



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. VANFLYTA - Examen – Inscription

M. le Pr COCHAT, Président.- Nous passons à VANFLYTA.

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

M. le Pr COCHAT, Président.- Ce dossier va nous être présenté par notre chef de projet, avec comme rapporteurs Sylvie et Étienne.

Un chef de projet, pour la HAS.- Bonjour à tous. Vous allez examiner aujourd'hui la demande de remboursement de VANFLYTA, 17,7 milligrammes et 26,5 milligrammes en comprimés pelliculés, en ville et à l'hôpital, dans l'indication suivante. VANFLYTA (quizartinib) est indiqué en association avec la chimiothérapie d'induction standard à base de cytarabine et d'anthracycline et avec une chimiothérapie de consolidation standard à base de cytarabine, suivie d'un traitement d'entretien à base de VANFLYTA en monothérapie chez des patients adultes atteints d'une leucémie aiguë myéloïde nouvellement diagnostiquée avec mutation FLT3-TD.

VANFLYTA a obtenu une AMM centralisée le 6 novembre 2023. Dans le cadre de la demande, le laboratoire revendique un service médical rendu important, une ASMR IV au même titre que RYDAPT (midostaurine) dans la stratégie, et pas d'USP.

Cette demande repose principalement sur l'étude QuANTUM-First, une étude de phase 3, de supériorité, randomisée 1 : 1 en double aveugle, comparative versus placebo, en association à la chimiothérapie en phase d'induction et de consolidation, puis en monothérapie en entretien, chez les patients ayant une leucémie aiguë myéloïde nouvellement diagnostiquée et avec une mutation FLT3-ITD.

Au total, 539 patients ont été inclus dans cette étude, 268 dans le groupe quizartinib versus 271 dans le groupe placebo. Le critère de jugement principal était la survie globale. La supériorité de quizartinib a été démontrée par rapport au placebo après un suivi médian de 39 mois. Le hazard ratio était de 0,78. Le premier critère de jugement secondaire hiérarchisé était la survie sans événement. Elle était définie comme le délai entre la randomisation et la survenue d'une maladie réfractaire ou l'échec de traitement, ou la rechute après rémission complète, ou la rémission complète avec récupération hématologique incomplète, ou le décès toutes causes confondues.

La différence entre les deux groupes n'était pas significative. Par conséquent, l'analyse des critères hiérarchisés suivants a été interrompue.

La qualité de vie était exploratoire dans cette étude.

Concernant la tolérance, les effets indésirables graves ont été plus fréquemment rapportés avec le quizartinib, 54 % versus 45,9 %. Il s'agit notamment d'infections de type pneumonies et sepsis. Des effets indésirables cardiaques d'intérêt particulier ont été également plus fréquents avec le quizartinib, dont 3 % versus 1,1 % étaient de grade 3 ou 4. Ces événements

cardiaques étaient dans la majorité des cas résolus ou suivis d'une interruption de traitement ou d'une réduction de dose de traitement.

Enfin, les décès précoces ont été également plus fréquemment rapportés avec le quizartinib, pour 7,5 % versus 4,9 % dans les 60 jours. Ils avaient pour cause principale le sepsis. Ces décès étaient plus fréquents chez les patients âgés, donc de plus de 65 ans, et notamment en début de traitement.

Le laboratoire a également déposé les données d'une comparaison indirecte versus midostaurine qui a été considérée en développement concomitant. L'objectif de cette comparaison était de comparer l'efficacité du quizartinib à celle de la midostaurine en association à la chimiothérapie, notamment en termes de survie globale. Je laisserai ensuite nos experts revenir sur les résultats de cette comparaison indirecte, mais pour résumer, on n'avait pas de différence significative en survie globale. Elle est à interpréter avec précaution compte tenu des biais méthodologiques identifiés.

Le laboratoire a également déposé les données du registre DATA-ML. Il s'agit d'une étude rétrospective sur cinq ans, entre 2017 et 2021, menée aux CHU de Toulouse et Bordeaux. L'objectif était de décrire les caractéristiques des patients atteints d'une leucémie aiguë myéloïde avec la mutation FLT3 et suivis en vie réelle (les traitements reçus, les effets indésirables et l'épidémiologie de ces mutations).

La mutation FLT3 n'était pas un critère d'inclusion dans cette étude. Compte tenu du nombre très faible de patients qui ont cette mutation et qui sont traités par quizartinib, les résultats ne sont pas détaillés aujourd'hui.

Concernant les points de discussion, les points à discuter sont :

- premièrement le développement concomitant avec le RYDAPT (midostaurine). Le RYDAPT a obtenu une AMM en 2017 et a été évalué par la commission en 2018, alors que les inclusions dans l'étude QuANTUM-First concernant VANFLYTA ont commencé en 2016 ;
- les résultats de la comparaison indirecte versus RYDAPT qui ne sont pas concluants ;
- l'absence de supériorité démontrée en termes de survie sans événement dans l'étude QuANTUM-First ;
- par conséquent, l'interruption de l'analyse des critères hiérarchisés, notamment le taux de rémission complète ;
- l'impossibilité de distinguer l'apport du médicament en phase d'entretien dans l'étude QuANTUM-First chez les patients qui ont reçu l'allogreffe et chez les patients qui ne l'ont pas reçue, en l'absence de randomisation avant l'instauration du traitement ;
- un profil de tolérance marqué par des événements indésirables cardiaques, par des infections et une fréquence élevée de décès précoces.

Pour ce dossier, nous avons sollicité l'expertise du Docteur Étienne Lengliné et du Professeur Sylvie Chevret. Je laisse la parole à nos experts.

M. le Pr COCHAT, Président.- Merci. Étienne, c'est à toi.

M. le Pr LENGLINE, Vice-Président.- Je vous ai fait quelques diapositives. J'ai fait un rapport écrit aussi.

On est dans la leucémie aiguë myéloïde, que vous connaissez bien. Les mutations FLT3 dans les LAM, ce sont les altérations génétiques les plus fréquentes. C'est environ un tiers des cas. Ce sont des altérations qui activent de façon constitutive ce récepteur à tyrosine kinase qui en physiologie est très important pour la prolifération des cellules myéloïdes, donc les blasts de LAM ont fréquemment des altérations de FLT3 qui peuvent être soit des duplications internes en tandem (ITD), dont on parle aujourd'hui, soit plus rarement des TKD. On sait que cette altération génétique est de mauvais pronostic.

Dans toutes les séries qui ont analysé des patients traités intensivement, on retrouve un effet péjoratif sur la survie globale, et cet effet péjoratif est quand même pas mal lié aux coaltérations génétiques, puisque ce sont des maladies génétiquement assez hétérogènes.

La stratégie thérapeutique dans les LAM, c'est en premier d'évaluer l'éligibilité des malades à pouvoir recevoir une chimiothérapie intensive, laquelle est suivie d'une période d'aplasie qui dure environ 30 jours avec des toxicités muqueuses importantes, ce qui fait que globalement, au-delà d'un certain âge ou chez des patients avec un état général dégradé ou des comorbidités, on ne peut pas la réaliser sans prendre un risque trop important de mortalité précoce. C'est pour cela qu'en général, on considère que les patients au-delà de 65-70 ans ne sont pas éligibles pour une chimiothérapie intensive. Là, je vous renvoie aux évaluations que nous avons faites récemment de venetoclax + azacitidine pour les patients non éligibles à une chimiothérapie intensive.

En cas d'éligibilité à une chimiothérapie intensive, le schéma standard qui est assez consensuel est de faire une chimiothérapie forte d'induction pour obtenir une rémission complète suivie, en cas de rémission complète, d'une consolidation par chimiothérapie, et de préconiser pour les patients qui ont une altération FLT3 de faire une greffe de moelle, mais en définitive, c'est souvent une minorité des patients qui reçoivent une greffe de moelle compte tenu de l'état général post-chimiothérapie intensive, de la disponibilité du donneur et éventuellement de comorbidités qui rendent la greffe plus à risque.

Ensuite, il y a une période de surveillance, en espérant que les patients ne rechutent pas. Cette stratégie-là a évolué récemment puisqu'il y a un bénéfice qui a été montré récemment à donner, au lieu de la surveillance, un traitement d'entretien par azacitidine orale (ONUREG), que nous avons évalué avec un bénéfice en survie globale.

Chez les patients qui ont eu une greffe, il y a au moins un essai de phase 3 qui suggère un bénéfice en survie globale à donner un autre inhibiteur de FLT3, qui s'appelle sorafénib, mais qui n'a pas demandé d'AMM et qui n'a pas été évalué par la commission.

Je vous ai mis qu'il pouvait y avoir des variations autour de ce gros schéma d'administration, parce que nous avons évalué MYLOTARG il y a quelques années et puis VYXEOS, mais qui globalement ne changent pas ce schéma global là.

Ce schéma global a été modifié il y a quelques années par le développement d'un autre inhibiteur de FLT3 qui s'appelle la midostaurine, le RYDAPT, sur la base d'un essai qui s'appelle RATIFY et qui est assez proche de l'essai que nous voyons aujourd'hui, qui est un essai de phase 3 randomisé en add-on versus le traitement standard qui était sur la plaque précédente avec 700 patients qui avaient été randomisés. Ce sont des patients qui étaient un peu plus jeunes que ceux que nous voyons aujourd'hui. Ils ne pouvaient pas être inclus s'ils avaient un score OMS supérieur à 1.

Je vous ai remis toutes les dates. Les patients étaient inclus entre 2008 et 2014. Avec un gel de base en 2016 de telle sorte qu'il y ait un certain nombre d'événements de survie puisque le critère de jugement principal, comme aujourd'hui, était la survie globale, puis une publication en 2017, assez rapidement une AMM, puis une évaluation par la CT et une disponibilité du médicament avec une inscription au JO en décembre 2020. Dans cette étude, il y avait un effet bénéfique sur la survie globale avec un HR à 0,78.

Aujourd'hui, nous évaluons QuANTUM-First, qui a été présentée par le chef de projet tout à l'heure, qui est une grosse étude de phase 3 randomisée internationale. Les patients étaient inclus entre septembre 2016 et août 2019 et vous voyez qu'un des points de discussion va être de considérer que dans le bras standard, il n'y avait pas midostaurine, alors qu'en 2017 globalement il y avait une publication qui montrait qu'il y avait un bénéfice à la midostaurine, même si le produit n'était pas encore disponible, ce qui fait qu'on peut considérer qu'il y a une partie du recrutement, en tout cas qui a été fait alors que c'était des développements concomitants.

Les critères d'inclusion, c'était d'avoir moins de 75 ans, ce qui est logique et même un peu âgé pour des traitements intensifs, et un score OMS entre 0 et 2. C'est pareil, avec un score OMS à 2 chez les patients âgés, on sait qu'on prend quand même un risque de mortalité précoce important en faisant une chimiothérapie intensive.

Le traitement standard, le bras standard correspond tout à fait à la pratique courante, c'est-à-dire une chimiothérapie d'induction puis de consolidation. Les patients qui pouvaient recevoir une greffe de moelle avaient une indication de recevoir une greffe de moelle et puis recevaient ensuite le placebo ou le quizartinib à la fin de leur consolidation ou de leur greffe de moelle. Le critère de jugement principal était la survie globale.

La population d'inclusion est globalement assez standard. 539 patients ont été randomisés, c'est-à-dire 15 % des patients qui étaient screenés. Ils ont dû screener quasiment 3 500 patients pour pouvoir inclure des patients atteints de LAM avec FLT3-TD, ce qui est plutôt moins que ce à quoi on pourrait s'attendre compte tenu de la prévalence de cette altération, donc on suppose qu'il y a probablement quand même un peu une sélection de patients qui n'ont pas été inclus malgré le fait que le screening montrait une mutation, peut-être parce qu'ils avaient besoin de faire une chimiothérapie en urgence. Il y a possiblement un petit biais de sélection, mais les éléments qui ont conduit à un échec du screening ne sont pas précisés par le laboratoire.

Voilà la courbe de survie globale. Cela sort, par un test du logrank, significatif avec un HR à 0,77, c'est-à-dire exactement le même que celui qu'on avait avec l'essai RATIFY de la midostaurine. Néanmoins, il y a une question sur le bien-fondé d'utiliser des tests qui normalement font l'hypothèse de la proportionnalité des risques, ce qui n'a pas l'air d'être le cas puisque vous voyez que le risque n'a pas l'air d'être constant au cours du temps. Globalement, après 18 mois, 24 mois, les courbes sont assez parallèles.

Vous avez vu aussi sur la courbe qu'on observe un excès de mortalité précoce qui est essentiellement le fait de la toxicité médullaire qui est augmentée par le quizartinib, de la chimiothérapie intensive, avec notamment plus d'événements infectieux. Il y a 9,7 % dans le bras placebo d'adverse events conduisant au décès versus 11,3 %, essentiellement chez les patients âgés, essentiellement chez les patients avec un mauvais état général. C'est le risque principal des chimiothérapies intensives. On voit que le quizartinib augmente la toxicité médullaire de la chimiothérapie intensive.

On voyait le même phénomène dans l'étude midostaurine, peut-être un peu moindre, mais en sachant que les patients étaient moins âgés et en meilleur état général, ce qui peut possiblement expliquer qu'il y avait moins cet effet-là, mais c'était déjà le cas avec RATIFY.

En conclusion, il y a une problématique de développement concomitant avec midostaurine. Néanmoins, lorsque l'essai a débuté, et au moins pendant la première année de recrutement de patients, ce n'était pas connu par la communauté que midostaurine apportait un bénéfice chez ces patients-là, donc le bras comparateur était totalement loyal au moment où l'étude a débuté. J'ai repris, dans la doctrine, ce que nous avons mentionné sur la problématique des développements concomitants, c'est-à-dire qu'il fallait considérer qu'en début d'étude, le médicament qui aurait dû être le comparateur n'était pas disponible, mais bon, cela nous empêche quand même de connaître la place dans la stratégie thérapeutique de VANFLYTA par rapport à midostaurine.

Il y a un surcroît de toxicité initial qui est lié vraisemblablement à l'excès de toxicité de la chimiothérapie intensive en adjonction à quizartinib.

Le médicament avait été donné en add-on à toutes les phases de traitement, en induction, consolidation et maintenance, y compris post-greffe, et nous n'avons pas les moyens, comme ce n'était pas randomisé à chaque phase de traitement, de savoir si l'effet du médicament est le même à chaque phase. Notamment, après greffe de moelle, il n'est pas clair qu'il y avait vraiment un bénéfice à le donner en maintenance post-greffe.

La quantité d'effet est mesurée sur la survie globale, elle est statistiquement significative, mais on ne tient pas compte de l'absence de proportionnalité des risques. Je pense que Sylvie va en parler.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Je veux revenir vite fait sur l'essai, moi aussi. Là encore, je vais jouer toujours la même musique. Je vais insister sur les amendements qui ont eu lieu en cours d'inclusion sur le critère de jugement principal, puisqu'au départ, c'était l'EFS. Après, c'est devenu l'EFS + l'OS. On est passé d'un critère principal sur la survie sans événement à un cocritère principal qui est la survie + l'EFS. Enfin, c'est devenu la survie. Effectivement, ces amendements en cours d'essai me gênent toujours, mais bon.

L'effet est significatif alors qu'il y a deux choses. Comme vous l'a dit Étienne, d'une part les courbes se croisent au début. Du moins, elles sont très collées, et après elles se séparent. Si l'effet était constant à partir du sixième mois, on devrait s'attendre à ce que les courbes s'écartent, et là vous voyez qu'elles ne s'écartent pas, ce qui suppose aussi un problème d'un effet non seulement retardé, mais potentiellement qui diminue au cours du temps.

Cela dit, nous avons demandé au laboratoire – et d'ailleurs le NICE lui avait posé la même question –, qui nous a envoyé deux éléments de réponse qui me semblent un peu contradictoires. D'une part, on nous présente une estimation de l'effet mesuré au cours du temps, une estimation de la façon dont le risque relatif d'événement évolue au cours du temps, donc le rapport des fonctions de risque instantané, pour être un peu plus correcte, et effectivement, cela diminue puis cela augmente.

L'intervalle de confiance ne permet pas de faire passer une droite parallèle à l'axe des X, ce qui pour moi indique qu'il y a une non-proportionnalité des risques au cours du temps. Pourtant, ils nous fournissent une valeur de test qui n'est pas significative qui est à 0,85, donc loin s'en faut. Dans leur mail ils disent 0,99 donc je ne sais pas d'où vient cette valeur, c'en est encore une autre que je n'ai pas trouvée.

Toujours est-il que pour pondérer ce que vient de dire Étienne, dans la mesure où nous avons reçu des résultats de test qui nous disent le contraire, on est en droit de penser que possiblement, les risques sont proportionnels même si je dois avouer que les résultats présentés sont un peu discordants sur cela.

Je voulais ajouter que sur la survie, le HR observé est inférieur à celui qui était attendu par le laboratoire, puisque dans leur calcul d'effectif, ils attendaient un rapport de risque à 0,70, et vous voyez que là, il est plutôt proche de 0,78, mais bon.

Sur le deuxième critère de jugement, qui est un critère clef qui était l'EFS, qui est passé de principal, coprincipal à secondaire, comme par hasard, là, il n'est pas significatif. C'est un hasard, sûrement.

La deuxième chose que je voulais dire sur ce critère, c'est qu'il est porté surtout par l'état réfractaire, ce qui fait qu'on a des courbes qui sont ininterprétables en termes de délai de survenue d'un événement, puisque vous voyez qu'il y a plus de 50 % des malades qui sont réfractaires, donc les courbes s'effondrent, si vous voulez. Je me demande si cela a un intérêt de définir l'EFS dans cette maladie où il y a tant de malades qui sont réfractaires, donc c'était peut-être une question pour Étienne. Est-ce qu'il n'aurait pas mieux valu parler de taux de rémission non réfractaires, de taux de réponse, et éventuellement avec une DFS, c'est-à-dire regarder le délai de progression chez les malades une fois qu'ils ont répondu ?

M. le Pr LENGLINE, Vice-Président. - Je peux répondre tout de suite. C'est vrai que dans les essais LAM, ce n'est plus tellement fait comme cela. Maintenant, si on veut vraiment faire un cocritère avec la survie globale, en général, ce qui est pris, c'est le pourcentage de rémissions complètes. En plus, là, il y a un problème sur la définition qu'ils ont prise de la maladie réfractaire, puisqu'elle était définie par une absence de rémission complète dans les 42 jours, ce qui n'est pas tellement les délais reconnus habituellement pour évaluer la rémission complète. En général, on prend des délais un peu plus importants.

Je n'ai même pas vraiment parlé de ce critère secondaire.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- J'en ai parlé, parce qu'il était principal au départ et qu'au fur et à mesure il a rétrogradé. En plus, je voulais vous alerter sur l'allure très particulière des courbes, parce que je n'arrive pas à comprendre comment les agences acceptent qu'on antédate un événement. Tu viens de dire que c'était évalué à 42 jours, mais en fait on fait comme si on le savait dès l'inclusion, comme si on était capable de mettre une étiquette sur le front des malades pour dire « vous avez une forme réfractaire », puisqu'on leur met un délai à zéro. Je trouve cela biaisé, de toute façon, comme façon de faire, surtout que parfois, ils le font différemment. On a déjà vu la FDA qui leur demande de recommencer. On l'a vu à une semaine ou deux. Ils ont refait l'analyse en les mettant à J42 et pas à J0.

La deuxième chose, c'était sur la comparaison indirecte. Comme il y a ce développement concomitant avec la midostaurine, on a droit à une MAIC versus l'essai RATIFY donc versus la midostaurine. Elle est plutôt bien faite parce qu'elle est ancrée, donc c'est quand même de niveau de preuve meilleur. Pourquoi ? Parce que comme on a un comparateur commun, cela nous permet de ne pas avoir besoin d'équilibrer les deux groupes sur les facteurs pronostiques, mais uniquement sur les modificateurs d'effet.

La deuxième chose que je voulais vous rappeler quand même, c'est que la population cible est celle de l'essai comparateur, donc de RATIFY, et comme vient de le rappeler Étienne, c'est une population plus jeune et qui était différente, en termes de mutation FLT3-ITD, donc ils ont commencé par sélectionner les malades de l'essai QUANTUM-FIRST pour qu'ils ressemblent aux malades de RATIFY. C'est donc une population restreinte de sujets âgés de moins de 60 ans, même s'il n'y en avait qu'un quart dans l'essai qui avaient plus de 65 ans, je crois, et avec des mutations FLT3-ITD.

La principale limite que je vois, c'est le fait qu'ils n'ont contrôlé que sur trois facteurs (les plaquettes, l'âge et le sous-type de mutation), alors que parce qu'ils étaient manquants dans la publication de RATIFY, ils n'ont pas pris en compte les blastes médullaires, les globules blancs et le risque cytogénétique, ce qui m'a un peu étonnée. Je ne suis pas allée vérifier dans RATIFY s'ils étaient disponibles, mais cela m'a étonnée que, si ce sont des facteurs importants, ils ne soient pas listés dans la publication. Je ne sais pas ce qu'en pense Étienne. Est-ce qu'il pense qu'on peut passer de ces trois facteurs ?

Il reste en plus une différence résiduelle sur les neutrophiles que je vous ai mise en avant sur la diapositive.

Enfin, il y a des poids extrêmes. Qu'est-ce que cela veut dire ? Cela veut dire qu'il y a des individus qui avaient plus de chance d'être dans le bras traité que dans le bras non traité, donc cela veut dire qu'il y a des individus qui avaient une probabilité différente, en tout cas très extrême par rapport aux autres, d'être dans l'autre groupe, ce qui a conduit à une instabilité des estimations. D'ailleurs, le laboratoire le reconnaît puisqu'il a fait une analyse de sensibilité en enlevant — ils sont assez peu nombreux — deux ou trois sujets qui ont des poids très extrêmes, puisque les autres, c'est plutôt proche de 1.

Enfin, de toute façon, comme l'a dit le chef de projet, il n'y a pas de différence en survie entre les deux traitements si on suppose que ces limites sont acceptables.

Je crois que j'ai dit tout ce que je voulais dire, rapidement, pour résumer.

M. le Pr LENGLINE, Vice-Président.- Je confirme que le risque cytogénétique et la leucocytose sont des facteurs importants qui auraient dû être inclus.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- J'ai lu récemment un article. Je ne sais pas si vous l'avez vu. Il y a des Marseillais qui ont fait ce travail. En 2021, ils ont repris les comparaisons indirectes des dossiers des laboratoires. Il y a même IQVIA qui a fait une étude pareille, que m'a envoyée Jean-Christophe, où ils mettent en avant le fait que la CT refuse toujours les comparaisons indirectes. J'ai trouvé que l'analyse n'était pas très détaillée. Ils ne tiennent pas compte du tout du schéma initial des comparaisons indirectes qui sont disponibles, donc cela me semble être la limite majeure. Ce que je voulais vous dire surtout, c'est que l'autre article des Marseillais qui est un peu plus méthodologiquement avancé met en avant que les limites que nous avançons sont surtout des limites d'ordre méthodologique qui sont liées à la prise en compte des facteurs importants cliniquement dans la mesure de l'effet du traitement. Ce ne sont pas des choses extrêmement complexes, statistiques, à mettre en avant. Ce sont vraiment des choses qui me semblent cliniquement entendables.

M. le Pr LENGLINE, Vice-Président.- Cela a l'air d'être le cas ici.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Merci, Étienne.

M. le Pr COCHAT, Président.- Ok. Je vais devoir vous laisser. Je passe la main à Michel pour les éventuelles autres questions. Je n'en vois pas pour l'instant.

(M. le Pr Pierre Cochat quitte la séance. La présidence de séance est assurée par M. le Pr Michel Clanet.)

M. le Pr LENGLINE, Vice-Président.- En gros, le laboratoire revendique de l'évaluer de la même façon que midostaurine, avec la même population, le même design, le même critère de jugement, la même quantité d'effet. La question qui se pose à nous est de savoir si nous considérons qu'en effet il y a un développement concomitant et que cela peut justifier de l'évaluer de la même façon, mais on ne peut pas dire aujourd'hui qu'on n'a pas une problématique de place dans la stratégie qui inclut midostaurine. Aujourd'hui, nous ne disposons pas d'éléments qui nous permettent de choisir l'un ou l'autre. Nous avons discuté éventuellement de faire une ASMR V dans la stratégie, soumise à la sagacité des autres membres.

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

Mme le Pr CASTAIGNE, membre de la CT.- Pour l'indication, comme ce n'était pas tout à fait les mêmes tranches d'âge, je suppose que la midostaurine doit avoir l'indication dans les moins de 60 ans ?

M. le Pr LENGLINE, Vice-Président.- Non.

Mme le Pr CASTAIGNE, membre de la CT.- C'était tous les âges. Il n'y avait pas de différence pour l'âge ? Là, ils ont été jusqu'à 75 ans, bien que ce soit évidemment plus acrobatique de le donner.

M. le Pr LENGLINE, Vice-Président.- Il n'y avait pas de précision d'âge dans le libellé du SMR de RYDAPT.

Un chef de projet, pour la HAS.- C'était plutôt dans la place dans la stratégie de RYDAPT. On a précisé que l'absence de données robustes chez les patients qui ont plus de 60 ans.

M. le Pr LENGLINE, Vice-Président.- C'était dans la place dans la stratégie.

Mme le Pr CASTAIGNE, membre de la CT.- C'est la seule différence parce que sinon, les deux médicaments, c'est « blanc bonnet et bonnet blanc ». Je ne sais pas ce que tu en penses, mais ce n'est pas très différent dans les résultats. Il y en a un qui arrive nettement après le premier, effectivement.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Tout le problème, comme le disait Étienne, et je pense que nous n'allons pas rediscuter tout cela -, c'est qu'incontestablement, il y a un développement concomitant suivant notre doctrine. Est-ce qu'on l'évalue avec un SMR important et une ASMR V dans la stratégie ou est-ce qu'on l'évalue avec un SMR important et une ASMR IV au même titre que RYDAPT ? Finalement, qu'est-ce que cela change ?

M. le Pr LENGLINE, Vice-Président.- Je ne sais pas.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Que souhaitez-vous Étienne ? Souhaitez-vous que nous l'évaluions dans la stratégie ?

M. le Pr LENGLINE, Vice-Président.- Nous avons déjà eu cette question plein de fois, notamment pour des dossiers de LLC ou de mélanome, mais je trouve cela toujours plus valable scientifiquement de donner une ASMR par rapport au comparateur des études. Je crois que même sur un dossier de LLC, et sur plusieurs dossiers, nous avons évalué cette problématique de façons différentes. Une fois, nous avons mis une ASMR V dans la stratégie incluant le médicament en développement concomitant, et une autre fois, une ASMR IV versus le comparateur de l'étude au même titre que le médicament en développement concomitant. Je pense qu'il faut être le plus homogène possible et, face à des problèmes de développement concomitant, adopter toujours le même genre de libellé.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- J'aurais tendance à vous proposer de le faire par rapport au comparateur, c'est-à-dire une ASMR IV au même titre que RYDAPT, le comparateur étant le placebo dans le cas présent.

Un chef de projet, pour la HAS.- La chimiothérapie, plutôt.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- La chimiothérapie, pardon. Excusez-moi.

M. le Pr LENGLINE, Vice-Président.- Et la greffe.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Et la greffe, oui. Je vous propose que nous votions là-dessus. Il n'y avait pas d'ISP pour RYDAPT. Je ne crois pas. Nous votons sur l'ISP, le SMR et l'ASMR, l'ASMR étant par rapport au comparateur, avec « au même titre que RYDAPT ».

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Mme LUZIO, pour la HAS.- Vous étiez 17 votants. À l'unanimité, vous avez voté pour une absence d'ISP, un SMR important et une ASMR de niveau IV.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- C'est donc une absence d'ISP, un SMR important et une ASMR IV. Je demande au chef de projet s'il y a des points particuliers qu'il faut voir avant de boucler le dossier.

Un chef de projet, pour la HAS.- Oui. Dans l'avis de RYDAPT, nous avons mentionné dans la stratégie le fait que nous n'avions pas de données qui permettent de recommander l'utilisation de RYDAPT après l'allogreffe, et que le schéma de l'étude ne permettait pas de définir l'apport de ce traitement chez les patients qui ne sont pas éligibles à la greffe. Voulez-vous que nous précisions aussi, pour VANFLYTA, qu'on ne peut pas déterminer l'apport de ce médicament en entretien chez les patients éligibles ou non à la greffe ?

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Je crois que c'est pareil.

M. le Pr LENGLINE, Vice-Président.- La différence, c'est qu'ils ne pouvaient pas recevoir RYDAPT après la greffe. Dans cette étude, les patients allogreffés pouvaient le recevoir, mais il me semble qu'il y a des analyses qui ont été faites en prenant comme point de départ le traitement d'entretien post-greffe, et on ne trouve pas de différence en termes de survie ou de rechute. En tout cas, je mentionnerais au minimum dans la stratégie thérapeutique que l'on n'a pas de données robustes qui nous permettent de quantifier l'apport du médicament en post-allogreffe.

Un chef de projet, pour la HAS.- D'accord, merci.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- C'est bon ? Ça va ?

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

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