



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 4 septembre 2019

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. LONQUEX – Inscription

M^{me} GATTULLI pour la HAS. - M^{me} Simonin doit quitter la salle.

██████████, pour la HAS. - C'est l'examen de la demande d'inscription de LONQUEX lipegfilgrastim, un facteur de croissance de la lignée granulocytaire indiqué pour la réduction de la durée de la neutropénie et de l'incidence de la neutropénie fébrile chez les patients recevant une chimiothérapie cytotoxique pour une affection maligne.

Le laboratoire avait déjà fait une première demande d'inscription en 2014. La Commission avait attribué un SMR insuffisant en précisant que compte tenu de l'absence d'avantage en termes d'efficacité par rapport à son comparateur, le pegfilgrastim, et d'un risque de surmortalité à court terme en cas d'utilisation chez les patients ayant un cancer du poumon non à petites cellules, cette spécialité n'avait pas de place dans la stratégie thérapeutique.

Le laboratoire revient avec une nouvelle étude de sécurité post-autorisation demandée par l'EMA comportant une évaluation des risques de progression de la maladie et de mortalité associée à LONQUEX chez les patients atteints d'une affection maligne et traités par une chimiothérapie cytotoxique.

Pour rappel, en termes d'efficacité, il y a une étude déjà analysée en 2014. C'était une étude de non-infériorité dans le cancer du sein. Il y avait une démonstration de non-infériorité de lipegfilgrastim par rapport au pegfilgrastim sur la durée de neutropénies sévères lors du premier cycle de chimiothérapie.

Dans le nouveau dossier, le laboratoire a fourni une nouvelle étude, également de non-infériorité, cette fois-ci dans le lymphome non hodgkinien démontrant à nouveau la non-infériorité du lipegfilgrastim versus le pegfilgrastim.

Concernant la tolérance, lors de l'examen de 2014, il y avait déjà une étude de phase III contrôlée randomisée versus placebo dans le cancer du poumon non à petites cellules qui avait mis en évidence un signal de pharmacovigilance. La mortalité à court terme (J85) était plus élevée avec le lipegfilgrastim qu'avec le placebo. On avait 12,5 % des patients décédés avec le lipegfilgrastim versus 7,2 avec placebo. Ces décès étaient plus fréquemment consécutifs avec un événement indésirable en lien avec la pathologie ou à la progression de la pathologie maligne. Ce signal n'a pas été retrouvé dans l'autre étude faite sur le cancer du sein également analysée en 2014.

Concernant la nouvelle étude de sécurité clinique post-autorisation requise par le CHMP, elle a été réalisée avec pour objectif de collecter des données avec l'utilisation du lipegfilgrastim ou du pegfilgrastim ou d'un placebo notamment sur la progression de la maladie et la mortalité chez des patients ayant un cancer du poumon non à petites cellules de stade 3B ou 4. Il n'était pas

prévu dans le plan d'analyse statistique de tester une hypothèse statistique en comparant des valeurs de PFS entre les trois groupes.

Dans l'étude de 303 patients (101 dans chaque groupe), l'analyse des courbes de Kaplan-Meier a montré un délai médian de survie sans progression de 5,9 dans le groupe lipegfilgrastim (LONQUEX), de 4,6 mois dans le groupe pegfilgrastim et de 4,8 mois dans le groupe placebo. La médiane de survie globale était de 11,7 mois dans le groupe lipegfilgrastim, de 10,7 mois dans le groupe pegfilgrastim et de 11,9 mois dans le groupe placebo.

Ces données n'ont qu'une valeur descriptive dans la mesure où il n'y avait pas de comparaison robuste prévue au protocole. Ces nouvelles données suggèrent qu'il n'y a pas de modification des durées de PFS entre le groupe lipegfilgrastim et le groupe placebo ou le groupe pegfilgrastim.

J'ai sollicité le Professeur Gueyffier pour l'analyse de ces études.

M. LE PRÉSIDENT.- Merci. François.

M. le P^r GUEYFFIER.- La sollicitation portait vraiment sur le signal suspect de surmortalité qui avait motivé partiellement l'avis de la Commission sur le SMR insuffisant. Je me suis focalisé dessus. Je renforce ce que vous venez de dire sur le fait que, certes, il y avait une surmortalité apparemment dans l'étude cancer du poumon sous lipegfilgrastim par rapport au placebo, mais elle n'était pas significative. Ce n'était pas non plus quelque chose prévu au protocole. C'était un petit signal, petit pas forcément dans son intensité bien sûr (c'est 70 % de mortalité en plus), mais qui n'était absolument pas significatif et qui pouvait être interprété comme des fluctuations d'échantillonnage. Dans cet esprit, l'AMM avait demandé à avoir des données complémentaires dans la même population pour vérifier si le signal se retrouvait ou pas.

Les fabricants du médicament ont fait l'étude demandée, sans faire une étude profilée pour éliminer absolument un surcroît de mortalité. Ils se retrouvent avec trois bras (pegfilgrastim, lipegfilgrastim et placebo) et avec des données de mortalité intermédiaires demandées parce qu'elles n'étaient pas dans le dossier et des données finales qui n'émettent plus ce signal. Globalement, on peut dire qu'ils ont répondu à la demande de l'AMM et que le signal, déjà très faible au départ, n'est pas conforté, même s'il n'est pas éliminé à 100 % de façon absolue. Il faut mettre cela en parallèle avec le fait que les données globales par les méta-analyses Cochrane notamment, sur les modifications de mortalité liées à l'utilisation de ce type de produit sont plutôt rassurantes avec une tendance (même si elle n'est pas significative) à une réduction de mortalité. Ce ne sont pas des produits pour lesquels on a une forte suspicion d'une augmentation de mortalité.

Le message est clairement que le petit signal qui avait motivé partiellement l'avis de la CT en 2014, nous pouvons ne plus en tenir compte de façon très raisonnable. Nous nous retrouvons dans la situation où nous avons le lipegfilgrastim, dont le gain par rapport au pegfilgrastim n'était pas forcément évident à la lecture du dossier pour moi. Nous avons eu des informations complémentaires. Ce serait un gain relativement théorique sur la cinétique du produit.

C'est un produit de plus. Ce n'est pas un biosimilaire, mais un « me too ». Il faut le juger en oubliant le signal qui avait fait émettre des réserves initialement.

M. LE PRÉSIDENT.- Je ne sais pas si la réponse à la question est claire avec une efficacité comparable au pegfilgrastim.

M. le D^r LENGLINÉ.- Sans revenir sur la réserve faite lors de l'analyse précédente, j'ai l'impression de me répéter, mais l'objectif principal des études est toujours un critère biologique, ce qui n'est pas l'événement que l'on cherche à éviter, à savoir les épisodes de neutropénie fébrile. C'est la durée de neutropénie. C'est similaire, mais je trouve cela un peu gênant. C'était dans les critères de jugement secondaires mais non hiérarchisés. Il est difficile d'avoir une idée claire de l'efficacité de ce médicament qui semble être pareille sur la durée de neutropénie. Est-ce que cela évite des événements plus ou moins ? En tout cas, je voulais juste dire que, quand un produit obtient une AMM pour une indication, c'est bien que ce soit l'objectif principal de l'étude qui sert à l'enregistrer.

M. LE PRÉSIDENT.- L'objectif principal, c'était ?

M. le D^r LENGLINÉ.- La durée de neutropénie alors que l'on cherche à éviter les épisodes de neutropénie fébrile. Je ne parle pas de survie, etc.

M. LE PRÉSIDENT.- C'est l'objectif primaire.

M. le P^r GUEYFFIER.- Les études ont comme critère quasi systématique la durée de neutropénie fébrile, donc la numération formule, même s'il n'y a pas de conséquence clinique.

M. le D^r LENGLINÉ.- La durée de neutropénie.

M. le P^r GUEYFFIER.- Ce qui compte, c'est les neutropénies fébriles qui ennuient le patient, qui le conduisent à l'hôpital. C'est souvent ou toujours un critère secondaire. Nous pourrions essayer d'orienter les futures évaluations sur un critère qui soit plus pertinent.

M. le D^r LENGLINÉ.- C'était le sens de mon intervention.

M. le P^r GUEYFFIER.- Tout à fait, mais je renforce. Je ne me suis pas prononcé dessus.

M. LE PRÉSIDENT.- Nous allons juger. Nous avons le droit de faire des réflexions. Que suggères-tu ?

M. le D^r LENGLINÉ.- Je suggère que quand on monte un essai qui évalue un facteur de croissance granulocytaire, les événements que l'on souhaite éviter sont les événements infectieux de neutropénie fébrile. L'objectif principal de l'étude serait l'incidence de survenue de neutropénie fébrile, voire même un critère de mortalité, de sepsis sévère... en tout cas des critères cliniquement pertinents. La durée de neutropénie fébrile, c'est intéressant. Ce n'est pas un critère clinique.

M. LE PRÉSIDENT.- Oui, insister sur la nécessité d'un critère clinique.

M. le D^r KOUZAN.- L'essai illustre le fait que les facteurs de croissance granulocytaire pour les cancers du poumon dans les chimiothérapies très peu aplasiantes n'ont pas d'intérêt. Il est vrai qu'il y a moins de neutropénie, cela passe de 42 % à 12 ou 13. Cela ne change rien à l'évolution clinique ni la mortalité. Dans la pratique courante, concernant la chimiothérapie du cancer du poumon, mon expérience est que l'on réserve ces facteurs de croissance aux protocoles vraiment très neutropénisants comme dans les cancers à petites cellules où il y a une chimiothérapie trois jours de suite, etc.

Concernant le risque de surmortalité, nous avons vu dans le cancer du poumon cette ambiance qui s'est maintenue avec les érythropoïétines. Il y a huit ou neuf ans, un essai clinique avait montré que si on surtraitait les gens avec érythropoïétine (si on les mettait au-dessus de 12 g), il y avait un excès de mortalité. Nous avons un facteur de prudence. Je ne prescris quasiment pas d'érythropoïétine.

M. le P^r DUFOUR.- Sur la problématique soulevée, ils sont souvent donnés alors qu'il ne faudrait pas en donner, car ça n'y en a pas besoin. Toutes les sociétés savantes ont des recommandations strictement identiques : il faut qu'il y ait un risque de neutropénie fébrile supérieur à 20 %.

M. le D^r KOUZAN.- C'est l'indication.

M. le P^r DUFOUR.- Dans le dossier, par rapport au peg, les résultats sont à peu près équivalents. Il était demandé une étude complémentaire pour vérifier. Ce n'est pas retrouvé. Je ne vois pas pourquoi le laisser en insuffisant.

M. le D^r BLONDON.- Il y a des recommandations claires sur l'utilisation de ces produits et pas de différence entre les différentes molécules. C'est pourquoi je m'interroge sur les différences d'intitulé de l'AMM. L'AMM est assez large comme pour le pegfilgrastim alors que pour les facteurs de croissance sans peg, l'AMM est plus restrictive, puisque c'est pour les chimiothérapies (pour l'un) connues pour être associées à une incidence significative de neutropénies fébriles et (pour l'autre) présentant un risque accru de neutropénie sévère prolongée. Pour le peg et le lipeg, l'AMM est « chimiothérapie ». Point barre.

M. LE PRÉSIDENT.- Quel est le libellé précis d'AMM ?

[REDACTED] pour la HAS.- Pour LONQUEX, c'est indiqué chez l'adulte pour la réduction de la durée de la neutropénie et de l'incidence de la neutropénie fébrile chez les patients recevant une chimiothérapie cytotoxique pour une affection maligne. Il est précisé entre parenthèses : « À l'exception de la leucémie myéloïde chronique et des syndromes myélodysplasiques. »

M. LE PRÉSIDENT.- Les sociétés savantes le précisent, mais ce n'est pas précisé dans le libellé d'AMM.

M. le P^r DUFOUR.- À notre niveau, dans nos recommandations, nous pouvons préciser dans les recommandations que cela doit suivre les recommandations des trois sociétés (ASCO, ESMO et Société de maladies infectieuses). Pour une fois, elles ont exactement les mêmes recommandations. Là où ce n'est pas clair, c'est les indications de peg et de produits non pégylés. Dans la pratique, il y a souvent une dérive. Parfois, des patients n'ont pas besoin de peg et pourraient être traités avec un produit non pégylé sur des durées courtes, puisque le coût n'est pas le même.

C'est une autre question, mais ce n'est pas étudié ici.

M. LE PRÉSIDENT.- Non.

M. le D^r LENGLINÉ.- Il y a une fiche de bon usage en cours d'élaboration entre la HAS, l'INCa, etc.

M. LE PRÉSIDENT.- Dès maintenant, il faudra préciser que la prescription se fera en accord avec les recommandations. Ceci étant dit, il faut passer au vote. Le SMR demandé est important. Qui est pour ?

(Il est procédé au vote.)

SMR important : unanimité.

Avec la précision que nous avons vue et qui sera rappelée lors de l'adoption du projet d'avis.

L'ASMR demandé est de niveau V versus BEULASTA, pegfilgrastim.

Qui est pour un ASMR V ?

(Il est procédé au vote.)

ASMR V : unanimité.

Merci beaucoup.

