



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 28 août 2024

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.

Examen - Pré-AMM - Première demande - BLINCYTO (blinatumomab) - (CT AP-368)

M. Le Pr COCHAT, Président.- On va passer à BLINCYTO.

M^{me} LUZIO, pour la HAS.- Sur ce dossier, il n'y a pas de déport.

M. le Pr COCHAT, Président.- Il va nous être présenté par notre cheffe de projet avec comme rapporteur, deux rapporteurs internes, Etienne Lengliné et Sylvie Chevret.

Une cheffe de projet pour la HAS.- Vous allez examiner ce jour la demande d'accès précoce pré-AMM pour la spécialité BLINCYTO, le blinatumomab, qui est une poudre pour solution à diluer et une solution pour perfusion. Pour rappel, le blinatumomab est un anticorps bispécifique anti-CD19 et anti-CD3, administré par voie intraveineuse à raison d'un cycle de 28 jours. Au niveau des indications, le BLINCYTO est indiqué en monothérapie dans le cadre du traitement de consolidation pour le traitement des patients adultes âgés de plus de 30 ans, présentant une leucémie aiguë lymphoblastique à précurseurs B exprimant le CD19 avec chromosome Philadelphie négatif en première rémission complète avec une maladie résiduelle minimale négative.

Pour information, une demande d'AMM a été déposée par procédure centralisée le 2 mars 2024.

Brièvement, pour la stratégie thérapeutique, pour les patients, la stratégie thérapeutique consiste en une phase d'induction, une phase de consolidation, enfin une phase d'entretien. Ici, c'est la phase de consolidation qui nous intéresse, qui est basée sur les cycles de rotation par polychimiothérapies, notamment basée sur des antimétabolites. À ceci, on peut associer des immunothérapies selon les marqueurs présents sur les cellules.

Pour soutenir cette demande, le laboratoire fournit les données d'une étude de phase III de supériorité en ouvert, contrôlée versus chimiothérapie de consolidation seule, pour un total de 224 patients randomisés âgés de 30 à 70 ans ayant une LAL à précurseurs B nouvellement diagnostiquée avec absence de fusion des gènes BCR : ABL1 en première rémission complète et avec une maladie résiduelle minimale négative.

Pour le critère de jugement principal, il s'agit de la survie globale qui a été définie par le délai entre la date de randomisation et celle du décès, quelle qu'en soit la cause, en objectif un hazard ratio à 0,44 en comparaison à une chimiothérapie seule. Pour les critères de jugement secondaire, en l'absence de méthodes de contrôle du risque alpha, l'analyse de survie sans rechute chez les patients MRD négatif est considérée comme exploratoire et ne sera par conséquent pas décrite.

Pour le profil de sécurité, le profil de tolérance est connu et attendu pour cette molécule pour laquelle on a déjà un recul de dix ans. On objective surtout des événements indésirables d'affections hématologiques, d'affections gastro-intestinales et d'affections du système nerveux.

Pour les différents points de discussion qui peuvent limiter la portée de ces résultats, premièrement, on a le caractère exploratoire des critères de jugement secondaire, notamment de survie sans rechute qui ne permettent pas de démontrer l'effet du traitement de façon robuste sur ces critères. Enfin, les événements indésirables graves, les EI qui ont mené à un arrêt de traitement de grade 1-2, les délais de survenue et les durées des EI n'ont pas été collectés ou présentés, ce qui peut limiter l'interprétation des données de sécurité. Je rappelle cependant que tous les EI d'intérêts ont été collectés. Enfin, la transposabilité des populations peut être questionnée, notamment en ce qui concerne le recours à la greffe de cellules souches hématopoïétiques ou encore aux définitions du statut de MRD négatif par rapport aux pratiques actuelles en France.

Au niveau de l'expertise, l'expertise clinique sera assurée par le docteur Etienne Lengliné et l'expertise méthodologique par le professeur Sylvie Chevret, auxquels je laisse la parole de suite.

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

M. le Dr LENGLINE, Vice-Président.- Le partage est suspendu, mais ce n'est pas très grave, parce que la cheffe de projet a déjà présenté la plupart des choses. Ce sont juste les figures de mon rapport que j'ai copiées. C'est une demande d'accès précoce, pré-AMM, pour les patients qui ont une LAL D non-PH1, en rémission complète avec une maladie résiduelle négative. C'est déjà la quatrième ou cinquième extension d'indication qu'on voit, puisque l'AMM initiale avait été donnée pour la même maladie, mais dans un contexte de rechute, avec un essai randomisé contre le traitement standard de chimio. Ensuite, on l'a vu chez l'enfant. Récemment, on l'avait vu en rémission complète avec une maladie résiduelle élevée, avec une étude de phase II qui comportait un certain nombre de biais. Aujourd'hui, on le voit pour les patients qui sont en rémission complète. Le traitement est donné en guise de consolidation avec une maladie résiduelle indétectable.

Je ne reviens pas vraiment sur la maladie, qui est une maladie grave et invalidante, y compris quand on a une maladie résiduelle négative. Le CD19, c'est-à-dire la cible du médicament, est quasiment toujours exprimé, même si ce sont des maladies qui sont assez hétérogènes génétiquement.

La stratégie standard au moment du diagnostic, c'est en urgence de commencer une polychimiothérapie dite « d'induction », dont l'objectif est d'obtenir une rémission complète, c'est-à-dire une récupération de la moelle osseuse qui survient en général au bout d'un mois. Ensuite, soit on obtient une rémission complète, ce qui est le cas chez l'adulte dans environ 80 à 90 % des cas, puis la suite des traitements a pour but d'empêcher la rechute. Parce qu'au moment de la rémission complète, il persiste une certaine quantité de maladie qu'on peut tenter de mesurer, c'est la fameuse maladie résiduelle.

La stratégie de traitement en cas de maladie résiduelle positive, c'est de poursuivre les chimiothérapies, jusqu'à réaliser une allogreffe, qui est plutôt conseillée dans ce contexte, et éventuellement d'utiliser BLINCYTO, c'est ce qu'on a évalué récemment.

En cas de maladie résiduelle négative, la stratégie habituelle, qui est faite depuis 20 ans, c'est de poursuivre les chimiothérapies qui sont en effet, comme l'a dit la cheffe de projet, des alternances de chimiothérapies haute dose, c'est-à-dire des hospitalisations tous les 15 jours avec des chimiothérapies assez fortes, avec une toxicité muqueuse et médullaire. L'allogreffe, dans le contexte de maladie résiduelle négative, est débattue, en tout cas, elle n'a jamais été l'objet d'études robustes, mais elle n'est plutôt pas conseillée en France sur la base de données plutôt historiques. En cas de maladie résiduelle négative, on s'attend tout de même à ce qu'il y ait environ un tiers des patients qui rechutent. C'est tout de même une situation qu'on peut considérer comme une situation grave, et le traitement standard n'a pas vraiment évolué depuis.

L'étude à l'appui de la demande, c'est l'essai ECOG 19-10, qui est un essai académique de phase III, randomisé, qui a été réalisé en ouvert aux États-Unis, au Canada, en Grande-Bretagne. Elle a inclus des patients adultes après 30 ans, principalement parce qu'en dessous de 30 ans, aux États-Unis, les patients peuvent être inclus dans des essais pédiatriques, ce qui n'est pas le cas en Europe. Pour nous, le traitement standard, les essais d'adultes commencent à 18 ans.

Les inclusions ont commencé en 2013, et l'essai a été *designé* initialement pour randomiser tous les patients qui étaient en rémission complète, quelle que soit la maladie résiduelle. Il a été amendé en 2018 après l'obtention d'une AMM pour les patients avec une maladie résiduelle positive, ce qui a conduit à ce que ces patients avec une maladie résiduelle positive reçoivent tous le traitement expérimental avec du blinatumomab et la randomisation ne s'est poursuivie que pour les patients avec maladie résiduelle négative. Ils étaient randomisés après avoir obtenu une rémission complète, une mesure de la maladie résiduelle qui était faite en cytométrie en flux. Les patients étaient randomisés entre quatre cycles de blinatumomab intercalés, c'est de l'adonne, au milieu des cures de consolidation assez standard. Le traitement standard est assez proche de ce qui est réalisé aujourd'hui en France en guise de consolidation pour les patients avec une maladie résiduelle négative.

La stratification a été faite sur l'intention de faire une allogreffe qui concernait tout de même un tiers des patients, c'est-à-dire que les cliniciens devaient dire avant la randomisation s'ils pensaient faire une greffe en consolidation. En France, cela aurait été plutôt moins, mais c'était tout de même stratifié sur l'âge, sur l'expression du CD20 et l'utilisation de rituximab.

Les patients inclus avaient en médiane 50 ans, il y avait 112 patients quand on analyse uniquement les patients MRD négatif, 112 patients bras standard, 112 patients blinatumomab intercalés, avec 30 % de patients pour lesquels il y avait une intention de réaliser une allogreffe.

On verra que finalement, ce qui a été fait, c'est plutôt moins. Il y avait 40 % des patients avec une expression de CD20, ce qui est attendu dans ce contexte, c'est rare l'expression du CD20 dans ce contexte. La médiane de suivi est de 4,5 ans, 59 patients étaient décédés, 19 dans le groupe blinatumomab, 40 dans le bras chimiothérapie, on peut saluer le suivi médian qui est suffisamment long pour capter la plupart des événements de rechute qu'on attendrait dans ce contexte. Cela correspond à un hazard ratio en survie globale à 0,44 % qui est statistiquement significatif.

On peut noter ce qui est plutôt en défaveur du groupe standard, qu'il y a des censures précoces sur la courbe de traitement standard qui ne sont pas expliquées, qui sont peut-être informatives, mais qui confortent les résultats. On peut aussi noter qu'il y a tout de même 20 % des patients qui reçoivent du blinatumomab hors essai dans le bras standard, qui est aussi plutôt en faveur du bras expérimental.

Globalement, sur l'accès précoce, je n'ai pas vraiment de questionnement. C'est une situation grave, rare et invalidante. Le critère de jugement principal qui était la survie globale est adapté. L'indication pour laquelle l'accès précoce est revendiqué, c'est bien la population qui est incluse dans l'étude. Il y a un gain en survie globale qui suggère qu'il y a une présomption d'innovation et de ce fait que le traitement par chimiothérapie historique n'est pas approprié. Je pense que les critères sont remplis. Désolé pour le diaporama qui n'est pas passé, je ne sais pas pourquoi. Merci.

M. le Pr COCHAT, Président. - Merci déjà d'en avoir fait un. Sylvie.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT. - Je n'ai pas grand-chose à ajouter, si ce n'est qu'effectivement, c'est un essai qui, au départ, m'avait semblé compliqué parce qu'il y a quatre parties, mais Etienne maîtrise cela bien mieux que moi. On a inclus les malades, pas du tout au moment de la consolidation, mais en amont. C'est un essai académique. L'essai randomisé, proprement dit, c'est ce qu'ils appellent l'étape trois du plan d'expérience. J'ai fait un petit schéma en haut pour essayer de m'y retrouver. La randomisation a commencé en mai 2014 et s'est arrêtée pour les MRD+ en mai 2018, comme l'a dit Etienne.

La randomisation était stratifiée sur les MRD+ ou -, ce qui fait que, pour moi, c'est une bonne chose, puisque le fait d'avoir arrêté les MRD+ n'a pas du tout contribué à un biais de confusion potentiel, puisque de toute façon, l'hélice de randomisation dépendait du résultat de la MRD.

Ce que je voulais dire, c'est qu'au départ, il y avait trois comparaisons qui étaient hiérarchisées sur le critère de jugement principal et secondaire, qui est la RFS, mais on devait commencer par les MRD+ puis les MRD-, si c'était significatif, ou sur tout le monde, si cela ne l'était pas. Mais comme il y a eu cet amendement, seuls les MRD- ont été analysés et sont présentés, ce qu'a dit Etienne.

Ce pour quoi j'ai été sollicitée, c'est parce que ce qu'on nous présente, c'est la troisième analyse intermédiaire. Il était prévu une analyse intermédiaire tous les ans par le groupe coopérateur à partir de 24 décès, et 190 malades MRD- devaient être randomisés. Pour moi, il n'y a pas de problème, puisque le seuil de signification unilatérale est supérieur au degré de signification qui nous est présenté dans l'analyse de la survie, donc le résultat est bien significatif. J'ai retrouvé aussi, comme l'a dit Etienne, des censures initiales inexpliquées, mais qui ont l'air surtout majoritaires dans le bras contrôle, cela devrait accentuer la différence, comme l'a dit Etienne.

La seule petite remarque que je voulais faire, qui m'a un peu surprise, c'est que les analyses intermédiaires précédentes ne sont pas du tout décrites par le laboratoire, qui dit que ce n'est pas son propos.

M. le Dr LENGLINE, Vice-Président.- Ils disent même qu'ils n'ont pas les données. Dans la NIT, ils précisent que l'analyse, un an plus tôt que celle qui a été publiée dans le New England, Amgen ne dispose pas des données.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- C'est pour cela qu'ils ont changé la date de point, parce qu'ils disent qu'ils vont refaire la même chose qu'eux, mais ils ont un an de suivi complémentaire.

La deuxième chose, c'est que le groupe avait planifié l'étude avec un modèle de guérison, ce qui revient à dire que dans le bras contrôle, même, on suppose qu'il y a une partie des malades qui va guérir, et le HR avait été calculé uniquement sur ceux qui ne guérissent pas. Or ça a été complètement oublié, c'est passé aux oubliettes, mais il n'y a pas de quoi en faire grand-chose. Je ne sais pas ce qu'en pense Etienne, c'est vrai que dans les LAL de type B, un modèle de guérison n'est-il pas une bonne idée ? J'avais l'impression qu'on pouvait parler de guérison tout de même pour certains de ces malades.

M. le Dr LENGLINE, Vice-Président.- Cela tend à ce que la majorité des patients, même dans le bras contrôle, soient guéris.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Oui, c'était dans le bras contrôle.

M. le Dr LENGLINE, Vice-Président.- Une LAL B en première ligne, avec une maladie ASDN négative, la plupart des patients vont être guéris par le traitement standard, autour de 60 %. Là, leur bras standard est plutôt un peu plus mauvais que ce que l'on pourrait s'attendre, probablement parce que c'est un protocole qui a été fait pour des patients un peu plus âgés que des 18-60 ans et donc un peu moins intensifs en chimiothérapie. Parce que le temps zéro, c'est tout de même le moment de la randomisation, donc déjà des patients avec une « censure » à gauche. Mais oui, on s'attend à ce qu'ils puissent être guéris, tout à fait. Normalement, il n'y a pas beaucoup d'événements attendus.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Oui, mais je souligne cela pour dire que c'était une bonne idée d'utiliser un modèle de guérison, mais ils ne l'ont pas fait. Je n'ai rien d'autre à ajouter. Je crois qu'Étienne avait tout dit, je suis assez en accord avec ses conclusions.

M. le Pr COCHAT, Président.- Très bien, c'est parfait, merci. Serge.

M. le Dr KOUZAN, membre de la CT.- Oui, j'avais deux questions. La première, à titre de curiosité, a-t-on des résultats sur le chaland de patient MRD positif ? Ils en ont tout de même randomisé pendant quatre ans.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Ils ont mélangé ceux qui ont été randomisés et ceux qui ne sont pas randomisés, et c'est ce qui, pour moi, me semblait compliqué après à interpréter, je ne sais pas ce qu'en pense Étienne. On a la cohorte randomisée jusqu'en mai 2018, après ils ont rajouté les MRD+ qui sont arrivés postérieurement à l'amendement, mais ils ont tout mélangé. Je trouve cela un peu moins propre que s'ils avaient pris que ceux qui étaient effectivement randomisés.

M. le Dr KOUZAN, membre de la CT.- Donc dans le résultat, il y a aussi des MRD positifs ? Je ne comprends pas bien.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Non, ce qu'ils nous ont présenté et ce qu'on vous a présenté, ce ne sont que les MRD-, mais dans le rapport, ils donnent aussi des résultats sur les MRD+.

M. le Dr KOUZAN, membre de la CT.- OK. La deuxième question c'est : pourquoi le test est unilatéral ?

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- C'est parce que comme ça, les petits p apparaissent plus petits.

M. le Dr KOUZAN, membre de la CT.- C'est ça, c'est du « pipeau », il faudrait un test bilatéral.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Je suis d'accord. Je trouve que tous les tests statistiques doivent être bilatéraux, c'est comme cela que j'ai été élevée. Parce que quand tu fais un test unilatéral, tu supposes que la différence ne peut exister que dans un sens, dans l'autre sens, ça n'existe pas. Souvent les laboratoires font ça pour les essais contre le placebo. C'est une habitude des laboratoires sur laquelle on ne revient jamais, c'est passé dans les mœurs, ce que je trouve dommage.

M. le Pr COCHAT, Président.- OK, merci. Francis.

M. le Pr BONNET, membre de la CT.- Un point m'a échappé. Quelle était la durée du traitement ?

M. le Dr LENGLINE, Vice-Président.- Le blinatumomab est donné en cure qui dure un mois. Il y a quatre cycles qui sont intercalés au sein des six cycles de consolidation intensive. C'est un traitement qui doit durer environ six mois, je pense. Après il y a un traitement d'entretien qui dure deux ans avec des chimiothérapies orales qui durent deux ans et pour lesquelles il n'y a plus de blinatumomab.

M. le Pr BONNET, membre de la CT.- OK, merci.

M. le Pr COCHAT, Président.- OK, merci à vous. S'il n'y a plus de questions, je propose mon vote pour cette AP.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} LUZIO, pour la HAS.- Vous étiez 19 votants et vous avez voté à l'unanimité pour l'autorisation d'accès précoce.

M. le Pr COCHAT, Président.- Très bien, merci. On a rattrapé notre retard, je vous en remercie.

Index

Nous vous informons que nous n'avons pas pu vérifier l'orthographe et/ou l'exactitude du terme suivant :

ASDN.....7