.

C'est peut-être une molécule prometteuse, mais nous n'en avons malheureusement pas la preuve actuellement pour pouvoir l'affirmer.

M. le Pr COCHAT, Président. - Très bien. Sur la base de ces échanges, je vous propose que nous votions sur le maintien ou non de l'avis, qui était un SMR important, une ASMR V dans la stratégie et une absence d'ISP.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Mme LUZIO, pour la HAS. - Vous étiez 19 votants. Il y avait 18 voix pour le maintien et 1 voix contre.

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