



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 3 juillet 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.

Examen - Extension d'indication - TRECONDI 1 et 5 g (non maligne) (tréosulfan) - (CT-20620)

M. Le Pr COCHAT, Président.- On va reprendre. L'experte est là, on la fait entrer.

M^{me} LUZIO, pour la HAS.- Sur ce dossier, il n'y a pas de déport. Il n'a pas été identifié de liens susceptibles de placer le docteur Bruno en situation de conflit d'intérêts.

(Le Dr Bénédicte BRUNO rejoint la séance.)

M. Le Pr COCHAT, Président.- Bonjour, parfait. Merci beaucoup de vous être jointe à nous. Le dossier va nous être présenté par notre chef de projet, ensuite on vous passera la parole, ensuite il y aura un temps d'échange avec la commission.

Un chef de projet pour la HAS.- Bonjour à tous. Vous examinez aujourd'hui les spécialités TRECONDI, le tréosulfan, en conditionnement de 1 gramme et 5 grammes. C'est une poudre à solution pour perfusion sur la liste agréée aux collectivités dans son extension d'indication octroyée le 6 mars 2023. L'indication générale du TRECONDI est la suivante : le tréosulfan en association avec la fludarabine est indiqué comme traitement de conditionnement préalable à une greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques chez les patients adultes et chez les patients pédiatriques atteints de pathologies malignes et non malignes âgées de plus d'un mois. La demande de remboursement repose sur son extension d'indication et concerne le conditionnement pré-greffé chez les patients pédiatriques atteints de pathologies non malignes.

Pour cette demande d'inscription, le laboratoire revendique un SMR important et une ASMR de niveau V dans la stratégie thérapeutique. Le laboratoire ne revendique pas d'ISP pour ce dossier.

Pour rappel, la commission avait évalué cette spécialité dans le cadre de sa primo-inscription et avait rendu un avis favorable dans le traitement de conditionnement préalable pour une greffe chez l'adulte et chez l'enfant ayant une pathologie maligne et un avis défavorable chez les patients présentant une pathologie non maligne. A noter que le laboratoire à l'époque n'avait pas revendiqué de remboursement dans cette indication, faute de données.

Aujourd'hui, vous allez évaluer l'extension du coût pédiatrique dans les pathologies non malignes. Le dossier repose essentiellement sur une étude de phase II ouverte, comparative, dont l'objectif était de décrire la tolérance et l'efficacité d'un conditionnement à base de tréosulfan versus le busulfan à dose conventionnelle myéloablatrice en association avec la fludarabine, plus ou moins le thiotépa, chez les patients pédiatriques atteints de pathologies non malignes recevant une première allogreffe de cellules souches hématopoïétiques.

L'étude était purement descriptive et aucun test statistique des hypothèses **pré-spécifiées** n'a été défini. Aucune conclusion formelle ne pouvait être en tirée. Cependant, on peut tout de même décrire les résultats observés. Concernant le pourcentage d'absence de décès liés à la greffe ou au conditionnement, qui étaient les critères de jugement principal à J100, on voyait

qu'il était numériquement plus élevé pour le tréosulfan versus le busulfan, 100 % versus 90 %. A noter qu'il y avait cinq décès considérés comme liés au traitement dans le groupe comparateur.

Concernant le TRM, le pourcentage de mortalité liée à la greffe à douze mois était aussi numériquement différent, 3,9 % versus 12 % dans le groupe busulfan. Concernant le pourcentage de survie globale à douze mois, il était de 96 % versus 88 % dans le groupe busulfan. Le pourcentage de rejets de greffe, inversement, il y avait plus de rejets de greffe dans le groupe tréosulfan, 21,6 % versus 4 % dans le groupe busulfan. Concernant les réactions de greffons contre l'hôte aiguës de grade supérieur ou égal à 3, il était de 13,7 % dans le groupe tréosulfan versus 8 % dans le groupe busulfan. Concernant les GVHD chroniques de modérée à sévère, il était de 2 % dans le groupe tréosulfan et de 14 % dans le groupe busulfan.

Il faut noter que le laboratoire a également fourni des données de la littérature puisque ce traitement est largement utilisé en pratique courante qui donne des conclusions plutôt similaires. On n'a pas de différence statistique non plus retrouvée dans ces études. Les conclusions sont difficilement concluantes étant donné qu'il y a pas mal de limites méthodologiques sur ces études rétrospectives.

Concernant le profil de tolérance, il était globalement similaire. Je rappelle que ce sont deux traitements de la même famille, des agents alkylants. Sur le pourcentage d'évènements indésirables rapporté de manière générale, il était de 96 % dans les deux groupes. Pour les évènements indésirables graves, il était de 35 % versus 32 %. A noter qu'il y a eu 5,9 % de patients décédés à la fin de l'étude d'extension versus 14 % dans le groupe busulfan. Concernant les évènements indésirables d'intérêts, on peut noter une proportion cumulée de GVHD aiguë de 54,9 % au groupe tréosulfan versus 42 %. Lors de l'analyse actualisée, on note aussi un GVHD chronique modéré à sévère de 12,8 % au groupe tréosulfan versus 22,7 % au groupe busulfan.

Concernant la toxicité hépatique, le pourcentage de syndrome d'obstruction sinusoidale hépatique, on pouvait noter une différence de 2 % au groupe tréosulfan versus 10 % dans le groupe busulfan. Une toxicité hépatique selon les critères de Bearman similaires, autour de 50 % pour les deux groupes. Ensuite, l'étude avait rapporté plus d'infections dans le groupe busulfan versus tréosulfan.

Il n'y a pas eu de contribution d'associations de patients pour ce dossier. On avait recruté le docteur Bénédicte Bruno, qui va nous présenter plus largement la stratégie thérapeutique, revenir sur les résultats s'il n'y en a pas qui ont été énoncés et nous faire part de ses conclusions.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Merci. C'est à vous, Madame.

M^{me} BRUNO.- Cinq minutes de présentation, ce n'est pas beaucoup, je vais faire vite. Je me suis chronométrée. Je fais 5,30.

Je voulais juste faire un rappel parce que la greffe, c'est tout de même très spécialisé. Les indications du non malin, ce sont les déficits immunitaires, les hémoglobinopathies avec les thalassémies et les drépanocytoses, et les maladies métaboliques. C'est pour rappeler que ce sont trois groupes qui sont très différents. C'est vraiment une population très hétérogène. On peut avoir un déficit immunitaire qui va arriver en greffe avec une révélation de la maladie sur une infection, donc qui va arriver pas bien en greffe, ou une drépanocytose qui a fait beaucoup de complications ou simplement une thalassémie diagnostiquée néonatale qui a eu de la transfusion pendant trois ans de transfusion et qui va plutôt bien quand il arrive à la greffe. Ce sont vraiment des groupes qui sont très différents les uns des autres et qui feront des toxicités différentes.

D'autre part, quelles que soient les maladies de ces groupes, les indications ne sont pas systématiques, en particulier pour la thalassémie et la drépanocytose. Ça dépend de la sévérité de la maladie. Pourquoi je précise cela ? C'est parce que cela va jouer dans la décision, quand une greffe n'a pas prise, de faire une deuxième greffe ou pas. Parfois, on va se dire non, on ne va pas faire de deuxième greffe, et il va repartir avec sa maladie parce que finalement, c'est trop risqué de faire une deuxième greffe.

Ensuite, la deuxième diapositive, c'est pour expliquer comment ça se passe. Le conditionnement, c'est vraiment de la chimiothérapie à forte intensité dont l'objectif est de détruire les cellules souches hématopoïétiques. C'est ce qui va permettre la prise de greffe. Dans les intensités, on a ce qu'on appelle le myéloablatif qui est le plus fort, et c'est classiquement le busulfan ENDOXAN. Ensuite on a le non-myéloablatif. C'est le RIC, c'est intensité réduite. En troisième, on en a un sur est un peu nouveau, c'est ce qu'on appelle la toxicité réduite qui est considérée comme du myéloablatif et dans lequel on met le tréosulfan et éventuellement, on peut mettre le Bu-Flu qui est le conditionnement de l'étude alors que le Bu-Cy, Bu-ENDOXAN, est dans le myéloablatif (*inaudible fichier 2 - 00 :12 :44*). La frontière entre les deux est assez ténue.

Le conditionnement va être responsable de toxicité, en particulier la MVO, c'est-à-dire la maladie veno-occlusive, c'est le HSOS dans l'étude, responsable de toxicité hépatique qui peut être responsable de décès. Le troisième volet, c'est la GVH, c'est quand la greffe a prise et c'est les cellules du donneur qui réagissent contre le receveur et qui peut être responsable de toxicité au long cours.

La stratégie thérapeutique, vraiment l'objectif, c'est de remplacer le busulfan par du tréosulfan qui serait aussi efficace en termes de prise de greffe et moins toxique.

Les critiques, comme je l'ai dit, c'est une population dans cette étude qui est très hétérogène puisqu'elle étudie les trois groupes d'indications ; que les effectifs sont trop petits, 50 fois 2 ; que dans cette étude, le tréosulfan est donné à des doses différentes ; que certains ont eu du thiotépa, d'autres non, et c'est un peu pareil dans la littérature. Ensuite, le critère de jugement principal n'est pas pertinent : une TRM agissant, ça n'est plus pertinent de nos jours puisqu'avec les progrès qu'on fait en greffe, on a très peu de décès dans les cent premiers jours. On a des décès, mais ils sont plutôt plus tardifs.

Finalement, la conclusion de cette étude, et c'est celle de la littérature, c'est que le tréosulfan est moins toxique, mais il y a plus de rejets.

Pour conclure, on est vraiment dans une balance, un peu tiraillé entre, d'un côté, avec le busulfan, où on va avoir un risque de toxicité immédiate et un risque de décès plus important, et de l'autre côté, avec le tréosulfan, on va avoir plus de rejets, avec soit une seconde greffe, avec le risque de morbi-mortalité dans cette seconde greffe. Je souligne que dans cette étude, les 36 mois sont trop courts pour évaluer les décès suite à une seconde greffe, puisque la seconde greffe peut arriver à un an de la première greffe. Donc, soit rejet et on décide de ne pas faire de seconde greffe et le patient repart avec sa maladie de base. On est avec une morbi-mortalité liée à la maladie de base, sur laquelle se rajoute tout de même la toxicité de la première greffe.

Le deuxième point, c'est qu'il y a un bénéfice certain du tréosulfan dans les hémopathies non malignes avec comorbidité. Après, la question, c'est de savoir ce qu'on appelle comorbidité, puisqu'ils arrivent tous avec une comorbidité puisqu'ils sont greffés pour une maladie de base. Après, il est à définir quelle morbidité, mais le thalassémique qui a été beaucoup transfusé, le déficit immunitaire qui est en mauvais état, la drépanocytose qui a fait beaucoup de complications, tout ça, c'est des comorbidités qui peuvent justifier le tréosulfan.

La question, c'est le tréosulfan a-t-il une indication dans la maladie non maligne tout venant ? La question n'est pas tranchée. On sait que les Italiens font tous du tréosulfan pour les thalassémies. Nous, en France, parmi les greffeurs, on a des pro-tréosulfan et on en a d'autres qui sont tout de même un peu refroidis. Parce qu'on constate vraiment sur notre pratique de terrain que c'est moins toxique. C'est évident. Par contre on constate tout autant qu'il y a des rejets de greffe et qu'il y en a plus qu'avec le busulfan.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Très bien merci. On a une question d'Étienne Lengliné.

M. Le Dr LENGLINE, Vice-Président.- Bonjour, merci pour cette présentation. J'avais une question sur le comparateur. Le busulfan, qui est utilisé depuis très longtemps, a un index thérapeutique assez étroit avec beaucoup d'hétérogénéité de pharmacocinétique, ce qui a pu conduire notamment la société américaine de greffe de moelle à donner des *guidelines* sur le fait d'adapter les doses au dosage, notamment de l'AUC du busulfan. Je me demande si ce n'est pas juste une question d'équivalence de posologie qu'on voit dans ces études. C'est peut-être juste moins toxique parce que cela correspond à une dose plus faible, ce qui pourrait expliquer d'ailleurs qu'il y ait plus de rejets avec le tréosulfan. Cette question n'est pas bien réglée par les données qu'on a, notamment quand ce sont des conditionnements myéloblastiques. N'aurait-il pas fallu comparer avec une stratégie de comparaison à du busulfan avec dosage et adaptation à l'AUC ?

M^{me} BRUNO.- Oui, c'est vrai que par exemple le tréosulfan, dans cet essai, il y a 10, 12 ou 14 grammes/mètres carrés et qu'il y a moins de rejets dans le 14 grammes que dans le 10. Plus on va monter le tréosulfan, moins on aura de rejets. Si on ajoute le thiotépa, on aura moins de rejets. Ce n'est pas tellement avec une pharmacologie de busulfan, mais si on faisait le busulfan moins dosé, par exemple trois jours, ce qu'on appelle un bu-3, un Bu-Cy-3 ou un bu-flu-3, cela ferait-il aussi bien qu'un tréosulfan-flu ? Je ne sais pas. Est-ce simplement une question de dosage ? Je ne sais pas.

M. Le Pr COCHAT, Président.- C'est suspect, quand on met une évolution à peu près parallèle des effets secondaires et de l'efficacité, on peut se poser la question, c'est vrai. Sylvie ?

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- J'avais une question sur la GVH. Qu'en pensez-vous ? Est-ce un hasard qu'il y ait plus de GVH aiguës de grade 3 et plus, pratiquement 14 % versus 8 % dans le groupe tréosulfan, alors qu'il n'y a pas de GVH chronique ? J'avais deux questions. Pourquoi il y a ce décalage entre GVH aiguë et chronique ? Ça ne va pas du tout dans le même sens. Est-ce par hasard ?

Pour voir cette espèce d'apparence d'augmentation, tout de même, 14 % de GVH aiguë de grade 3 et plus, ça m'a semblé beaucoup, tout de même, qu'en pensez-vous ?

M^{me} BRUNO.- Ça m'a interpellée aussi. Il n'y a pas de logique dans le fait qu'il y ait plus d'aiguës d'un côté et de chronique de l'autre. Je pense que c'est un hasard, mais que la logique, c'est vraiment, on a une aiguë puis on a une chronique. Je dirais que la logique dans le busulfan-tréosulfan est qu'il y ait plus de GVH dans le groupe busulfan. Puisque plus une greffe est toxique, plus ça stimule l'immunité et plus c'est à risque de GVH. 14 %, les grades 3 et 4, je dirais que c'est peut-être un peu élevé. On est plutôt dans les 10 %, ce n'est pas non plus très discordant.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- OK. Merci.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Y a-t-il d'autres questions ou commentaires ? Du coup, vous auriez pu être plus bavarde. Je suis désolé.

M^{me} BRUNO.- Peut-être que je pourrais ajouter quelque chose.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Tout à fait, sentez-vous libre.

M^{me} BRUNO.- Je voulais rajouter un point dans les résultats qu'on n'a pas souligné. Je trouve que le critère de jugement le plus intéressant, c'est l'EFS, qui prend en compte le décès, le rejet et la seconde greffe. Il prend en compte les trois événements les plus importants et, dans cette étude, il est un peu en faveur du busulfan, puisqu'on a une EFS à 84 % dans le busulfan versus 75 %. Je trouve que c'est le meilleur critère de jugement.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Ce n'est pas ce qu'ils avaient fait chez les adultes, d'ailleurs, en faisant un essai de non-infériorité, il me semble, sur le EFS ? Je ne me souviens plus de ce qu'ils avaient mis dans les événements. C'était aussi ce qui m'avait frappée, c'est que je me suis dit qu'ils portaient dans une logique, non pas de démonstration d'efficacité, mais plutôt de non-infériorité. Je ne sais pas ce que vous en pensez. C'est pour ça qu'ils n'ont pas fait de stats ni rien, parce qu'ils se sont dit que ça allait leur demander trop d'enfants à inclure.

M^{me} BRUNO.- Oui, c'est ça.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Très bien. S'il n'y a pas d'autres questions ou commentaires, on vous remercie beaucoup pour votre présentation parfaitement minutée et pour vos réponses à nos questions. Merci et bonne journée.

(Le Dr Bénédicte BRUNO quitte la séance.)

M. Le Pr COCHAT, Président.- On a plus que réussi notre timing. Peut-être, le chef de projet a-t-il des choses à rajouter ?

Un chef de projet pour la HAS.- Non, par rapport à ce qui a été dit hier dans le bureau. C'est un dossier vraiment très fragile. On ne peut rien faire statistiquement de l'étude. Effectivement, comme l'a surligné Etienne, on se demande quelle est la cause, la conséquence peut-être d'une équivalence. Sachant que dans l'étude même, les doses de tréosulfan ont varié. Dans les différents protocoles, il y a des modifications. On sent que cette variation de posologie peut avoir un impact sur les résultats.

Le niveau de preuve pour le niveau pédiatrie pour le tréosulfan en 2020 sur les pathologies malignes reposait sur une étude de phase II, mais supportait aussi pour une étude de phase III d'équivalence pour l'adulte. Ici le dossier est beaucoup plus faible.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- De non-infériorité, pas d'équivalence, si ?

Un chef de projet pour la HAS.- Non, c'était de la non-infériorité pour l'adulte.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- De la non-infériorité, ce n'est pas de l'équivalence.

M. Le Pr COCHAT, Président.- OK. Clara.

M^{me} le Dr LOCHER, membre de la CT.- C'est un niveau de preuve d'un accès précoce, mais pour lequel on a un CPP et pour lequel on aurait donné un refus, non ?

Un chef de projet pour la HAS.- Concernant le CPP, pour le busulfan en association à la fludarabine en pédiatrie, il n'y a pas d'AMM, mais c'est la pratique la plus communément donnée. Etienne, je te laisse compléter.

M. Le Dr LENGLINE, Vice-Président.- Oui, c'est un conditionnement ultra-standard. Après, oui, là, ce n'est pas un accès précoce, c'est le droit commun. C'est vrai qu'on peut presque se demander s'il n'y a pas un risque de perte de chances à avoir le tréosulfan. Elle a tout de même mentionné le fait que le critère de jugement qui aurait été adapté serait un composite des événements cliniquement pertinents, c'est-à-dire le rejet, la deuxième greffe, la mortalité toxique. De façon exploratoire, ça ne va tout de même pas dans le sens du traitement qu'on évalue.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Elle a vraiment insisté sur le fait que ça augmentait quelque chose, énormément de choses.

Un chef de projet pour la HAS.- Oui, c'est vrai, mais c'est vrai qu'elle mentionnait aussi le fait d'avoir des rejets de greffe, c'était aussi le fait que le traitement était moins toxique. Quand on regarde effectivement ce critère de jugement composite, en nombre de décès, on a 3,9 % pour le groupe tréosulfan versus 12 % pour le groupe busulfan, et effectivement, plus de rejets de greffe secondaires pour le groupe tréosulfan. Peut-être que ce critère composite, il faut aussi le décortiquer par évènement.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Je propose qu'on vote. Le bureau allait un peu dans le sens de ce qui vient d'être dit. On propose un SMR modéré ou faible et une ASMR V. L'AMM comporte-t-elle les adultes aussi ?

Un chef de projet pour la HAS.- L'AMM comportait les adultes, mais ça a été voté en 2020. Le laboratoire n'avait pas revendiqué cette indication. C'était évaluer dans l'intégralité de l'AMM pour laquelle elle a donné un SMR insuffisant chez l'adulte.

M. Le Pr COCHAT, Président.- D'accord, on ne revient pas sur l'adulte.

M. Le Dr LENGLINE, Vice-Président.- Le SMR insuffisant peut être discuté tout de même. On n'a vraiment pas grand-chose.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Pour l'enfant, je suis d'accord. Non, mais ça, je parle du miroir. Le miroir, ce n'est pas la peine de le revoter.

Un chef de projet pour la HAS.- Nous, là on va voter dans l'extension d'indication et l'extension d'indication concerne uniquement l'enfant.

M. Le Pr COCHAT, Président.- On vote dans le cadre de l'enfant, OK. Enfant, pathologie, non maligne. On peut y aller.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} LUZIO, pour la HAS.- Vous étiez 21 votants, 21 voix pour pas d'ISP. Concernant le SMR, une voix pour important, deux voix pour modéré, 16 voix pour faible, deux insuffisants. Pour le niveau d'ASMR, ce sera un niveau V. Donc pas d'ISP, faible, V.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Très bien, merci.