



RAPPORT

L'évolution des méthodologies d'essais cliniques : nouveaux outils, nouveaux usages et conditions de recours

Identification et analyse de cas dans les évaluations par les organismes régulateurs (FDA, EMA) et l'autorité évaluatrice (HAS)

Sponsor: F-CRIN

Methodology and statistics: Louise Baschet, head of advanced methods department, HORIANA
Elsa Duteil, head of market access & pricing department, PASS

Version finale : 15/03/2024

Table des matières

1.	Synthèse	4
2.	Contexte	6
3.	Objectifs	6
4.	Méthodologie.....	6
4.1.	Etape 1 : Identification et sélection des méthodes	6
4.1.1.	Recherche	6
4.1.2.	Catégorisation et sélection	7
4.2.	Etape 2 : Identification, sélection et analyse de cas	7
4.2.1.	Identification de cas potentiels.....	7
4.2.2.	Sélection de cas type.....	7
4.2.3.	Analyse des cas type.....	8
4.3.	Etape 3 : synthèse et conclusion	8
5.	Résultats	9
5.1.	Définition et sélection des approches méthodologiques.....	9
5.2.	Identification des cas concrets.....	10
5.3.	Sélection et analyse des cas concrets sélectionnés.....	13
5.3.1.	Designs adaptatifs : focus sur les seamless.....	13
5.3.1.1.	Sélection.....	13
5.3.1.2.	Design combinant les phases I et II.....	13
5.3.1.3.	Design combinant les phases II et III.....	19
5.3.1.4.	Synthèse globale sur les essais « seamless ».....	21
5.3.2.	Protocole maître.....	21
5.3.2.1.	Essais plateforme	21
5.3.2.2.	Essais basket	24
5.3.2.3.	Essais umbrella	33
5.3.3.	Bras externe	34
5.3.3.1.	Sélection.....	34
5.3.3.2.	Comparateurs externes avec IPD	35
5.3.3.3.	Comparateurs externes sans IPD	48
5.3.3.4.	Apport d'information externe / schéma hybride.....	52
5.3.3.5.	Conclusions comparateurs externes	54
5.3.4.	Autres	55
5.3.4.1.	Essais bayésiens.....	55
5.3.4.2.	Essais pragmatiques	61
5.3.4.3.	Essais in silico	64
6.	Limites et conclusion.....	65
7.	Références.....	66
8.	Abréviations	68

Liste des figures

Figure 1 : nombre d'avis CT publiés par an.....	10
Figure 2 : nombre d'avis de la CT avec au moins un des mots clés par an.....	11
Figure 3 : Schéma de l'étude phase I/II NP30178.....	14
Figure 4 : Schéma de l'étude phase I/II CHYSALIS.....	17
Figure 5 : Schéma de l'étude phase II/III – SUNFISH.....	20
Figure 6 : Schéma de l'étude RECOVERY.....	22
Figure 7 : Schéma de l'étude basket SCOUT.....	25
Figure 8 : Schéma de l'étude basket NAVIGATE.....	25
Figure 9 : Schéma de l'essai basket STARTRK-2.....	28
Figure 10 : Schéma de l'étude basket KEYNOTE-158.....	31
Figure 11 : schéma de l'étude concernant avapritinib dans la MSA.....	42
Figure 12 : schéma de la méthode de sélection dans la comparaison entre ZUMA-3 et SCHOLAR-3.....	45
Figure 13 : illustration des comparaisons indirectes d'ABECMA.....	50
Figure 14 : schéma de l'étude hybride discutée au CID.....	52
Figure 15 : schéma de l'essai A2311 (sécukinumab).....	55

Liste des tables

Tableau 1 : Liste des mots-clés recherchés dans les avis CT.....	7
Tableau 2: Nombre d'avis identifiés par grande catégorie et mots-clés.....	12
Tableau 3 : Synthèse des revendications et décision des autorités - Glofitamab.....	15
Tableau 4 : Synthèse des revendications et décision des autorités - Amivantamab.....	18
Tableau 5 : Synthèse des revendications et décision des autorités - Risdiplam.....	20
Tableau 6 : Synthèse des revendications et décision des autorités - tocilizumab.....	23
Tableau 7 : Synthèse des revendications et décision des autorités - loretrexinib.....	26
Tableau 8 : Synthèse des revendications et décision des autorités - entrectinib.....	29
Tableau 9 : Synthèse des revendications et décision des autorités - pembrolizumab.....	32
Tableau 10 : Synthèse des revendications et décision des autorités - ravulizumab.....	36
Tableau 11 : Synthèse des revendications et décision des autorités - idébénone.....	39
Tableau 12 : Synthèse des revendications et décision des autorités analyse - cemiplimab.....	41
Tableau 13 : Synthèse des revendications et décision des autorités analyse - avapritinib.....	43
Tableau 14 : Synthèse des revendications et décision des autorités analyse -- brexucabtagene autoleucel.....	46
Tableau 15 : Synthèse des revendications et décision des autorités analyse -- tabelecleucel.....	47
Tableau 16 : : Synthèse des revendications et décision des autorités analyse - onasemnogene abeparvovec.....	49
Tableau 17 : Synthèse des revendications et décision des autorités analyse -- Idecabtagene vicleucel.....	51
Tableau 18 : Synthèse des revendications et décision des autorités analyse - sécukinumab.....	56
Tableau 19 : Synthèse des revendications et décision des autorités analyse - aflibercept.....	58
Tableau 20 : Synthèse des revendications et décision des autorités analyse - aflibercept.....	62
Tableau 21 : Synthèse des revendications et décision des autorités analyse - alvéline citrate, siméticone.....	63

1. Synthèse

L'étude de cas, non exhaustive, fondée sur des critères de sélection objectifs de pertinence, a été conduite par Horia, cabinet de conseil en analyse de données de santé et en épidémiologie, et PASS, société de conseil « Accès au marché, prix et médico-économie » en lien avec les deux pilotes du GT AIS/F-CRIN.

Hypothèse de travail

Le recours à des designs d'essai clinique alternatifs au modèle traditionnel d'essai contrôlé randomisé permettrait une accélération du développement clinique grâce à :

- La disponibilité immédiate de données, ce qui permet de limiter le temps de collecte (via le recours à des données externes ou l'utilisation des données de vie réelle)
- La disponibilité d'une infrastructure d'appui (Master protocol)
- La fusion de phases d'essai clinique (essai sans couture, « seamless »)
- L'optimisation des méthodes d'analyses statistiques des résultats
- L'utilisation de modèles de simulation permettant de réduire le nombre d'inclusions et d'optimiser le design (in silico).

Le passage du « blockbuster » au « custombuster », avec des effectifs potentiels de patients plus réduits, et le développement de la médecine personnalisée, sont des éléments d'incitation au recours à ces méthodologies, qui requièrent moins d'inclusions et des délais de développement raccourcis.

Méthodologie

Il s'agit d'une analyse centrée sur des évaluations conduites par des autorités de régulation (FDA/EMA) et d'évaluation (HAS).

La mission et le positionnement de la FDA, l'EMA et la HAS, les trois agences sur lesquelles se fonde cette étude, ont des missions et des positionnements non superposables. Si toutes les trois évaluent le bénéfice/risque des produits de santé qui leur sont soumis, la HAS enrichit son évaluation en situant ces produits par rapport à l'arsenal et la stratégie thérapeutique existante et disponible (bénéfice/risque dit relatif).

Après une sélection des designs concernés, une recherche automatique de mots-clefs a été effectuée sur l'ensemble des avis de la commission de la transparence. Une analyse non exhaustive des avis, choisis parmi les plus récents et sélectionnés à partir de critères de pertinence, a été réalisée.

Résultats

Des mots-clefs en lien avec les designs innovants (par exemple : seamless, sans couture, essai phase II/III, ...) ont été recherchés sur les 11 280 avis rendus par la Commission de la Transparence (HAS) depuis 2001. Au total, moins de 600 avis mentionnaient un design différent de l'essai traditionnel, soit environ 0,5 %.

Les essais « seamless » sont le type d'essais innovants le plus retrouvé, et mentionnés dans 295 avis. Ils sont globalement considérés ayant un niveau de preuve suffisant par les trois agences, en cas de contexte clinique particulier (i.e. maladie grave, rare, sans alternatives thérapeutiques ...), et lorsque ceux-ci s'inscrivent clairement dans le plan de développement clinique.

Les essais plateformes, bien que prometteurs, manquent d'exemples concrets, à l'exception de l'essai RECOVERY, lancé en début de pandémie en 2020. Avec le peu de recul disponible, on peut constater le manque de lisibilité et la complexité du design qui complique la phase d'évaluation.

La méthodologie des essais basket est acceptée par les autorités de régulation, sous réserve de génération de données confirmatoires. En effet, la rareté de la mutation (ou de la tumeur) ne doit pas

prévaloir sur le niveau de preuve de données. Toutefois, le contexte et le plan de développement clinique sont pris en compte et peuvent venir nuancer ces conclusions.

L'utilisation d'un bras comparateur externe (issu d'une cohorte historique ou de précédents essais cliniques, en comparaison à une étude mono-bras ou pour l'intégration dans un schéma hybride) est l'un des cas les plus discutés, faisant l'objet de publications de recommandations par la FDA, l'EMA et la HAS sur l'année 2023. Globalement, ces approches sont plutôt acceptées par l'EMA et la FDA mais peu considérées par la HAS dès lors qu'elles n'ont pas été prévues d'emblée dans le plan de développement clinique, même si la population cible et la taille de l'effet ont influencé la décision. L'analyse souligne que les notions de "bras externes" et de "comparaisons indirectes" demeurent encore mal définies et souffrent du manque de catégorisation et de recommandations sur la qualité de leur mise en œuvre.

Les approches bayésiennes sont largement acceptées à la fois par la FDA, EMA et HAS. Les éléments méthodologiques critiquables sont similaires aux approches fréquentistes classiques.

Que ce soit pour les essais pragmatiques ou in silico, il n'est pas possible de procéder à une analyse faute de cas soumis dans les avis rendus par la Commission de transparence de la HAS. Les premiers dossiers intégrant des études in silico commencent à être déposés. Cela témoigne de l'urgence d'apporter de la visibilité pour les industriels sur les critères de l'évaluation qui sera menée par la HAS.

Conclusion

L'appropriation des méthodologies d'essais cliniques alternatives à l'essai clinique randomisé classique, à la fois par les promoteurs d'essais cliniques et a fortiori par les autorités de régulation et d'évaluation, reste faible, cantonné à la marge, mobilisées précocement dans les développements ou conditionné par des circonstances particulières comme par exemple la survenue récente de la pandémie du COVID.

L'analyse révèle des écarts entre l'évaluation de ces méthodologies que peuvent en faire l'EMA et la FDA par rapport à l'évaluation de la HAS, notamment en lien avec les missions de cette dernière (positionnement dans la stratégie thérapeutique).

Les travaux du GT AIS-F-CRIN ont vocation à apporter des éléments d'acceptabilité et de conditions de mise en œuvre de ces méthodologies d'essais cliniques alternatives à l'essai clinique randomisé classique là où on observe un décalage ou un besoin de renforcement, notamment pour ce qui est de l'utilisation des données externes ou encore des essais in silico.

2. Contexte

Les méthodologies d'essais cliniques alternatives à l'essai clinique randomisé classique font l'objet d'un groupe de travail mené conjointement par l'Agence Innovation Santé (AIS) et F-CRIN (French Clinical Research Infrastructure Network). Ce groupe a pour objectif d'évaluer la performance de ces nouvelles méthodologies par rapport aux méthodes plus classiques, mais également d'identifier des cas dans lesquels il est pertinent d'employer ces méthodes et les freins inhérents à ces derniers.

Le gold standard reconnu par les autorités compétentes telles que la Food and Drugs Administration (FDA), l'Agence européenne des médicaments (EMA) et la Haute Autorité de Santé (HAS), est un essai clinique contrôlé randomisé en double aveugle. Selon le guide méthodologique pour le développement clinique des dispositifs médicaux de la HAS (1) et le récent position paper de la HAS (2), cette méthode permet de rendre les deux groupes étudiés comparables, avec comme seule différence la stratégie allouée, et donc d'attribuer aux stratégies étudiées (produits de santé, interventions...) les différences observées dans les deux groupes en termes de résultats cliniques, dans un schéma thérapeutique donné. Cette méthode permet formellement l'imputabilité des résultats à la technologie évaluée. Le double aveugle permet d'affranchir l'évaluation des biais liés à la subjectivité du suivi, à l'évaluation des critères de jugement.

Des approches alternatives présentent l'avantage d'offrir une plus grande flexibilité par rapport à la méthode classique, tout en limitant les biais. Il existe différentes catégories de méthodes alternatives répondant à différents objectifs. Les essais adaptatifs permettent des modifications planifiées de manière prospective à un ou plusieurs aspects de l'étude, tandis que les essais in silico exploitent les technologies de modélisation et de simulation pour tester virtuellement des thérapies pharmacologiques et des dispositifs.

Cette diversité d'approches représente également un défi pour les autorités régulatrices et évaluatrice, qui cherchent à valider la balance bénéfice-risque et l'efficacité relative des stratégies thérapeutiques avec le meilleur niveau de preuve possible.

3. Objectifs

L'objectif de ce rapport est de mettre en lumière et de comparer l'acceptabilité, par les autorités régulatrices et évaluatrice (FDA, EMA, Commission de la transparence (CT) de la HAS), des méthodologies d'essais cliniques alternatives à l'essai clinique randomisé classique, pour une sélection de cas pertinents.

4. Méthodologie

Pour ce faire, une approche en 3 étapes a été développée :

4.1. Etape 1 : Identification et sélection des méthodes

Cette étape a pour objectif d'identifier et sélectionner des méthodes pertinentes à étudier dans la poursuite de ce travail. Elle est réalisée par une recherche pragmatique par mots-clés.

4.1.1. Recherche

La recherche s'est décomposée en deux temps :

- **Recherche générale dans la littérature grise** : identification de mots clés et cadrage ;
- **Recherche pragmatique en utilisant des mots-clés spécifiques pour identifier les méthodes** : ciblage des ressources académiques, des rapports d'agences réglementaires, des publications scientifiques et d'autres sources pertinentes (i.e. livre blanc).

4.1.2. Catégorisation et sélection

Les informations identifiées ont été **regroupées en grandes familles d'approches**, en fonction des **différences** par rapport à la **méthodologie "classique" d'un essai clinique randomisé**. Ainsi, la sélection s'est portée sur les méthodologies les plus récentes, moins fréquemment retrouvées dans la littérature au cours de la recherche, et en accord avec les tendances des développements cliniques actuels.

La catégorisation et la sélection ont été discutés et validés avec les membres du groupe de travail.

4.2. Etape 2 : Identification, sélection et analyse de cas

4.2.1. Identification de cas potentiels

Les avis CT publiés depuis 2001 ont été screenés afin de rechercher les mots-clés listés dans le Tableau 1.

Tableau 1 : Liste des mots-clefs recherchés dans les avis CT

Design recherché	Mots-clefs cherchés dans les avis de la CT
Seamless	Seamless, sans couture, Phase I/II, Phase II/III, essai combin*
Master protocol	Master protocol, essai plateforme, platform, umbrella, ombrelle, essai basket, essai panier, MAMS, multi-arm multi-stage, multi-bras et multi-étapes, parapluie
Bras externe	Comparateur externe, comparateurs externes, external control arm, synthetic arm, bras synthétique, bras externe, synthetic control arm, <i>MAIC, matching adjusted indirect comparison, matched adjusted indirect comparison, Simulated Treatment comparison, population adjusted indirect comparison, Score de propensity, Scores de propensity, Scores de propensions</i>
Autre	Bayésien, bayesien, pragmatique, essai clinique pratique, apport d'information externe, borrowing, emprunt d'information
In silico	In silico, patients simulés

Les mots clés en italique pour le bras externe ont été rajoutés lors d'une mise à jour de la revue, pour les raisons qui seront expliquées dans la section 5.3.3.1.

4.2.2. Sélection de cas type

Après la recherche automatique et systématique des mots-clés, méthode certes sensible mais peu spécifique (avec une part importante de faux positifs attendus), l'analyse précise des avis a permis de sélectionner des cas pertinents.

La revue de la littérature n'est pas systématique et seuls trois cas considérés comme suffisamment signifiant ont été sélectionnés par catégorie.

Cependant les conditions suivantes ont été appliquées :

- Si moins de 10 avis étaient identifiés, l'ensemble des avis ont été regardé afin de sélectionner les plus pertinents,
- Si plus de 10 avis étaient identifiés, notre expérience et connaissance des avis ont été utilisés en plus afin de sélectionner les avis pertinents.

L'objectif du rapport est de comparer l'acceptabilité des méthodes innovantes par les organismes réglementaires d'intérêt que sont la HAS, l'EMA et la FDA. La construction de l'accès au marché en France implique que l'évaluation par la HAS est postérieure à l'évaluation par l'EMA. Ainsi des produits évalués par la HAS ont déjà été évalués par l'EMA.

Une approche de type « bottom-up » (HAS -> EMA -> FDA) permet de retrouver au moins les évaluations de la HAS et de l'EMA.

Ainsi, la sélection d'un cas dépend :

- De la disponibilité des évaluations pour l'EMA et/ou la FDA ;
- Du fait qu'un essai de l'avis correspond bien au type d'essai recherché (vrai positif de l'étape d'identification) ;
- Du fait que l'essai soit pivot pour la décision, en fonction du data package soumis ;
- Et de la diversité des cas sélectionnés.

4.2.3. Analyse des cas type

Pour chacun des cas sélectionnés, les informations à extraire ont été définis a priori :

- Contexte, si pertinent pour l'évaluation ;
- Synthèse de l'objectif et du schéma de l'étude ;
- Tableau avec les 3 autorités (FDA, EMA, HAS), présentant :
 - Produit (DCI),
 - Aire Thérapeutique,
 - Maladie rare,
 - Médicament orphelin,
 - Type de procédure,
 - Indication revendiquée,
 - Date de validation,
 - Data package,
 - Indication obtenue,
 - Commentaires design,
- Conclusion par les autorités : pour la CT, en particulier, prise en compte de l'étude dans la décision, SMR (service médical rendu) et ASMR (amélioration du service médical rendu) ;
- Paragraphe de discussion (quelques lignes).

4.3. Etape 3 : synthèse et conclusion

Les différents cas sélectionnés pour chaque catégorie de méthode font l'objet d'une synthèse visant à expliciter les remarques ou commentaires des évaluations des autorités régulatrices (EMA et FDA) et de l'autorité évaluatrice (HAS).

5. Résultats

5.1. Définition et sélection des approches méthodologiques

L'étape 1 a permis d'identifier 5 catégories différentes :

- **Essais adaptatifs (3–7)** : schémas expérimentaux hétérogènes avec la possibilité de procéder à des modifications planifiées de manière prospective sur un ou plusieurs aspects de l'étude, en se basant sur les données accumulées au cours de l'essai. Parmi les essais adaptatifs, 5 types d'adaptations peuvent être envisagées :
 - Adapter la population de l'essai (adaptive enrichment) ;
 - Adapter la taille d'échantillon (sample size reassessment) ;
 - Méthodologie séquentielle : règles d'arrêt précoce pour futilité ou efficacité ;
 - Combiner différents essais de plusieurs phases (« **Seamless designs** ») ;
 - Méthodologie du « choix du gagnant » : multi-bras multi-étapes (Multi-Arm MultiStage [MAMS]).

La plupart de ces adaptations sont bien connues et largement utilisées. Les essais « seamless » sont plus récents et font donc l'objet de l'étude. Il s'agit d'essais dans lesquels les objectifs de la phase de sélection (choix du traitement ou de la dose) et de la phase « confirmatoire » sont réunis au sein d'une seule étude. Les données collectées lors de la phase de sélection sont combinées à celles obtenues lors de la phase « confirmatoire » pour l'analyse finale. Ces approches ont également été employées pour fusionner les phases I et II dans le développement des traitements.

Par ailleurs, les méthodes MAMS sont incluses dans les designs des essais plateforme, en tant que cas particulier, et sont regroupées dans la catégorie suivante.

- **Protocole maître (Master protocol) (3,7–11)** : il s'agit d'améliorations ou optimisations de la démarche habituelle. Les protocoles maîtres peuvent concerner une ou plusieurs interventions dans une seule ou plusieurs maladies. Parmi les essais utilisant un protocole maître, 3 types d'essais sont distingués :
 - **Essais plateforme (9,10)** : un essai plateforme est un essai clinique randomisé et adaptatif qui peut potentiellement se poursuivre indéfiniment. Son objectif est d'évaluer plusieurs interventions dans une même pathologie et il peut évoluer en ajoutant ou supprimant des bras de traitement selon des règles préétablies.
 - **Essais « basket » (10,11)** : un essai est qualifié de « basket » lorsque l'évaluation d'une thérapie ciblée concerne plusieurs maladies partageant des altérations moléculaires communes.
 - **Essais « umbrella » (10)** : ces essais évaluent plusieurs thérapies ciblées pour une seule maladie.
- **Bras externe (2,3,7,12–16)** : ces schémas d'études formalisent la comparaison des résultats d'une étude mono-bras avec ceux d'un contrôle externe (par exemple, contrôle historique). Également appelé bras de contrôle synthétique, il s'agit d'un groupe de contrôle dérivé de sources externes telles que des données publiées, des études cliniques antérieures ou des bases de données, comme les données historiques de vie réelle. On peut catégoriser les bras externes en 3 types :
 - **Avec utilisation des données individuelles des patients (IPD) pour le bras contrôle externe (avec IPD)** : les méthodes statistiques sont le score de propension, la g-computation, le doubly robust...
 - **Sans IPD** : les méthodes statistiques sont les MAIC, STC...
 - **Schéma hybride (16)** : il s'agit de combiner un bras contrôle randomisé avec des patients d'une cohorte précédente.
- **Autres (3,7,17)** :
 - **Emprunt d'information (essais bayésiens) (1,3,18)** : ces essais suivent une méthodologie classique (randomisation, etc.), mais l'analyse quantitative des données s'effectue dans un cadre bayésien. L'approche bayésienne prend en compte les informations existantes

(quelle que soit leur nature), ainsi que les données collectées par l'essai en cours. Cela permet de calculer une distribution de la probabilité d'efficacité du traitement à partir des données de l'étude et d'une distribution a priori. La distribution a priori peut être informative et conditionner le résultat final.

- **Essais pragmatiques** (3,19–21) : les essais pragmatiques peuvent être définis comme un essai randomisé réalisé dans le « monde réel » en utilisant les soins habituels et vise à évaluer une pratique médicale basée sur le traitement plutôt que le traitement lui-même. Ils peuvent aussi être définis comme un essai randomisé dont le recueil des données a été simplifié, en s'appuyant sur un ou des systèmes d'information recueillant déjà des données cliniques en routine sur les patients inclus.
- **Essais in silico** (3,17) : les essais cliniques "in silico" se déroulent entièrement dans un environnement informatique, en utilisant des simulations et des modèles informatiques au lieu de recourir à des sujets humains ou des échantillons biologiques. Dans un essai clinique in silico, des ordinateurs sont utilisés pour modéliser et simuler les processus biologiques, les traitements médicaux, les interactions médicamenteuses, les réponses du système immunitaire, ou d'autres aspects de la recherche clinique. Cela peut inclure des simulations de l'efficacité et de la sécurité de médicaments, la prédiction de réponses à des traitements spécifiques, l'analyse de données médicales volumineuses, ou la modélisation des maladies.
- D'autres designs existent, comme l'analyse des études observationnelles, avec les essais émulés par exemple, mais ne sont pas inclus dans le scope de cette revue.

5.2. Identification des cas concrets

L'identification a porté sur les 11 280 avis CT publiés depuis 2001, au 09/12/23.

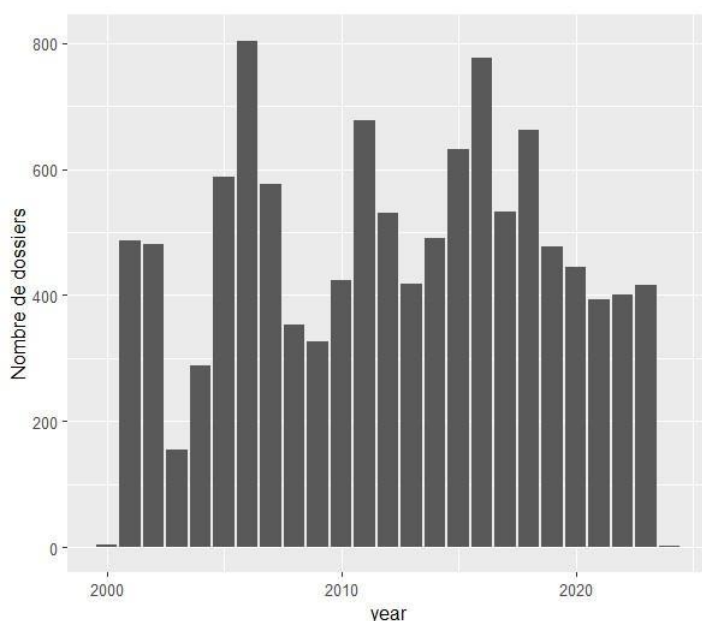


Figure 1 : nombre d'avis CT publiés par an

Pour rappel, la recherche systématique des mots-clés est une approche sensible mais peu spécifique, de nombreux faux positifs sont attendus.

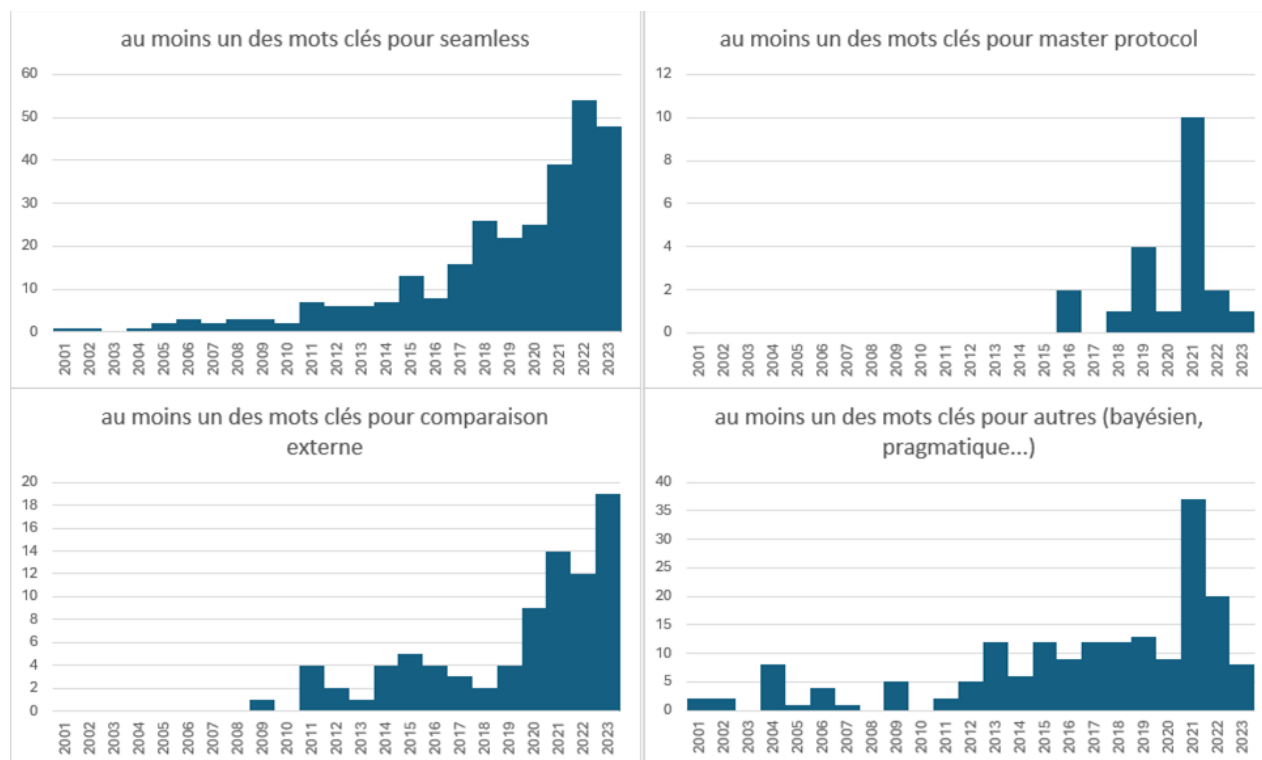


Figure 2 : nombre d'avis de la CT avec au moins un des mots clés par an

La Figure 2 présente le nombre d'avis de la CT avec au moins un des mots-clés par an, et le tableau 2 le détail de l'occurrence du nombre d'avis avec au moins une fois chacun des mots-clés. L'interprétation est à considérer avec précaution, car ces résultats incluent tous les faux positifs, et ne prennent pas en compte le nombre d'avis publiés par an.

Tableau 2: Nombre d'avis identifiés par grande catégorie et mots-clés

# avis potentiellement « Seamless »	295
seamless	3
sans couture	0
Phase I/II	186
Phase II/III	115
essai combin	0
# avis potentiellement « Master protocol »	21
master protocol	0
essai plateforme	0
platform	10
umbrella	10
ombrelle, parapluie	0
essai basket, essai panier	1
MAMS, multi-arm multi-stage, multi-bras et multi-étapes	0
# avis potentiellement « bras externe »	27
comparateur(s) externe(s)	1
comparaison(s) externe(s)	15
contrôle externe	17
external control arm, synthetic arm, bras synthétique, bras externe, contrôle synthétique, synthetic control arm	0
# avis potentiellement - Score de propension	64
# avis potentiellement population adjusted indirect comparison	42
MAIC	42
matching adjusted indirect comparison	1
matched adjusted indirect comparison	2
Simulated Treatment comparison	1
population adjusted indirect comparison	0
# avis potentiellement « Autres »	180
bayésien	115
bayesien	7
pragmatique	60
essai clinique pratique	0
apport d'information externe	0
borrowing	0
emprunt d'information	0
# avis potentiellement « in silico/simulation »	1
in silico	1
patients simulés	0

5.3. Sélection et analyse des cas concrets sélectionnés

5.3.1. Designs adaptatifs : focus sur les seamless

5.3.1.1. Sélection

Parmi les 295 avis CT identifiés à l'aide des mots clés retenus, de nombreux avis considérés comme faux positifs ont été retrouvés. La principale cause de leur identification dans la phase de recherche était la mention d'une étude de type « phase I/II » en tant que données disponibles mais non pris en compte pour l'évaluation ou mentionné dans les études en cours.

Compte tenu du nombre important d'avis faux positifs, la sélection des avis a été réalisée en deux étapes :

- Sélection de deux avis récents (publication après 2021) afin de tenir compte du positionnement le plus récent de la HAS. Cela inclut un avis basé sur un design combinant les phases I et II, ainsi qu'un avis basé sur un design combinant les phases II et III que l'avis soit favorable ou non ;
- Repérage et choix d'un contre avis pour chaque typologie de design afin de tenir compte de la diversité des situations.

A l'issue du processus, un (1) avis positif et un (1) avis initialement négatif, chacun basé sur un design combinant les phases I et II, ont été sélectionnés. Aucun avis négatif basé uniquement sur un design combinant les phases II et III n'ayant été retrouvé, seul un (1) avis positif récent a été sélectionné et analysé :

- **Design combinant les phases I et II :**
 - NP30179 – évaluant COLUMVI® (glofitamab) en monothérapie et en association avec l'obinutuzumab après un prétraitement à dose unique fixe d'obinutuzumab chez les patients atteints de lymphome diffuse à grandes cellules B ;
 - CHRYSALIS – évaluant RYBREVANT® (amivantamab) dans le cancer bronchique non à petites cellules mutation EGFR.
- **Design combinant les phases II et III :**
 - SUNFISH – évaluant Evrysdi® (risdiplam) chez les patients atteints d'amyotrophie spinale de type 2 et 3.

5.3.1.2. Design combinant les phases I et II

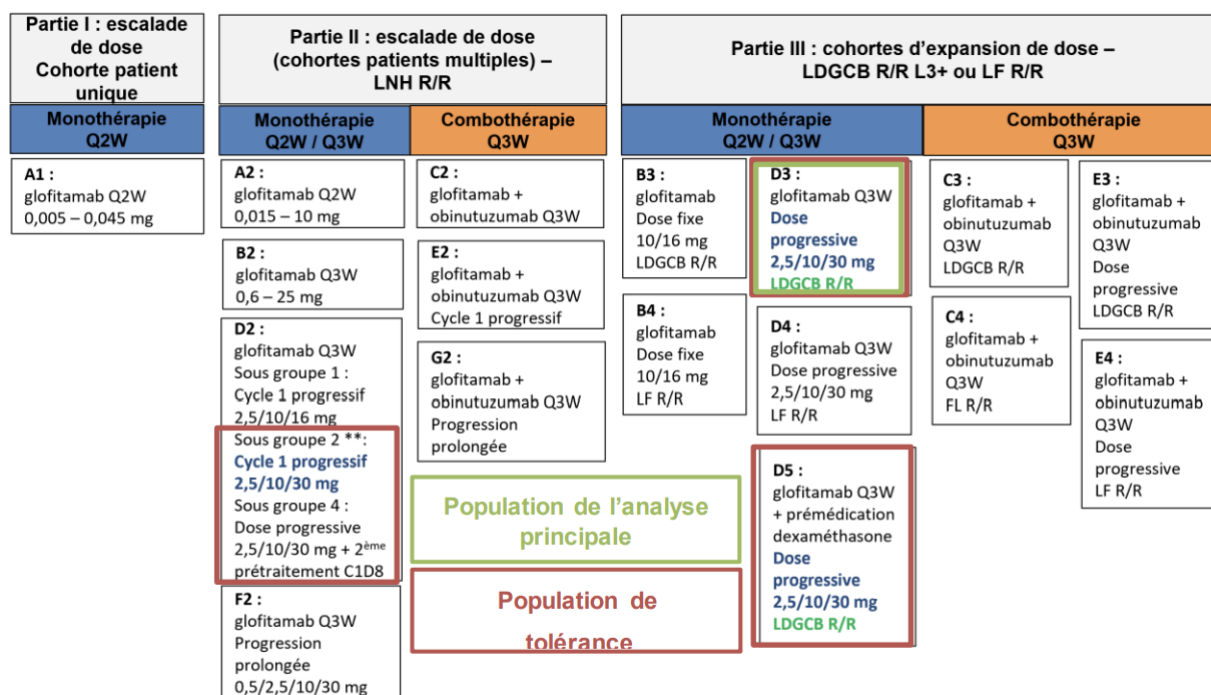
(a) Etude NP30179 – Glofitamab

L'étude NP30179 est une étude de phase I/II, non comparative et multicentrique, réalisée chez des patients atteints d'un lymphome non hodgkinien à cellules B récidivant ou réfractaire dont l'objectif était d'évaluer la pharmacocinétique, l'efficacité et la tolérance de doses croissantes ou fixes de glofitamab en monothérapie et en association avec l'obinutuzumab après un prétraitement à dose unique fixe d'obinutuzumab.

L'étude se composait de 17 cohortes dont 9 cohortes d'expansion de dose et trois parties (Figure 3) :

- une phase I en deux parties relatives à l'escalade de dose de glofitamab chez des patients atteints d'un lymphome non hodgkinien à cellules B ayant reçu au moins une ligne de traitement systémique (partie I réalisée dans une cohorte d'un seul patient et partie II dans une cohorte de plusieurs patients) ;
- une phase II d'expansion de la dose (partie III) composée de plusieurs cohortes évaluant la sécurité et l'efficacité du glofitamab en monothérapie ou en association avec l'obinutuzumab, à

doses fixes ou selon un schéma posologique progressif, chez des patients atteints d'un lymphome non hodgkinien à cellules B ayant reçu au moins deux lignes de traitement systémique.



Q2W : toutes les 2 semaines ; Q3W : toutes les 3 semaines ; Parties 1 et 2 : 246 patients inclus ; Partie 3 : 257 patients inclus

** Bien que le sous groupe 2 (D2[sub2]) contient tout type de patients avec un LNH en R/R; les patients sélectionnés dans la population d'efficacité/ tolérance contenait seulement ceux spécifiquement atteints de LDGCB

Figure 3 : Schéma de l'étude phase I/II NP30178

La synthèse des revendications de l'industriel et les décisions des autorités est présentée dans le tableau suivant :

Tableau 3 : Synthèse des revendications et décision des autorités - Glofitamab

	FDA ¹	EMA ²	HAS ³
Produit (DCI)	Columvi® (glofitamab)		
Aire Thérapeutique	Hématologie – Lymphome diffus à grande cellules B		
Maladie rare	Oui		
Médicament orphelin	Oui		
Type de procédure	Priority review / fast track	AMM conditionnelle	Accès précoce
Indication revendiquée	En monothérapie pour le traitement des patients adultes atteints d'un lymphome diffus à grandes cellules B (DLBCL) récidivant ou réfractaire, après au moins deux lignes de traitement systémique		Indication AMM + restriction aux patients inéligibles aux traitements disponibles ou en échec de CAR-T
Date de validation	15/06/2023	07/07/2023	12/07/2023
Data package	NP30179		
Avis / Indication obtenue	Avis favorable : Patients adultes atteints de DLBCL, NOS ou de lymphome à grandes cellules B (LBCL) provenant d'un lymphome folliculaire, en rechute ou réfractaires, après au moins deux lignes de traitement systémique.	Avis favorable AMM conditionnelle : Columvi en monothérapie est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints d'un lymphome diffus à grandes cellules B (DLBCL) récidivant ou réfractaire, après au moins deux lignes de traitement systémique.	Avis favorable accès précoce : traitement des patients adultes atteints LDGCB R/R, après au moins deux lignes de traitement systémique, inéligibles aux traitements disponibles ou en échec aux médicaments à base de cellules CAR-T

Synthèse des commentaires relatifs au design de l'essai :• **FDA :**

En amont de la demande, des interactions entre l'industriel et la FDA ont eu lieu afin de discuter du programme de développement du glofitamab et de la conception proposée de la partie expansion de la phase I de l'étude NP30179 pour soutenir l'autorisation accélérée du glofitamab. Aucune information particulière n'est disponible concernant le design de l'essai lors de ces interactions.

Aucun commentaire spécifique n'a été mis en évidence dans l'avis rendu par la FDA, qui précise uniquement que, pour évaluer le bénéfice clinique du glofitamab, un essai clinique de confirmation randomisé est actuellement en cours.

Finalement pour la FDA, les preuves soumises répondent au standard de preuve statutaire pour une approbation accélérée et note qu'un essai confirmatoire est en cours.

¹ <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=BasicSearch.process>

² <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/columvi>

³ https://www.has-sante.fr/jcms/p_3453050/fr/columvi-glofitamab

- **EMA :**

Préalablement à la demande d'AMM, des échanges entre l'industriel et l'EMA ont eu lieu afin de discuter du programme de développement clinique et de l'acceptation des données disponibles pour l'obtention d'une AMM. Aucune information particulière n'est disponible concernant ces interactions.

Dans le rapport d'évaluation public, l'EMA a émis différentes remarques portant sur le design de l'essai clinique et la conception de celui-ci. L'EMA souligne notamment que l'étude a été débutée en tant qu'étude de phase 1 et a ensuite été modifiée à dix reprises. Ce n'est qu'avec l'amendement 9 du protocole (équivalent à la version 10 du protocole) que le titre de l'étude a été modifié pour en faire une étude de phase I/II. Ainsi, en raison de la conception de l'essai, l'EMA fait remarquer que la question de savoir si l'efficacité était un critère d'évaluation primaire ou secondaire pourrait avoir un impact sur la puissance de l'essai.

Cependant, selon l'EMA, il est évident que l'étude a été **conçue comme une étude exploratoire de phase précoce**. À cette fin, la conception de l'étude elle-même (essai ouvert à un seul bras), la flexibilité de la conception de l'étude, l'absence de contrôle de l'erreur de type 1 (ou l'absence d'une cohorte pivot prédéfinie) et les nombreuses modifications substantielles **sont considérées comme acceptables. Toutes ces questions sont toutefois considérées comme très critiques pour un essai de confirmation destiné à fournir des preuves essentielles de l'efficacité et de la sécurité.**

Dans son rapport, l'EMA précise également que les principales incertitudes sont liées à la nature très flexible et axée sur les données de l'étude, sans spécification préalable appropriée d'éléments clés tels que la cohorte pivot et sans contrôle de l'erreur de type 1 sur les cohortes, sans justification claire de la dose et/ou du régime de traitement, la faible taille de l'échantillon, le suivi limité et liées aux limites d'une étude mono-bras. Cependant, l'EMA note aussi le programme de développement avec un essai confirmatoire de phase III en cours.

Finalement, compte tenu des preuves soumises, de la gravité de la pathologie et du plan de développement, un avis favorable à une AMM conditionnelle a été émis.

- **CT :**

Bien qu'un avis favorable ait été émis par la CT notamment en lien avec la gravité de la pathologie, l'absence de traitement approprié, ainsi que le programme de développement incluant un essai de phase III randomisée, multicentriques, comparatif en 2^{ème} ligne, la CT a soulevé différentes limites en lien avec le design de l'essai, à savoir **le choix tardif de la cohorte faisant l'objet de l'analyse principale** (non prédéfinie dans le protocole), **l'absence de gestion de l'inflation du risque alpha** malgré les nombreuses cohortes incluses et les amendements multiples du protocole, qui ont pu conduire à un biais de sélection et à une éventuelle surestimation de l'activité antitumorale du glocitumab.

Enfin, la CT précise que des données d'efficacité et de tolérance limitées à une étude de **phase II non comparative ne permettent pas de tirer une conclusion robuste sur l'apport thérapeutique** et que celui-ci reste donc à définir.

(b) Etude CHRYSALIS – Amivantamab

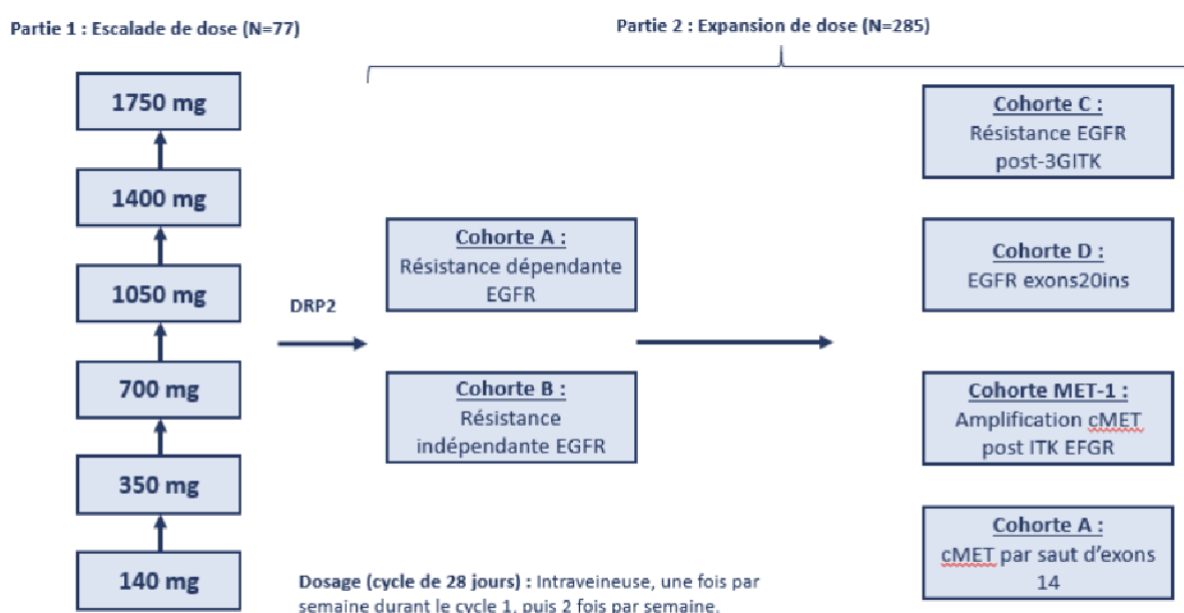
L'étude CHRYSALIS est une étude de phase I/II, monobras, multi-cohortes, ouverte et multicentrique menée chez les patients adultes ayant un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) avancé avec mutations activatrices de l'EGFR par insertion dans l'exon 20 et après échec d'un traitement à base de sels de platine composée de deux parties (Figure 4) :

- Partie 1 - escalade de dose : l'objectif de cette partie est de déterminer la dose maximale tolérée (DMT) ainsi que la dose recommandée pour la Partie 2 (DRP2) chez les patients atteints de CBNPC avancé et traités par l'amivantamab ;

- Partie 2 - expansion de dose : cette partie vise à évaluer la sécurité et l'activité antitumorale de l'amivantamab dans plusieurs sous-groupes de patients ayant un CBNPC avancé avec mutation EGFR ou MET et ayant progressé après un traitement antérieur.

Les Parties 1 et 2 de l'étude ont été divisées en 3 périodes :

- Période de screening : 28 jours avant la première dose de traitement ;
- Période de traitement : Cycle de 28 jours (+7J après la dernière dose de traitement) jusqu'à progression de la maladie, toxicité ou retrait de consentement ;
- Période de suivi : 6 mois après la dernière dose d'amivantamab.



EGFR = Récepteur du facteur de croissance épidermique ; Exon 20 ins = mutation par insertion dans l'exon20 ; ITK = inhibiteur des tyrosines kinases ; Les inclusions dans les cohortes A et B de la partie 2 ont été stoppées lors de l'ouverture des cohortes suivantes. A noter qu'une DRP2 basée sur le poids a été ajoutée après la détermination de la DRP2 initiale.

Figure 4 : Schéma de l'étude phase I/II CHYSALIS

La synthèse des revendications de l'industriel et les décisions des autorités est présentée dans le tableau suivant :

Tableau 4 : Synthèse des revendications et décision des autorités - Amivantamab

	FDA ⁴	EMA ⁵	HAS ⁶
Produit (DCI)	Rybrevant® (amivantamab)		
Aire Thérapeutique	Oncologie – Cancer du poumon non à petites cellules		
Maladie rare	Oui		
Médicament orphelin	Non		
Type de procédure	Priority review / fast track	AMM conditionnelle	Inscription / Réévaluation
Indication revendiquée	Rybrevant en monothérapie est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) localement avancé ou métastatique avec des mutations d'insertion de l'Exon 20 du récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR), après échec d'une chimiothérapie à base de sels de platine.		Indication obtenue AMM
Date de validation	21/05/2021	09/12/2021	1 ^{er} évaluation 15/09/2022 – 2 ^e évaluation 12/07/2023
Data package	Etude de phase I/II – CHRYSALIS population avec une mutation EGFR		Etude CHRYSALIS cohorte D
Avis / Indication obtenue	Avis favorable – indication revendiquée	Avis favorable AMM conditionnelle – indication revendiquée	1 ^{ère} évaluation : Avis défavorable remboursement Réévaluation : Avis favorable au remboursement - SMR faible et ASMR V

Synthèse des commentaires relatifs au design de l'essai :• **FDA :**

En amont de la demande, des interactions entre l'industriel et la FDA ont eu lieu afin de discuter de conception et recevabilité des données de l'essai pour une soumission, ainsi que du plan de développement. Aucune information particulière n'est disponible sur les discussions concernant le design de l'essai lors de ces interactions.

Dans son rapport d'évaluation, la FDA pointe le fait que la **conception mono-bras de l'essai principal limite l'interprétation des critères d'évaluation temporels**, tels que la survie sans-progression (SSP) et la survie globale (SG), étant donné l'absence d'un contrôle actif ou d'une comparaison avec l'histoire naturelle de la maladie.

Cependant, la FDA indique également qu'une étude ouverte à un seul bras est typique des études de phase précoce portant sur des cancers avancés et réfractaires dont les besoins médicaux non satisfaits sont importants et qui requièrent des thérapies nouvelles et innovantes. **Ce modèle d'étude peut**

⁴ <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=BasicSearch.process>

⁵ <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/rybrevant>

⁶ https://www.has-sante.fr/jcms/p_3337170/fr/rybrevant-amivantamab

caractériser de manière adéquate l'activité anti-tumorale démontrée par un taux de réponse robuste et la durée de la réponse. Une **caractérisation plus complète de l'efficacité**, définie par des critères d'évaluation temporels tels que la SSP et la SG, **nécessite des études randomisées** ultérieures utilisant un bras de contrôle standard.

En outre, la FDA **met en avant le fait qu'une étude de phase III a récemment été lancée pour confirmer le bénéfice clinique** en évaluant l'efficacité et la sécurité de l'association d'amivantamab et de la chimiothérapie carboplatine-pemetrexed par rapport à la chimiothérapie carboplatine-pemetrexed seule, dans le traitement de première intention des patients atteints de CPNPC EGFR Exon 20ins.

Finalement pour la FDA, les preuves soumises répondent au standard de preuve statutaire pour une approbation accélérée.

- **EMA :**

Dans son rapport d'évaluation, l'EMA met en avant le fait que les principales limites de l'efficacité de l'amivantamab sont liées à la **nature non contrôlée de l'étude pivot qui entrave l'évaluation des critères d'évaluation dépendants du temps tels que la SSP et la SG.**

En outre, l'EMA précise que la **nature exploratoire de l'étude**, avec **d'importants amendements du protocole** en fonction des données de l'étude et des données externes, **l'absence de spécification préalable** et de test d'hypothèse, sont des **sources majeures d'incertitude** et que la **conception d'une étude mono-bras entrave la contextualisation.**

- **CT :**

Selon l'avis de la HAS lors de la première évaluation, **l'absence de comparaison et le caractère exploratoire des analyses, aucune conclusion ne peut être tirée des résultats de survie sans progression et de survie globale** qui sont purement descriptifs.

La HAS met en avant le fait que l'étude CHRYSALIS est une étude **mono-bras de faible niveau de preuve** (alors qu'il y'avait des comparateurs disponibles).

Lors de la réévaluation, la HAS précise que la **mise à jour des données de survie globale** de l'étude CHRYSALIS est, du fait des limites méthodologiques (analyse post-hoc, non comparative, réalisée spécifiquement pour la réévaluation), **purement exploratoire.**

Cependant, malgré les limites méthodologiques, la Commission juge, **sur avis d'expert**, qu'au regard du **besoin médical et des alternatives disponibles**, ces **données préliminaires sont acceptables dans l'attente des résultats de phase III** à venir très prochainement.

Bien que la HAS ait émis un avis favorable au remboursement, elle souligne que « [...] *dans ce contexte l'introduction de ce médicament dans la stratégie thérapeutique s'accompagne d'une prise de risque plus importante que pour des médicaments dont l'efficacité est fondée sur une comparaison réalisée avec une méthodologie adaptée* ».

5.3.1.3. Design combinant les phases II et III

L'étude SUNFISH est une étude de phase II/III, multicentrique, internationale, randomisée, comparative contre placebo, menée en double aveugle, en groupes parallèles (Figure 5).

L'étude était composée de deux parties :

- Partie 1 (exploratoire) permettant d'évaluer la tolérance, la pharmacocinétique et la pharmacodynamie du risdiplam et de déterminer la dose à utiliser dans la partie 2, a été conduit en double aveugle versus placebo

- Partie 2 permettant d'évaluer l'efficacité du risdiplam versus placebo, menée en double aveugle (Les patients de la partie 1 ne pouvaient intégrer la partie 2 de l'étude).

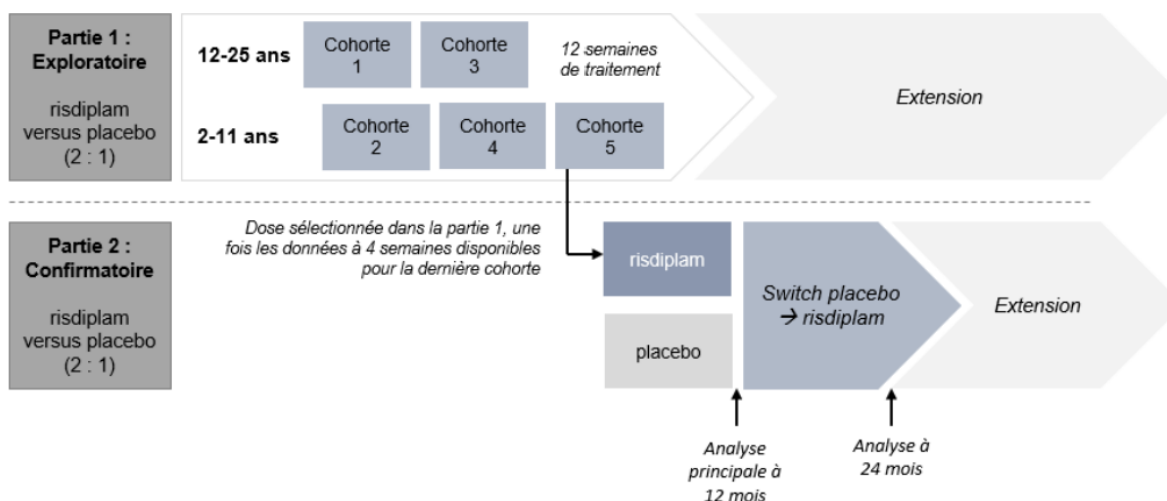


Figure 5 : Schéma de l'étude phase II/III – SUNFISH

La synthèse des revendications de l'industriel et les décisions des autorités est présentée dans le tableau suivant :

Tableau 5 : Synthèse des revendications et décision des autorités - Risdiplam

	FDA ⁷	EMA ⁸	HAS ⁹
Produit (DCI)	EVRYSDI® (risdiplam)		
Aire Thérapeutique	Neuromusculaire – Amyotrophie Spinale		
Maladie rare	Oui		
Médicament orphelin	Oui		
Type de procédure	Priority review / fast track	PRIME	Inscription
Indication revendiquée	Traitement de l'Amyotrophie Spinale		Indication obtenue AMM
Date de validation	07/08/2020	26/03/2021	08/09/2021
Data package	SUNFISH part 1 & 2		Seule SUNFISH part 2 évaluée
Avis / Indication obtenue	Avis favorable – Traitement de l'amyotrophie spinale (SMA) chez les patients âgés de 2 mois et plus	Avis favorable : Traitement de l'amyotrophie spinale 5q (SMA) chez les patients âgés de 2 mois et plus, avec un diagnostic clinique de SMA de type 1, de type 2 ou de type 3, ou avec une à quatre copies de SMN2.	Avis favorable remboursement : SMR important / ASMR III Traitement de l'amyotrophie spinale 5q chez les patients âgés de 2 mois et plus avec un diagnostic clinique de SMA de type 1, 2 et 3

⁷ <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=BasicSearch.process>

⁸ <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/evrysd/evrysd>

⁹ https://www.has-sante.fr/jcms/p_3289152/fr/evrysd-risdiplam

Synthèse des commentaires relatifs au design de l'essai :• **FDA :**

Aucune remarque particulière n'a été soulevée dans le rapport d'évaluation de la FDA concernant le design de l'essai. La FDA mentionne que le demandeur a fourni des résultats positifs à partir de deux études adéquates et bien contrôlées.

Des remarques sur la représentativité de l'ensemble de la population et l'effet modeste de risdiplam ont été soulevées.

• **EMA :**

En amont de la demande d'AMM, un avis scientifique a été demandé concernant le design de l'essai (pas informations supplémentaires).

Aucune remarque concernant le design de l'essai n'a été soulevée dans le rapport d'évaluation.

Des remarques sur la représentativité de l'ensemble de la population et l'effet modeste de risdiplam ont été soulevées.

• **CT :**

Aucun commentaire particulier sur le design de l'essai n'a été soulevée dans l'avis ou les transcriptions de la CT.

5.3.1.4. Synthèse globale sur les essais « seamless »

En conclusion, 2 types d'approche « seamless » peuvent être distinguées :

- Les essais combinant les phases II et III qui ont permis un accès au marché et au remboursement sans avoir soulevés remarques par les autorités ;
- Les essais combinant les phases I et II considérés par les autorités comme des essais de phases précoce avec des résultats exploratoires.

Pour les essais combinant les phases I/II, tant la FDA que l'EMA semblent accepter les données issues de ces essais, bien que préliminaires. Les données issues de ces essais semblent être acceptées et suffisantes pour une mise sur le marché anticipé sous réserve d'un plan de développement en cours et d'engagements à fournir de nouvelles données.

En revanche, selon la HAS, les données provenant de ces essais, souvent non comparatifs, sont considérées comme exploratoires ne répondant pas aux standards méthodologiques de la HAS. Cependant, dans des contextes particuliers (i.e. maladie rare, grave, invalidante, absence d'alternative...) et lorsqu'un plan de développement est anticipé, un avis favorable à un financement dérogatoire (accès précoce) ou un avis favorable au remboursement peut être émis

5.3.2. Protocole maitre**5.3.2.1. Essais plateforme**

Dans les avis de la CT publiés depuis janvier 2001, les termes "plateforme" ou "essai plateforme" sont mentionnés dans 10 avis. Sur ce total, seuls deux avis concernent une étude plateforme, à savoir ROACTEMRA® (tocilizumab) et ZYTIGA® (acétate d'abiratéron).

Seul ROACTEMRA® sera développé. En effet, l'essai plateforme STAMPEDE cité dans ZYTIGA® n'a pas été retenu par la CT car l'étude n'a pas été réalisée dans les conditions de l'AMM (en termes de définition des patients). Les résultats sont considérés comme exploratoire. A noter que l'essai STAMPEDE n'a pas été cité par la FDA et qu'aucun commentaire n'a été émis par l'EMA sur cet essai. Ils ont juste précisé que les résultats de l'essai pivot était retrouvé dans l'essai STAMPEDE.

(a) Etude RECOVERY - Tocilizumab

L'objectif de l'étude RECOVERY était de démontrer la supériorité de 13 traitements (lopinavir/ritonavir, hydroxychloroquine, corticoïdes, azithromycine, colchicine, plasma de convalescents, anticorps neutralisants (RONAPREVE), tocilizumab, aspirine, baricitinib, infliximab, empagliflozine, et immunoglobulines et anakinra (chez les enfants uniquement)) en association aux soins standards par rapport aux soins standards seuls, en termes de mortalité toutes causes confondues chez des patients atteints de la COVID-19.

L'étude comportait **2 phases de randomisation** :

- **Le premier temps de randomisation** permettait de comparer plusieurs traitements dans le cadre de trois études différentes :
 - La première comparait 5 groupes : SOC (standard of care, soins standards) versus dexaméthasone versus lopinavir/ritonavir versus hydroxychloroquine versus azithromycine, versus colchicine.
 - La deuxième étude comparait 3 groupes : SOC versus plasma de convalescents versus RONAPREVE (casirivimab/imdevimab).
 - La troisième étude comparait 2 groupes : SOC versus aspirine.
- **La 2ème randomisation** (1 :1), jusqu'à 21 jours après la première randomisation, avait pour objectif d'évaluer l'efficacité et la tolérance du tocilizumab à la dose de 400 à 800 mg (selon le poids de la personne) en perfusion intraveineuse en association aux soins standards versus les soins standards seuls chez des patients ayant une évolution clinique sévère après la 1ère randomisation.

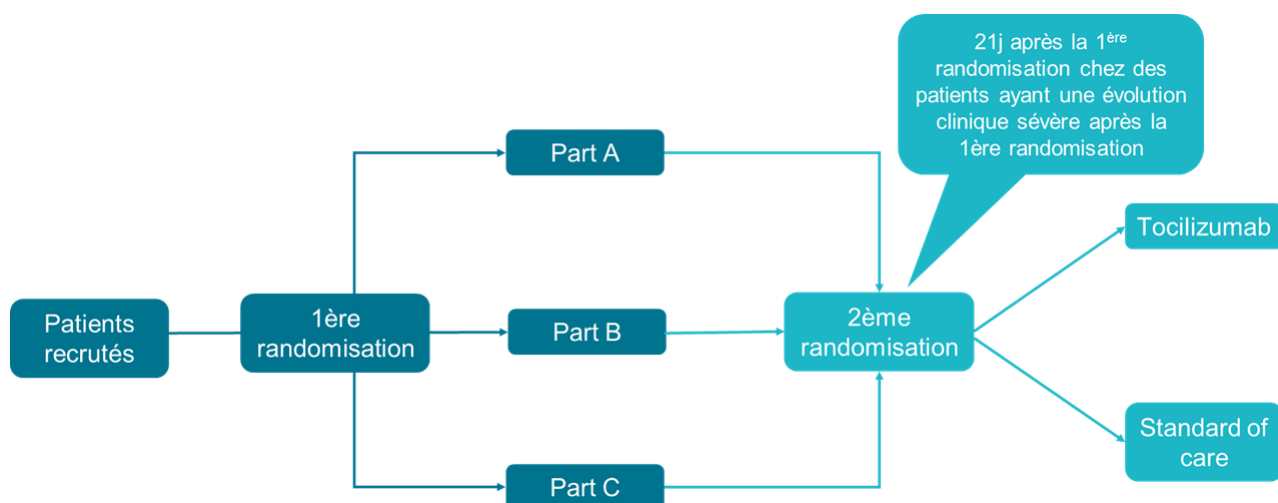


Figure 6 : Schéma de l'étude RECOVERY

Tableau 6 : Synthèse des revendications et décision des autorités - tocilizumab

	FDA ¹⁰	EMA ¹¹	HAS ¹²
Produit (DCI)	ROACTEMRA® (tocilizumab)		
Aire Thérapeutique	Infectiologie – COVID 19		
Maladie rare	Non		
Médicament orphelin	Non		
Type de procédure	Priority review	Accelerated assessment	Inscription
Indication revendiquée	Patients adultes hospitalisés atteints de la maladie du coronavirus 2019 (COVID-19) qui reçoivent des corticostéroïdes systémiques et nécessitent de l'oxygène supplémentaire, une ventilation mécanique non invasive ou invasive, ou une oxygénation par membrane extracorporelle.	Traitement des patients adultes hospitalisés atteints de COVID-19 sévère déjà sous traitement par des corticostéroïdes et nécessitant un apport supplémentaire en oxygène ou une ventilation mécanique (respiration assistée par une machine).	Indication de l'AMM
Date de validation	21/12/2022	06/12/2021	16/02/2022
Data package	RECOVERY (essai pivot), mais d'autres études ont été fournis		
Indication obtenue	Equivalente à celle revendiquée		Restriction de la population : Avis favorable au remboursement, à l'exclusion des patients sous ventilation mécanique invasive
Avis / Indication obtenue	- Aucun commentaire particulier sur le design	- Le design de l'essai a permis de recruter rapidement des patients dans les différents bras de traitement - mais l'évaluation d'une étude aussi complexe et adaptable peut être biaisée par les différents amendements au protocole, les analyses intermédiaires et la divulgation des données provenant de branches d'étude individuelles. - Comme cette étude a recruté des patients dans le contexte d'une pandémie mondiale, cela a été considéré comme acceptable par le CHMP.	- Aucun commentaire particulier sur le design - Avis favorable au remboursement dans l'indication restreinte : ASMR III et SMR important - SMRi dans le reste de la population

¹⁰ https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/125276s138lbl.pdf#page=55

¹¹ https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/roactemra-epar-product-information_fr.pdf

¹² https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19593_ROACTEMRA_EI_PIC_AvisDef_CT19593.pdf

Seul l'EMA a émis des réserves quant au design de l'essai. En effet, l'EMA estime que l'évaluation d'une étude aussi complexe et adaptable peut être influencée par les divers amendements apportés au protocole, les analyses intermédiaires, ainsi que la divulgation des données provenant de branches d'étude individuelles. Néanmoins, dans le cadre d'une pandémie mondiale, le design a été jugé acceptable par le CHMP.

(b) Conclusion essais plateforme

En conclusion, l'essai de type **plateforme** est un design **peu utilisé** qui peut rendre les essais cliniques plus **complexes** et moins lisibles. Ils sont cependant **acceptés dans certains contextes**.

5.3.2.2. Essais basket

Parmi les 21 avis CT identifiés « protocole maître » à l'aide des mots clés sélectionnés, seul 1 avis mentionnait un essai de type « basket ».

Par ailleurs, lors de la revue manuelle des avis, 2 avis supplémentaires évalués sur la base d'un essai de type « basket » ont été retrouvés.

Ainsi, 3 avis portant sur des essais de type « basket » ont été sélectionnés et analysés. Il s'agit des études suivante :

- SCOUT & NAVIGATE – larotrectinib chez des patients adultes et pédiatriques atteints d'une tumeur solide présentant une fusion du gène NTRK ;
- STARTRK-2 – entrectinib chez les patients adultes atteints d'une tumeur solide avec un réarrangement des gènes NTRK1/2/3, ROS1, ou ALK ;
- KEYNOTE-158 – pembrolizumab chez les patients adultes atteints de tumeurs MSI-H ou dMMR.

(a) Etude SCOUT & NAVIGATE – Larotrectinib

L'étude SCOUT était une étude de type « basket » multicentrique, internationale et ouverte de phase I/II chez des patients pédiatriques âgés de 1 mois à 21 ans atteints de tumeurs solides avancées ou de tumeurs primaires du système nerveux central (Figure 7). Cette étude était divisée en deux phases avec des objectifs différents :

- **Phase 1** : Déterminer le profil de tolérance du larotrectinib chez des patients pédiatriques atteints d'une tumeur solide ou primitive du système nerveux central au stade avancé ;
- **Phase 2** : Déterminer le pourcentage de réponse objective chez des patients pédiatriques atteints d'une tumeur solide avec fusion d'un gène NTRK.

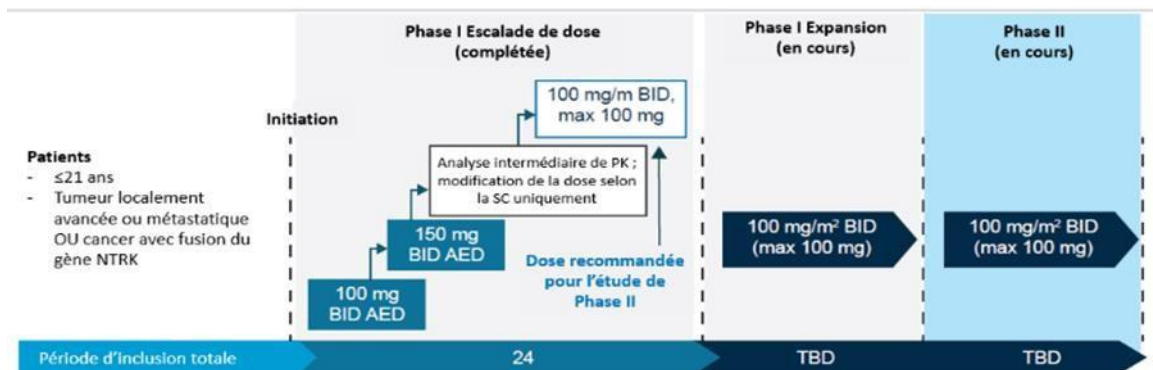


Figure 7 : Schéma de l'étude basket SCOUT

L'étude NAVIGATE était une étude multicentrique, internationale et ouverte de phase II de type « basket » chez des patients âgés de 12 ans et plus atteints de tumeurs solides avancées récurrentes avec une fusion génétique NTRK1, NTRK2 ou NTRK3. L'objectif de l'étude était de déterminer le pourcentage de réponse objective chez des patients âgés d'au moins 12 ans atteints d'une tumeur solide, avec fusion d'un gène NTRK, pour chacune des 9 cohortes (Figure 8).



Figure 8 : Schéma de l'étude basket NAVIGATE

La synthèse des revendications de l'industriel et les décisions des autorités est présentée dans le tableau suivant :

Tableau 7 : Synthèse des revendications et décision des autorités - loretrectinib

	FDA ¹³	EMA ¹⁴	HAS ¹⁵
Produit (DCI)	VIKTRAVI® (loretrectinib)		
Aire Thérapeutique	Oncologie – Tumeur solide NTRK		
Maladie rare	Oui		
Médicament orphelin	Oui		
Type de procédure	Priority review / accelerated approval	AMM conditionnelle	Inscription / réévaluation
Indication revendiquée	Traitement des patients adultes et pédiatriques atteints de tumeurs solides localement avancées ou métastatiques (à l'exclusion des tumeurs primaires du système nerveux central (SNC)) avec une fusion du NTRK après un traitement standard antérieur ou comme traitement initial lorsqu'il n'y a pas d'option thérapeutique adéquate.		Indication AMM lors de la première demande Indication restreinte à la population pédiatrique lors de la réévaluation
Date de validation	26/11/2018	19/09/2019	09/07/2020 // 08/03/2023
Data package	Phase I LOXO-TRK-1400134 (adulte) ; étude de phase I/II SCOUT (pédiatrie) ; étude de phase II « basket » NAVIGATE (adulte et adolescent)		
Avis / Indication obtenue	Avis Favorable : Vitrakvi est indiqué pour le traitement des patients adultes et pédiatriques atteints de tumeurs solides localement avancées ou métastatiques (à l'exclusion des tumeurs primaires du système nerveux central (SNC)) avec une fusion du gène de la tyrosine kinase neurotrophique (NTRK) après un traitement standard antérieur ou comme traitement initial lorsqu'il n'y a pas d'option thérapeutique adéquate.		Première évaluation : Avis favorable remboursement : SMR conditionnelle modérée / ASMR V uniquement dans le traitement des patients pédiatriques ayant un fibrosarcome infantile ou un autre sarcome des tissus mous, avec une fusion du gène NTRK, au stade localement avancé ou métastatique, et réfractaire ou en rechute Réévaluation : Avis favorable remboursement : SMR important / ASMR IV uniquement dans le traitement des patients pédiatriques ayant un fibrosarcome infantile ou un autre sarcome des tissus mous, avec une fusion du gène NTRK, au stade localement avancé ou métastatique, et réfractaire ou en rechute

¹³ <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&ApplNo=210861>

¹⁴ <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/vitrakvi>

¹⁵ https://www.has-sante.fr/jcms/p_3193895/fr/vitrakvi-larotrectinib

Synthèse des commentaires relatifs au design de l'essai :

- **FDA :**

Aucune remarque particulière n'a été soulevée dans le rapport d'évaluation de la FDA concernant le design de l'essai.

La FDA considère qu'une étude de basket constitue une preuve suffisante pour l'approbation notamment dans un contexte de non-faisabilité d'un essai randomisé compte tenu de la rareté de la tumeur.

- **EMA :**

Dans son rapport d'évaluation, l'EMA note que les fusions NTRK ne sont fréquentes que dans les cancers rares, et rares dans tous les cancers courants. De ce fait, **l'approche du programme de développement ne comportant pas d'études dédiées à une histologie particulière est acceptable** comme base de preuve d'efficacité et sécurité dans l'indication proposée.

Cependant, selon l'EMA, la demande est considérée comme manquant de cohortes ayant fait l'objet d'études prospectives qui pourraient fournir une estimation non biaisée de l'ORR.

Finalement, selon le rapport de l'EMA, les données disponibles **sont considérées comme incomplètes et une approbation conditionnelle est donc jugée appropriée mais souligne qu'une cohorte prospective est nécessaire pour produire une estimation non biaisée de l'efficacité.**

- **CT :**

Première évaluation : Patients adultes et pédiatries

D'après l'avis émis et les transcriptions disponibles, pour la CT, **le concept de l'étude semble intéressant**, mais souligne **les limites de l'interprétation** en premier lieu le fait de savoir s'il faut raisonner par cohorte, pathologie ou globalement. D'après la CT, partir de l'essai basket pour des résultats discutés organe par organe alors que l'AMM est globale pourrait changer le concept des résultats.

Selon la CT, les messages clés à dégager par rapport à la problématique de démonstration d'effet thérapeutique multi-organes à partir d'une même mutation, c'est que selon leur approche, **il n'existe pas de raison d'avoir une méthodologie dégradée, notamment non comparative.**

La CT note cependant que ces études « panier » reposent sur **un concept innovant**. Mais que pour valider ce concept, il est nécessaire d'en prouver la réalité : en présentant une étude de phase III versus comparateur ; **en réalisant une stratification par organe, avec des effectifs suffisants ; et en montrant que l'efficacité est la même, quel que soit l'organe ou le type histologique.**

Lors de la première soumission la CT précise que la difficulté, est qu'ils n'ont aucune règle pour ce type d'essai et **qu'ils arrivent « après la bataille »**. Ainsi, il est difficile de se positionner sur le respect ou non respect des standards d'un essai de type basket.

« La Commission rappelle l'importance de disposer de données de qualité méthodologique satisfaisante. La démonstration d'un effet thérapeutique dans une indication « tissu-organe » indépendante, dite « agnostique », fondée sur une altération moléculaire dont l'incidence est faible dans une étude « basket », est particulièrement intéressante sous réserve d'une étude au design adapté... »

Cependant, compte tenu du contexte de développement clinique pédiatrique, **du besoin clinique selon les experts**, un avis favorable conditionnel a été émis uniquement dans la population pédiatrique.

Réévaluation : Patients pédiatries

Selon l'avis de la CT et les transcriptions disponibles, la CT note que dans le contexte de la pathologie, ainsi que la restriction à la population pédiatrique, **une adaptation des critères et standards demandés**

est nécessaire compte tenu de l'impasse méthodologique au regard du nombre de patients ayant obtenu une réponse objective dans une étude non comparative de phase I/II et **d'après les experts**.

Finalement, malgré le caractère non comparatif de l'étude SCOUT, la Commission **souligne l'effort de développement pédiatrique dans une maladie très rare** et maintient l'avis favorable au remboursement avec une amélioration aussi bien du SMR que de l'ASMR.

(b) Etude STARTRK-2 – Entrectinib

L'étude STARTRK-2 était une étude de type « basket » de phase II, internationale et multicentrique, ayant évalué l'efficacité et la tolérance d'entrectinib chez les patients atteints d'une tumeur solide avec un réarrangement des gènes NTRK1/2/3, ROS1, ou ALK (Figure 9).

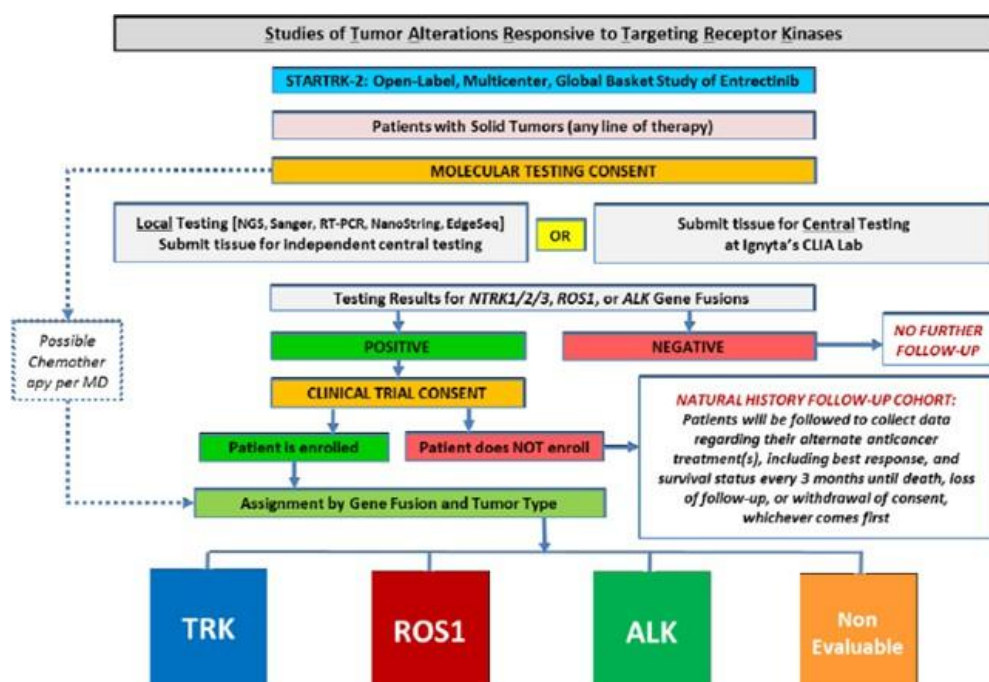


Figure 9 : Schéma de l'essai basket STARTRK-2

La synthèse des revendications de l'industriel et les décisions des autorités est présentée dans le tableau suivant :

Tableau 8 : Synthèse des revendications et décision des autorités - entrectinib

	FDA ¹⁶	EMA ¹⁷	HAS ¹⁸
Produit (DCI)	Rozlytrek® (entrectinib)		
Aire Thérapeutique	Oncologie – Tumeur solide NTRK		
Maladie rare	Oui		
Médicament orphelin	Oui		
Type de procédure	Priority review / fast track	AMM conditionnelle	Inscription
Indication revendiquée	Patients atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) métastatique qui est ROS1-positif	Patients adultes et pédiatriques atteints de tumeurs solides localement avancées ou métastatiques et présentant une fusion du récepteur tyrosine kinase neurotrophique (NTRK), qui ont progressé à la suite de thérapies antérieures ou en tant que thérapie initiale lorsqu'il n'existe pas de thérapies standard acceptables. traitement initial lorsqu'il n'existe pas de traitement standard acceptable	AMM + restriction adultes
Date de validation	15/08/2019	31/07/2020	21/07/2021
Data package	NP3017phase I ALKA-372-001 ; phase I/II STARTRK-1 ; phase II STARTRK-2		
Avis / Indication obtenue	Avis favorable : Patients adultes atteints de cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) métastatique dont les tumeurs sont ROS1-positives.	Avis favorable AMM conditionnelle : Rozlytrek en monothérapie est indiqué pour le traitement des patients adultes et pédiatriques âgés de 12 ans et plus, atteints de tumeurs solides présentant une fusion du gène du récepteur tyrosine kinase neurotrophique (NTRK)	Avis défavorable au remboursement

¹⁶ <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&ApplNo=212725>¹⁷ <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/vitrakvi>¹⁸ https://www.has-sante.fr/jcms/p_3282865/fr/rozlytrek-entrectinib

Synthèse des commentaires relatifs au design de l'essai :

- **FDA :**

En amont de la demande, des interactions entre l'industriel et la FDA sur le design abordées avant la soumission (sans détails).

Dans son rapport d'évaluation, la FDA précise qu'étant donné **le nombre de types de tumeurs dans lesquelles des fusions du gène NTRK peuvent se produire, chacune ayant une histoire naturelle différente, le fait de "regrouper" tous les types de tumeurs dans un seul essai randomisé présenterait des défis importants** pour la conception de l'essai et l'analyse des données.

- **EMA :**

En amont de la demande, des interactions entre l'industriel et l'EMA ont eu lieu sur le design de l'essai (sans détails).

Aucun commentaire particulier concernant le design de l'étude n'a été émis par l'EMA dans le rapport d'évaluation.

- **CT :**

Dans son avis et les transcriptions disponibles, la HAS soulève la **difficulté d'évaluer ce dossier qui est similaire à celui de larotrectinib**.

La HAS précise une nouvelle fois que le concept est intéressant et probablement destiné à se développer.

Cependant, la CT met en avant le fait que cette étude reste un essai le design d'essai de phase précoce, une étude « basket » de phase II non comparative qui **ne répond pas aux exigences minimales de la Commission**.

Finalement, la CT souligne qu'en plus de ne pas répondre aux exigences minimales, **aucun programme de développement n'était en cours**.

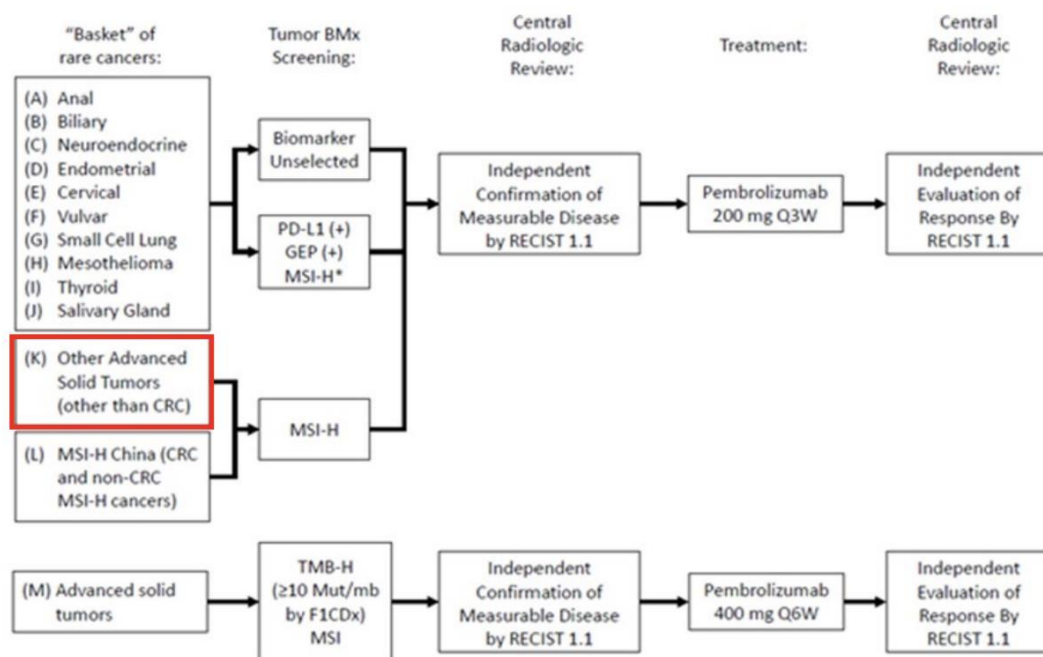
La Commission insiste sur le fait que la démonstration dans une indication multi organes **ne justifie pas d'une méthodologie dégradée, notamment sans comparaison et que la rareté de la fusion (ou de la tumeur) ne doit pas prévaloir sur le niveau de preuve des données**.

Finalement, un avis défavorable au remboursement a été prononcé par la CT.

(c) Etude KEYNOTE-158 – Pembrolizumab

L'étude KEYNOTE-158 était une étude de type « basket » de phase II, non comparative (Figure 10). Seule la cohorte K a été évaluée par les autorités.

L'objectif de cette cohorte était d'estimer le taux de réponse objective, évalué par un comité de revue indépendant, chez des patients adultes atteints d'une tumeur solide avec une déficience du système de réparation des mésappariements ou une instabilité microsatellitaire élevée (à l'exception du cancer colorectal), avancée (non résécable et/ou métastatique), en échec d'une ligne de traitement antérieure.



*Selection of BMx(s) for biomarker enrichment may occur after interim analyses. Abbreviations: BMx=Biomarker; CRC=Colorectal carcinoma; GEP=Gene expression profile; MSI-H=Microsatellite instability-high; PD L1=Programmed Cell Death-Ligand 1; Q3W=Every 3 weeks; RECIST=Response Evaluation Criteria in Solid Tumours. For Cohort M, MSI= MSI-H excluded.

Figure 10 : Schéma de l'étude basket KEYNOTE-158

La synthèse des revendications de l'industriel et les décisions des autorités est présentée dans le tableau suivant :

Tableau 9 : Synthèse des revendications et décision des autorités - pembrolizumab

	FDA	EMA	HAS
Produit (DCI)	Keytruda® (pembrolizumab)		
Aire Thérapeutique	Oncologie – Tumeurs MSI-H ou dMMR		
Maladie rare	Non		
Médicament orphelin	Non		
Type de procédure	Priority review / accelerated approval	Extension d'indication	
Indication revendiquée	Patients adultes et pédiatriques atteints de tumeurs solides non résécables ou métastatiques présentant une instabilité des microsatellites élevée (MSI-H) ou un défaut de réparation des mésappariements (dMMR).	Monothérapie pour le traitement du cancer colorectal, endométrial, gastrique, de l'intestin grêle, biliaire ou pancréatique non résécable ou métastatique avec MSI-H ou dMMR chez les adultes ayant reçu un traitement antérieur.	Indication AMM
Date de validation	28/06/2021	25/04/2022	04/01/2023
Data package	Phase II, KEYNOTE-158 (cohorte K)		
Avis / Indication obtenue	Avis favorable : Traitement de première intention des patients atteints d'un cancer colorectal non résécable ou métastatique présentant MSI-H ou dMMR	Avis favorable AMM conditionnelle : En monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints des tumeurs MSI-H ou dMMR suivantes : – cancer de l'endomètre avancé ou récidivant [...] & cancer gastrique, de l'intestin grêle ou des voies biliaires qui ont progressé	Avis défavorable au remboursement

Synthèse des commentaires relatifs au design de l'essai :• **FDA :**

Aucun commentaire particulier n'a été retrouvé dans le rapport d'évaluation de la FDA.

• **EMA :**

En amont de la demande d'AMM, des interactions entre l'industriel et l'EMA ont eu lieu et le design de l'essai a été abordé et rappelé dans le rapport d'évaluation.

Selon l'EMA, la proposition de mener une étude « **basket** » sur **plusieurs tumeurs rares** est jugée **acceptable**, sur la base des données disponibles montrant la large activité potentielle du pembrolizumab dans toutes les histologies, et la possibilité d'identifier des biomarqueurs prédictifs d'utilité clinique dans toutes les histologies.

Bien que de nature exploratoire, d'après le rapport d'évaluation **l'EMA ne peut exclure en principe qu'une telle étude puisse être envisagée en vue d'un enregistrement**, compte tenu de la rareté et l'absence d'alternatives thérapeutiques.

L'EMA a également noté que bien que la nature exploratoire de l'essai au départ soit bien comprise, il sera probablement nécessaire, à un moment donné, de définir plus étroitement l'hypothèse qui est soumise à un "test" de confirmation, c'est-à-dire qu'à un moment donné avant le recrutement complet, une décision de tirer des conclusions basées sur des populations sélectionnées par l'histologie / non sélectionnées par l'histologie / sélectionnées par des biomarqueurs / non sélectionnées par des biomarqueurs devrait être prise et « confirmée » de manière prospective au fur et à mesure que l'étude se poursuit.

- **CT :**

Dans son avis, la CT souligne que les résultats sont issus d'une cohorte parmi 11 (allant de A à J) d'une étude de phase II non comparative (cohorte K de l'étude KEYNOTE158) et que la vraie problématique qui s'ajoute au design et niveau de preuve est **qu'il n'y a pas de plan de développement**.

Selon la CT, **le design non randomisé est non justifiable**. Selon la commission, « *pour preuve, il y a deux essais en cours de recrutement dans le cancer de l'endomètre MSI* ».

Finalement, le caractère **très préliminaire des données** d'efficacité disponibles reposant principalement sur les résultats d'une cohorte parmi 11 (allant de A à J) issues d'une étude de phase II non comparative (cohorte K de l'étude KEYNOTE-158) **ne répondant pas aux exigences minimales de la Commission pour apporter la preuve formelle de l'intérêt clinique de KEYTRUDA** (pembrolizumab) dans les indications évaluées a conduit à un avis défavorable au remboursement.

La commission estime que, dans le contexte où aucune donnée comparative robuste n'est disponible pour garantir la solidité de la conclusion sur l'effet du traitement par KEYTRUDA (pembrolizumab), **l'introduction de ce médicament dans la stratégie thérapeutique s'accompagnerait d'une prise de risque plus importante que pour les médicaments dont l'efficacité est fondée sur une comparaison réalisée avec un contrôle du risque** de conclure à tort à l'efficacité du traitement (risque alpha communément admis à 5% en bilatéral).

(d) Conclusion essais basket

L'analyse des différentes évaluations montrent que ce type d'essai semble être accepté pour les autorités régulatrices tel que la FDA et l'EMA. D'après les rapports d'évaluation, ces essais, bien que plus complexe, semble apporter suffisamment de preuves permettant d'évaluer le bénéfice-risque des molécules dans des contextes particuliers (i.e. maladie rare, grave...) et dans la plupart des conditions, sous réserve d'un plan de développement et de l'apport de nouvelles données de confirmation.

A contrario, l'analyse des avis de la HAS montre que ce type d'essai pour les phases précoces et sans bras comparateur ne répond aux exigences méthodologiques de la HAS entraînant, sauf cas exceptionnelle (i.e. maladie grave, rare, pédiatrique avec un plan de développement), un avis négatif pour le remboursement.

5.3.2.3. Essais umbrella

Le mot « umbrella », « ombrelle » et « parapluie » n'ont été retrouvés dans aucun avis de la CT. De ce fait, aucune analyse ou conclusion n'a pu être faite sur ce type de design.

5.3.3. Bras externe

5.3.3.1. Sélection

Parmi les 27 avis CT identifiés grâce aux mots clés, de nombreux faux positifs ont été observés. Ces avis ne présentaient pas de bras externe ou de schéma similaire, mais mentionnaient et regrettaient l'absence de contrôle externe, prévu au protocole.

Par ailleurs, une de nos hypothèses de travail portait sur la différence des définitions entre bras externe et comparaison indirecte :

- Un bras contrôle externe est défini en amont et anticipé dans le protocole (cf recommandations HAS(2), EMA (13), FDA (22)), afin de respecter la notion de proposition contrefactuelle (3)
- Une comparaison indirecte est construite post hoc, ou tout du moins après la finalisation du protocole.

Pourtant, le vocabulaire utilisé est peu homogène entre les avis CT, voici quelques contre-exemples de cette hypothèse de travail :

- Accès précoce SKYCLARYS pour l'ataxie de Friedreich : « comparaison externe » pour une analyse post-hoc,¹⁹
- Réévaluation de VITRAKVI pour le fibrosarcome pédiatrique : « comparaisons externes » pour une analyse demandée au cours de l'évaluation initiale par la HAS à partir des données de l'essai princeps,²⁰
- Evaluation de AYVAKYT pour les tumeurs stromales gastro-intestinales « comparaison externe avec une cohorte historique non prévue au protocole ».²¹

Au final, peu de résultats correspondaient à la recherche « bras externe » ; trois présentent clairement la comparaison comme externe et prévue dans le design de l'essai.

La revue a donc été élargie aux comparaisons indirectes pour la sélection des cas (MAIC, score de propension...).

Huit avis ont été finalement retenus en raison de leur pertinence, à savoir : la comparaison correspondait à un bras externe en soit, ou bien similaire/proche (exemple : appariement par score de propension pour un bras externe avec IPD), la comparaison était pivot pour la décision, des informations sur l'évaluation de la comparaison par l'EMA et/ou la FDA étaient disponibles, et la diversité des cas.

- Comparaison avec IPD :
 - Etude CHAMPION-NMOSD - ravlizumab (avec contrôle externe)
 - Etude LEROS - idébénone (avec contrôle externe)
 - Etude TOSCA – cemiplimab (indéfini)
 - Etude BLU-285-2405 (mixte : les études cliniques prospectives mono-bras n'ont pas été conçues pour la comparaison, mais la comparaison à une cohorte de vie réelle a été défini dans un protocole en insu des résultats)

¹⁹ https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2023-11/skyclarys_decision_et_avisct_ap255.pdf

²⁰ https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-20071_VITRAKVI_PIC_REEV_AvisDef_CT20071_EPI700.pdf

²¹ https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18953_AYVAKYT_PIC_INS_AvisDef_CT18953_EPI711.pdf

- Etude ZUMA-3 versus SCHOLAR-3 -brexucabtagene autoleucel (comparaison indirecte)
- Etude ALLELE versus cohorte RS002 (comparaison indirecte).
- Comparaison sans IPD :
 - **Etude STR1VE US – onasemnogene abeparvovec (avec contrôle externe)**
 - MAIC KarMMa – idecabtagene vicleucel (comparaison indirecte)
- Etude avec schéma hybride : aucun essai n'a été détecté dans les avis de la CT, mais un design a été discuté dans le lymphome diffus à cellules B avec la FDA grâce au Complex Innovative Trial Design Meeting Program.

Par ailleurs, une étude n'est pas indiquée comme comparaison externe, issu d'une méta-analyse de la littérature, alors qu'elle en a les caractéristiques, et utilise une analyse bayésienne : l'étude A2311. Elle est donc décrite dans la section 5.3.4.1.

5.3.3.2. *Compareurs externes avec IPD*

(a) Etude CHAMPION-NMOSD - ravilzumab (avec contrôle externe)

L'étude CHAMPION-NMOSD avec contrôle placebo externe (issu de l'étude PREVENT) évalue ULTOMIRIS® dans la maladie du spectre de la neuromyéélite optique (NMOSD).

L'objectif de l'étude est de démontrer la supériorité du ravulizumab par rapport au groupe contrôle externe placebo de l'étude PREVENT (NCT01892345) de l'eculizumab sur le délai avant la 1ère poussée chez des patients atteints de NMOSD.

Il s'agit d'une étude de phase III multicentrique monobras et en ouvert versus un groupe contrôle externe placebo (étude PREVENT), ayant inclus des patients atteints de forme récurrente de la maladie du spectre de la neuromyéélite optique séropositifs pour les IgG anti-aquaporine-4 et ayant reçu un traitement immunosuppresseur antérieur pour deux tiers d'entre eux.

L'analyse principale est sans ajustement. Des analyses de sensibilité sont stratifiées par score de propension, et par pondération inverse de la probabilité de traitement.

Les variables incluses dans le score de propension sont : la région, le sexe, l'âge au moment de la première administration du médicament, l'utilisation antérieure d'immunosuppresseur, le score EDSS à l'inclusion et l'historique du taux annualisé de poussées dans les 24 mois précédant la sélection.

Tableau 10 : Synthèse des revendications et décision des autorités - ravulizumab

	FDA ²²	EMA ²³	HAS (CT) ²⁴
Produit (DCI)	ULTOMIRIS® (ravulizumab)		
Aire Thérapeutique	Neuromyéélite optique		
Maladie rare	NR	Oui	Oui
Médicament orphelin		Non	Non
Type de procédure		AMM centralisée	Extension d'indication
Indication revendiquée		traitement de la maladie du spectre de la neuromyéélite optique chez les patients adultes présentant des anticorps anti-aquaporine 4 (AQP4)	AMM = traitement de la maladie du spectre de la neuromyéélite optique chez les patients adultes présentant des anticorps anti-aquaporine 4 (AQP4)
Date de validation		30/03/2023	06/09/2023
Data package	NR	étude clinique de phase III (CHAMPION-NMOSD / NCT04201262) multicentrique, en ouvert ayant inclus 58 patients adultes traités par ravulizumab atteints de NMOSD avec comparaison indirecte par rapport au groupe placebo externe de l'étude clinique pivot PREVENT de SOLIRIS (eculizumab).	- étude clinique de phase III (CHAMPION-NMOSD / NCT04201262) multicentrique, en ouvert ayant inclus 58 patients adultes traités par ravulizumab atteints de NMOSD avec comparaison indirecte par rapport au groupe placebo externe de l'étude clinique pivot PREVENT de SOLIRIS (eculizumab). - méta-analyse en réseau (non publiée) comparant l'efficacité et la tolérance du ravulizumab, eculizumab, inebilizumab et satralizumab chez des patients atteints de NMOSD ayant des anticorps anti-aquaporine 4 (AQP4).
Indication obtenue		Identique à celle revendiquée	traitement de la maladie du spectre de la neuromyéélite optique chez les patients adultes présentant des anticorps anti-aquaporine 4 (AQP4) <u>et en échec des traitements de fond immunosuppresseurs (rituximab, azathioprine, mycophénolate mofétil)</u>

Synthèse des commentaires relatifs au design de l'essai :

- **FDA :**

Le 6 septembre 2023, la Food and Drug Administration (FDA) des États-Unis a émis une lettre de réponse complète (« complete response letter », CRL) concernant la demande de licence de produits biologiques supplémentaires (sBLA) pour l'inhibiteur du complément C5 à action prolongée ULTOMIRIS® (ravulizumab-cwvz) pour le traitement des patients adultes atteints du trouble du spectre de la neuromyéélite optique (NMOSD) qui sont positifs pour les anticorps anti-aquaporine-4 (AQP4) (Ab+).

²² <https://www.astrazeneca.com/media-centre/press-releases/2023/update-on-us-review-of-ultomiris-for-nmosd.html>

²³ https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/ultomiris-h-c-004954-ii-0032-epar-assessment-report-variation_en.pdf

²⁴ https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-20332_ULTOMIRIS_PIC_EI_AvisDef_CT20332_EPI789.pdf

La CRL n'a pas demandé d'analyse supplémentaire ou de réanalyse des données de l'essai de phase III CHAMPION-NMOSD incluses dans la soumission de la supplemental Supplemental Biologics License Application (sBLA) et n'a soulevé aucune préoccupation concernant les données d'efficacité ou de sécurité de l'essai.

- **EMA :**

Aucun patient du groupe sous ravulizumab n'a présenté de rechute adjudiquée pendant l'essai. La principale préoccupation était que les résultats proviennent d'un essai à bras unique. Afin de réduire le biais potentiel découlant de la conception non randomisée de l'étude ALXN1210-NMO-307, le demandeur a mis en place plusieurs mesures. Celles-ci incluent la comparaison avec un groupe placebo externe (où un total de 20 rechutes ont été adjudiquées), l'évaluation de l'événement primaire par un comité d'arbitrage externe, la conception similaire, les résultats et procédures à ceux suivis dans l'étude ECU-NMO-301, la détection de cas potentiels de rechutes et des mesures statistiques supplémentaires, y compris des analyses de sensibilité. Dans l'ensemble, on estime que ces mesures fournissent une certaine assurance, même si elles ne répondent pas entièrement aux incertitudes/préoccupations inhérentes à la conception non contrôlée de l'étude. Même si les particularités à la fois de la maladie et du médicament sont reconnues, le risque de surestimation de l'effet du traitement ne peut être écarté dans une étude ouverte non contrôlée. Le demandeur a expliqué les mesures mises en œuvre pendant l'étude pour réduire le biais potentiel et a fourni des analyses de sensibilité supplémentaires. **Ces efforts sont reconnus et bien que les incertitudes ne soient pas entièrement résolues, il existe suffisamment de preuves pour confirmer l'effet du ravulizumab dans l'indication prévue.**

- **CT :**

L'ASMR V est justifié par : « des données d'efficacité issues d'une étude mono-bras en ouvert comparative versus groupe contrôle externe placebo ayant suggéré une supériorité du ravulizumab en termes de réduction du risque de poussée (critère de jugement principal), de taux annualisé de poussées et sur l'indice d'effort à la marche, avec toutefois de nombreuses limites associées à la méthodologie de cette étude (critères d'inclusion différents entre les deux groupes, hétérogénéité des deux populations, suivi différents, biais de sélection) »

Les limites soulevées sont :

- Le choix du comparateur (Eculizumab aurait été plus pertinent)
- Les limites méthodologiques de la comparaison indirecte versus un groupe placebo externe de l'étude PREVENT réalisée avec l'eculizumab (SOLIRIS)), notamment en raison :
 - Des risques de biais de sélection et d'évaluation ainsi qu'en l'absence de contrôle de l'effet placebo de part des schémas d'administration différents ;
 - De l'utilisation de deux groupes non contemporains ;
 - De critères d'inclusions différents en termes de nombre de poussées antérieures
 - De l'hétérogénéité des populations incluses entre les deux groupes sur de nombreuses variables notamment concernant une sévérité plus importante de la maladie, des antécédents de poussées plus fréquents et nombreux, un pourcentage plus important de patients ayant reçu plus de traitements de fond antérieurs et recevant plus de traitements concomitants au cours de l'étude dans le groupe placebo que dans le groupe ravulizumab

(remarque : des analyses de sensibilité type tipping point et E-value ont été réalisées mais non mentionnées par la CT)

En conclusion, la CT a attribué un ASMR V et a restreint l'indication. Le bénéfice du traitement est majeur, comme soulevé au cours des discussions (cf. transcriptions), et par l'EMA. Ainsi, même si la méthodologie présente des limites, avec une possible sur-estimation de l'effet, il reste très peu probable que l'effet

observé puisse être complètement expliqué par des biais (comme le démontrent les analyses de sensibilité, non mentionnées par la CT).

(b) Etude LEROS – idébénone (avec contrôle externe)

L'étude LEROS post-inscription versus cohorte historique avait pour objectif d'évaluer l'efficacité de l'idébénone dans le traitement de la neuropathie optique héréditaire de Leber (NOHL), par rapport à une cohorte historique témoin de l'histoire naturelle composé de patients naïfs d'idébénone.

Cette étude a été conçue avec les conseils et l'approbation de l'Agence européenne des médicaments (EMA), ainsi que la collecte de données sur l'histoire naturelle utilisée comme contrôle externe, faisait partie d'un engagement post-autorisation.

Il s'agit d'une étude de phase IV(EU)/III(US), de supériorité de l'idébénone, non-randomisée, ouverte, multicentrique, comparative versus cohorte historique (données combinées des études SNT-IR-006 and SNT-CRS-002) décrivant l'histoire naturelle de la maladie, stratifiée en fonction du temps écoulé depuis l'apparition des symptômes (≥ 0 à ≤ 1 an, > 1 à ≤ 2 ans, > 2 à ≤ 3 ans, > 3 à ≤ 4 ans et 4 à ≤ 5 ans).

C'est dans le cadre de l'octroi de l'AMM sous circonstances exceptionnelles par le CHMP qu'a été réalisée une enquête de cas historiques (étude SNT-CRS-002) dans le but de servir de contrôle externe à l'étude ouverte LEROS.

Le critère de jugement principal, à savoir le pourcentage d'yeux ayant un bénéfice clinique pertinent défini par une récupération cliniquement pertinente ou une stabilisation cliniquement pertinente de l'acuité visuelle par rapport à l'acuité visuelle initiale a été analysé à l'aide d'un modèle de régression logistique, ajusté sur la mutation (G11778A, G3460A, T14484C).

Les patients du bras contrôle ont été sélectionnés afin de répondre aux mêmes critères d'inclusion/exclusion, et ont été appariés grâce à un algorithme afin d'être le plus proche possible en termes de délai depuis l'apparition des symptômes à l'inclusion.

Tableau 11 : Synthèse des revendications et décision des autorités - idébénone

	EMA ²⁵	HAS ²⁶
Produit (DCI)	RAXONE® (idébénone)	
Aire Thérapeutique	NOHL neuropathie optique héréditaire de Leber	
Maladie rare	Oui	Oui
Médicament orphelin	Oui	Oui
Type de procédure		Réévaluation
Indication revendiquée	RAXONE est indiqué dans le traitement des troubles de la vision chez les patients adolescents et adultes atteints de neuropathie optique héréditaire de Leber (NOHL).	
Date de validation	09/2022	19/01/2022
Data package	NR	Nouvelles données : - étude LEROS : étude interventionnelle ouverte visant à évaluer l'efficacité et la tolérance de RAXONE (idébénone) comparativement à une cohorte historique de patients atteints de NOHL et décrivant l'histoire naturelle de la maladie ; - étude SNT-EAP-001 : données finales issues d'un programme compassionnel d'accès élargi organisé par le laboratoire pour permettre la mise à disposition de RAXONE (idébénone) chez des patients ayant une NOHL en Europe, Australie et Nouvelle-Zélande ; - étude PAROS : l'étude post-autorisation non-interventionnelle (PASS) ayant pour but d'évaluer la tolérance de RAXONE (idébénone) dans le traitement des patients atteints de NOHL (rapport intermédiaire) ; - 4 études rétrospectives issues d'une analyse de la littérature et rapportant l'utilisation de l'idébénone dans la prise en charge des NOHL
Indication obtenue	NR	AMM

Synthèse des commentaires relatifs au design de l'essai :

- **FDA :**

La FDA n'a pas évalué cette étude.

- **EMA :**

L'étude a été conçue avec les conseils et l'approbation de l'Agence européenne des médicaments (EMA), ainsi que la collecte de données sur l'histoire naturelle utilisée comme contrôle externe, faisaient partie d'un engagement post-autorisation.

- **CT :**

²⁵ https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/raxone-epar-product-information_en.pdf ;
https://www.ema.europa.eu/en/documents/procedural-steps-after/raxone-epar-procedural-steps-taken-and-scientific-information-after-authorisation_en.pdf

²⁶ https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19245_RAXONE_PIC_REEVAL_INS_AvisD%C3%A9f_CT19245.pdf

« Pour cette étude, le critère de jugement principal (bénéfice cliniquement pertinent cumulant les patients avec réponse cliniquement pertinente ou stabilisation cliniquement pertinente) est différent de celui de l'étude RHODOS (meilleure récupération de l'acuité visuelle), ce qui ne permet pas de confirmer ou d'infirmer les résultats précédemment obtenus sur une même base d'évaluation. » Cependant, le SMR insuffisant octroyé au cours de l'évaluation initiale a été modifiée avec l'apport d'information issue de l'étude LEROS, le SMR étant considéré comme modéré avec un ASMR IV au cours de cette réévaluation.

(c) Etude TOSCA - cemiplimab (externe/indirecte)

L'objectif de l'étude était d'évaluer le bénéfice de cemiplimab (LIBTAYO®) sur la survie globale par rapport à la prise en charge standard, en conditions réelles d'utilisation.

L'étude TOSCA est considérée comme une comparaison indirecte entre les données des patients traités par cemiplimab entre avril et octobre 2019 dans le cadre de son ATU de cohorte (n=147), et une cohorte historique de patients traités en France dans les mêmes centres experts par les traitements systémiques utilisés hors-AMM avant la mise à disposition du cemiplimab entre le 1^{er} août 2013 et le 1^{er} août 2018 (n=133).

Le groupe traitement était composé des patients traités par cemiplimab en monothérapie au cours de l'ATU de cohorte, soit entre avril et octobre 2019, et remplissant les critères d'inclusion/non-inclusion de l'étude.

Le groupe contrôle était composé des patients atteints d'un CEC avancé traités dans les mêmes centres que les patients ayant reçu le cemiplimab et ayant débuté un traitement systémique (1^{ère}, 2^{ème} ou 3^{ème} ligne) entre le 1^{er} août 2013 et le 1^{er} août 2018. La ou les lignes retenues devai(en)t avoir été initiée(s) avant le 2 août 2018.

Les trois premières lignes de traitement des patients du groupe contrôle ont été extraites. Une méthode de bootstrap a été appliquée sur les données du groupe contrôle afin d'assurer une sélection optimale de la ligne de traitement à retenir lorsque plusieurs lignes étaient renseignées pour un même patient.

Une pondération inverse des observations a été réalisée sur un score de propension (IPW, Inverse probability weighting) pour rendre similaires les caractéristiques moyennes des patients issus de l'ATU de cohorte (groupe traitement) et celles de la cohorte historique (groupe contrôle).

Les covariables incluses étaient : L'âge (par tranche) ; le sexe ; le statut d'immunocompétence au diagnostic du CEC avancé ; l'existence ou non d'une génodermatose lors du diagnostic de CEC avancé ; l'existence ou non de localisation multiple de CEC (>2) ; le stade de CEC avancé : localement avancé ou métastatique (locorégional ou à distance). Le statut de performance ECOG n'a pas été retenu.

Tableau 12 : Synthèse des revendications et décision des autorités analyse - cemiplimab

	HAS ²⁷
Produit (DCI)	LIBTAYO® (cemiplimab)
Aire Thérapeutique	CECm ou CECla
Maladie rare	Non
Médicament orphelin	Non
Type de procédure	2nd demande de réévaluation
Indication revendiquée	sous-groupe de patients atteints d'un carcinome épidermoïde cutané métastatique ou localement avancé (CECm ou CECla), qui ne sont pas candidats à une chirurgie curative ni à une radiothérapie curative et qui ne sont pas éligibles à une chimiothérapie (en situation d'échec ou de contre-indication à la chimiothérapie).
Date de validation	30 août 2023
Data package	étude de phase II (R2810-ONC-1540) non comparative étude de comparaison indirecte ainsi que les données de patients inclus dans l'ATU de cohorte
Indication obtenue	Similaire à celle revendiquée

Synthèse des commentaires relatifs au design de l'essai :

- **FDA :** La FDA n'a pas évalué cette étude.
- **EMA :** L'EMA n'a pas évalué cette étude.
- **CT :**

« Les résultats de cette étude de comparaison indirecte - bien que limités par des biais de mesure, des biais de sélection et par un suivi limité de deux ans, rendant difficile l'évaluation de l'impact à long terme de cemiplimab sur la survie des patients – apportent des éléments suggérant un bénéfice de cemiplimab. bénéfice en survie globale (réduction du risque de décès de 43 %, **HR = 0,57** »

On peut également s'attarder sur certains éléments proposés dans les transcriptions : « Concernant l'apport du médicament sur la morbi-mortalité, TOSCA est une étude certes observationnelle, mais construite selon un design que l'on pourrait considérer comme une alternative acceptable, beaucoup moins bien qu'un RCT »

« il y a un différentiel de quantité d'effet observé entre les deux cohortes qui rend peu probable un simple effet du hasard, et le gain de survie globale est très significatif sur l'analyse statistique de cette étude. »

« Il y a un effet qui n'est pas pris en compte, [...], c'est l'effet période, par définition, puisque l'ATU a commencé en 2018 et les contrôles sont des données historiques qui, par nécessité, ont été traitées entre août 2013 et août 2018. »

« Nous n'avons aucune mesure de la proportionnalité des risques. »

²⁷ https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-20301_LIBTAYO_PIC_REEV_AvisDef_CT20301.pdf

(d) Etude BLU-285-2405 - avapritinib (externe/indirecte)

Déclarée sur clinicaltrials.gov²⁸ l'étude BLU-285-2405 a été conçue comme un contrôle externe, une étude observationnelle et rétrospective, ayant pour objectif de comparer l'efficacité de l'avapritinib chez les patients traités atteints de mastocytose systémique avancée (MSA) dans les études EXPLORER et PATHFINDER et chez les patients en vie réelle traités avec la meilleure thérapie disponible (MTD) (données rétrospectives).

La méthode d'analyse proposée consiste en des modèles de risques proportionnels de Cox **pondérés par la probabilité inverse de traitement** (IPTW), qui ont été utilisés pour évaluer l'association entre l'avapritinib et la MTD et les résultats de la SG et de la durée de traitement (duration of treatment, DOT), en tenant compte des différences entre les deux groupes de traitement en ce qui concerne les covariables clés définies a priori. Les covariables clés comprenaient, entre autres, l'âge, le sexe, le score de l'Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG), le nombre de lignes de traitement antérieures et les types de traitement antérieur.

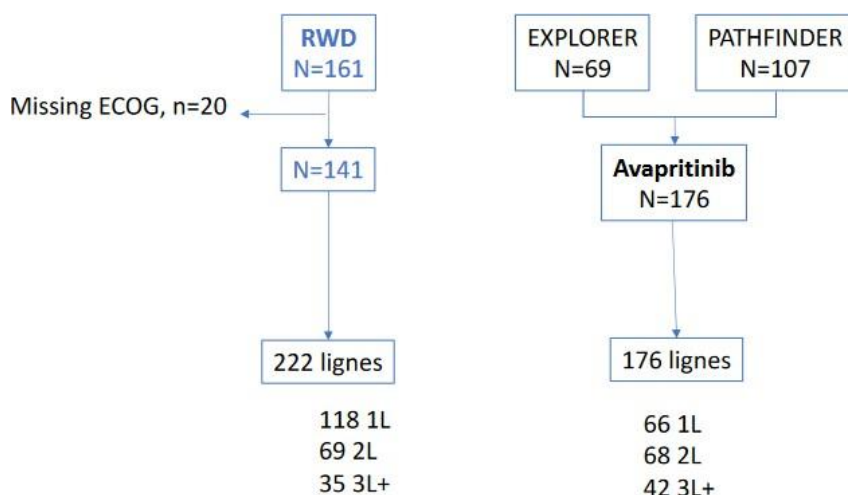


Figure 11 : schéma de l'étude concernant avapritinib dans la MSA

²⁸ <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04695431>

Tableau 13 : Synthèse des revendications et décision des autorités analyse - avapritinib

	FDA ²⁹	EMA ³⁰	HAS ³¹
Produit (DCI)	AYVAKYT® (avapritinib)		
Aire Thérapeutique	Mastocytose systémique agressive		
Maladie rare	NR	Oui	Oui
Médicament orphelin	NR	Oui	Oui
Type de procédure	Approval	AMM centralisée	Extension d'indication
Indication revendiquée	NR	en monothérapie pour le traitement de patients adultes atteints de mastocytose systémique agressive (ASM), de mastocytose systémique associée à un néoplasme hématologique (SM-AHN) ou de leucémie à mastocytes, après au moins un traitement systémique	AMM
Date de validation	16/06/2021	27/01/2022	21/09/2022
Data package	EXPLORER (NCT02561988) and PATHFINDER (NCT03580655), two multi-center, single-arm, open-label clinical trials enrolling patients with AdvSM.	- ongoing phase 2, open-label, single-arm, 2-cohort study BLU-285-2202 (PATHFINDER) - supported by the phase 1, open-label dose escalation study BLU-285-2101 (EXPLORER) - External control, observational, retrospective study BLU-285-2405 (NCT04695431)	Etude de phase II non comparative – PATHFINDER Comparaison indirecte EXPLORER et PATHFINDER vs RWD
Indication obtenue	adult patients with advanced systemic mastocytosis (AdvSM), including patients with aggressive systemic mastocytosis (ASM), systemic mastocytosis with an associated hematological neoplasm (SM-AHN), and mast cell leukemia (MCL).	AMM	AMM

Synthèse des commentaires relatifs au design de l'essai :

- **FDA** : La FDA n'a pas évalué cette étude.

²⁹ <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-avapritinib-advanced-systemic-mastocytosis>

³⁰ https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/ayvakyt-h-c-005208-x-0004-g-epar-assessment-report-variation_en.pdf

³¹ https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19825_AYVAKYT_PIC_EI_Mastocytose_AvisDef_CT19825.pdf

- **EMA :**

Selon l'EMA, l'étude BLU-285-2405 présente plusieurs limites, nécessitant une interprétation prudente des analyses. Tout d'abord, il est noté que BLU-285-2405 n'a pas pu reproduire entièrement les critères d'inclusion/exclusion de PATHFINDER et EXPLORER. En outre, les diagnostics de l'AdvSM pour la cohorte avapritinib ont été confirmés de manière centralisée, tandis que les diagnostics de la cohorte ne l'ont pas été.

L'étude BLU-285-2405 a inclus à partir du 1er janvier 2009, une période au cours de laquelle les options de traitement pour la mastocytose systémique avancée se sont améliorées, notamment grâce à l'introduction de Rydapt (midostaurine) en 2017.

Par ailleurs, des biais potentiels dans BLU-285-2405 peuvent découler de la censure des patients au début du traitement par avapritinib et de l'inclusion de plusieurs lignes thérapeutiques pour certains patients. Cependant, des analyses de sensibilité visant à évaluer ces deux problèmes montrent des résultats cohérents avec l'analyse principale.

- **CT :**

Il est à noter que **des déséquilibres entre les deux cohortes** persistent même après ajustement sur des variables possiblement pronostiques (mais plutôt en faveur d'une plus grande gravité du groupe contrôle comme l'antériorité d'un traitement par midostaurine). Le déséquilibre observé sur la région d'origine demeure difficile à interpréter. Aussi, **certains déterminants pronostics n'ont pas été inclus dans le score de propension** (phosphatase alcaline, albumine).

Des limites sont relevées lors de l'analyse de ces données notamment la non-prise en compte de tous les facteurs pronostiques connus.

A noter que la HAS n'a pas pris en compte que la comparaison avec le groupe externe avait fait l'objet d'un synopsis enregistré sur clinicaltrial.gov

(e) Etude ZUMA-3 vs SCHOLAR-3 - brexucabtagene autoleucl (comparaison indirecte)

Il s'agit ici d'une comparaison indirecte comparant les données de 2 études distinctes :

- ZUMA-3 : données individuelles de l'étude de phase I/II, non comparative et multicentrique, dont l'objectif était d'évaluer le taux de rémission globale chez des patients atteints d'une LAL-B réfractaire ou en rechute traités par brexucabtagene autoleucl (TECARTUS®),
- SCHOLAR-3 : données individuelles de 13 essais intégrés dans la base Medidata Enterprise Data Store.

Le score de propension a été défini comme la probabilité que les patients soient traités par TECARTUS® en fonction des 7 facteurs pronostiques. Le rapport d'évaluation de l'EMA présente en détail la méthode. Les participants pour cette étude sont sélectionnés à partir des informations des patients issus d'études médicales passées sur la LAL récidivante ou réfractaire chez les adultes, conservées dans la base de données Medidata Enterprise Data Store (MEDS). MEDS regroupe des données de milliers d'études antérieures avec les détails des patients collectés via le système de saisie électronique des données de Medidata, Rave. Ces données proviennent des essais cliniques historiques, désignés sous le nom de HCT (Historical Clinical Trials).

Parmi les 71 participants de l'étude ZUMA-3 (appelés FAS, soit le groupe cible), 41 (soit 58 %) avaient déjà subi un échec avec un traitement incluant blinotumomab et/ou inotuzumab au moment de leur entrée dans l'étude.

Toutefois, très peu de participants éligibles du bras contrôle avaient reçu antérieurement un traitement comprenant blinatumomab ou inotuzumab lors du début de l'essai (environ 10 sujets), probablement en raison du caractère relativement récent de l'approbation de blinatumomab et inotuzumab pour le traitement de la LAL récidivante ou réfractaire.

Pour combler cette lacune, étant donné que le nombre de sujets éligibles ayant reçu un traitement préalable de blinatumomab ou inotuzumab au début des essais cliniques historiques n'est pas suffisant pour correspondre aux sujets du sous-groupe ZUMA-3 ayant échoué au traitement de blinatumomab/inotuzumab ($N = 41$), 80% des patients provenant des HCT qui ont initialement reçu un traitement incluant blinatumomab ou inotuzumab au début de l'étude (soit 310 patients sélectionnés au hasard), puis ont été transférés vers d'autres traitements (par exemple, SOC) après avoir rechuté ou montré une résistance pendant l'étude (50 patients répondant aux critères de sélection et de disponibilité des données pour la prochaine étape de traitement), ont été utilisés pour correspondre aux sujets ZUMA-3 ayant échoué au traitement de blinatumomab/inotuzumab. Les caractéristiques et les dates d'inclusion de ces patients correspondent alors à la date de début du traitement après blinatumomab/inotuzumab. Les 20% restants sont inclus dans le groupe de patients qui n'ont pas été soumis à un traitement postérieur à blinatumomab ou inotuzumab, qualifié de "naïf" pour blinatumomab ou inotuzumab.

Les modèles de score de propension, permettant d'estimer la comparabilité des patients entre les bras, ont été réalisés séparément dans chaque sous-groupe (naïf de blinatumomab ou inotuzumab, ou post blinatumomab ou inotuzumab). Ceci assure un équilibre exact entre les bras sur cette covariable majeure.

Les covariables incluses dans le modèle de score de propension sont des variables démographiques (par exemple, l'âge) et les caractéristiques initiales de la maladie qui sont communes à tous les essais et considérées comme des facteurs de confusion potentiels (facteurs pronostiques et prédictifs tels que l'ECOG, le nombre de lignes de traitement antérieur, etc.) Ces covariables ont été utilisées sans autre sélection de variables afin d'obtenir un équilibre optimal entre les sujets ZUMA-3 et les patients du bras SCA.

L'appariement est exact pour le statut naïf de blinatumomab ou inotuzumab, ou post blinatumomab ou inotuzumab (par construction, puisque les paires sont constituées dans chaque sous-groupe).

Figure 3. Sampling Approach Used in the Construction of Synthetic Control Arms

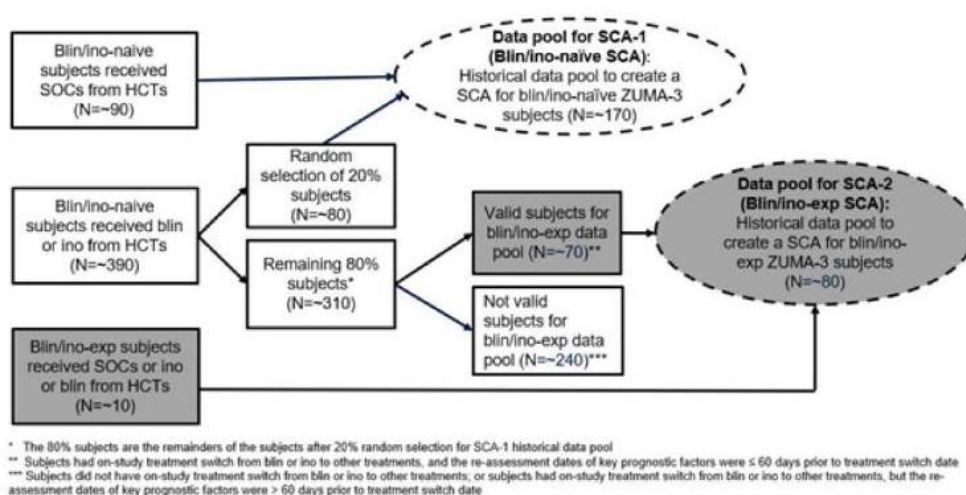


Figure 12 : schéma de la méthode de sélection dans la comparaison entre ZUMA-3 et SCHOLAR-3

Tableau 14 : Synthèse des revendications et décision des autorités analyse -- brexucabtagene autoleucl

	FDA ³²	EMA ³³	HAS ³⁴
Produit (DCI)	TECARTUS® (brexucabtagene autoleucl)		
Aire Thérapeutique	NR	Oncohématologie	
Maladie rare		Oui	Oui
Médicament orphelin		Oui	Oui
Type de procédure		AMM centralisée	Nouvelle indication, après une ATU nominative depuis le 6 décembre 2019, accès compassionnel depuis le 1er juillet 2021
Indication revendiquée		?	AMM
Date de validation		19/07/2022	15/02/2023
Data package		Etude de phase I/II (ZUMA-3) et le bras contrôle historique SCHOLAR-3	Etude de phase I/II (ZUMA 3), deux comparaisons indirectes réalisées sur la base des données individuelles de l'étude MAIC ZUMA-3 vs études issues d'une revue systématique de la littérature Comparaison indirecte versus une cohorte historique de patients (SCHOLAR-3) registre DESCAR-T
Indication obtenue		Adultes âgés de 26 ans et plus atteints de leucémie lymphoblastique aiguë (un autre cancer des cellules B) lorsque le cancer est réapparu ou n'a pas répondu aux traitements précédents	Le traitement des patients adultes de 26 ans et plus, atteints de leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) à cellules précurseurs B réfractaire ou en rechute après au moins deux lignes de traitement antérieures

Synthèse des commentaires relatifs au design de l'essai :

- **FDA :** La FDA n'a pas évalué cette étude.
- **EMA :** La méthode et les résultats sont décrits mais l'EMA n'émet pas de commentaire
- **CT :**

« Le principal problème pour assurer la comparabilité des groupes a été le faible effectif de patients de l'étude ZUMA-3, ainsi que la grande hétérogénéité de la population. La comparabilité des caractéristiques des patients après matching montre que certaines variables n'ont pu être ajustées de façon satisfaisante et certaines variables n'ont pu être intégrées au score de propension. De plus, l'objectif de cette comparaison était descriptif et permettait de contextualiser les résultats de ZUMA-3, ne permettant pas de quantifier le bénéfice de TECARTUS. De ce fait, les résultats ne seront pas détaillés dans le présent avis. »

³² <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/cellular-gene-therapy-products/tecartus-brexucabtagene-autoleucl>

³³ https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/tecartus-h-c-005102-ii-0008-q-epar-assessment-report-variation_en.pdf

³⁴ https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-20035_TECARTUS_PIC_INS_AvisDef_CT20035_EPI763.pdf

Finalement, la méthode est non retenue et non décrite par la HAS, qui a octroyé un SMR important, et un ASMR V.

(f) *Etude ALLELE versus cohorte RS002 - tabelecleucel (comparaison indirecte)*

Le laboratoire a fourni une comparaison indirecte comparant les données de l'étude ALLELE (en date du 05/11/2021 et du 29/07/2022) aux données de l'étude observationnelle rétrospective RS002.

L'étude ALLELE est étude de phase III, multicentrique, mono-bras, dont l'objectif était d'évaluer le taux de réponse objective (ORR, overall response rate) chez des patients atteints d'une maladie lymphoproliférative EBV+ (LPT-EBV+) et traités par tabelecleucel.

L'étude RS002 est une étude rétrospective observationnelle, réalisée pour évaluer le devenir « en vie réelle » des malades avec une LPT-EBV+ survenue après TOS ou GCSH, en échec de rituximab ou rituximab + chimiothérapie. La durée de recrutement était sur 20 ans (de janvier 2000 à décembre 2018, dont environ 1/3 entre 2000 et 2009) sur 29 centres en Europe (dont 6 en France), aux Etats-Unis et au Canada.

La méthode d'analyse utilise une pondération inverse sur score de propension estimé sur les données individuelles. Le score de propension a inclus les variables pronostiques suivantes : âge, sexe, LDH, date de début de la LPT, type de greffe, envahissement extra ganglionnaire, nombre de lignes antérieures et délai entre le diagnostic et la rechute.

Tableau 15 : Synthèse des revendications et décision des autorités analyse -- tabelecleucel

	FDA ³⁵	EMA ³⁶	HAS ³⁷
Produit (DCI)	EBVALLO® (tabelecleucel)		
Aire Thérapeutique	NR	Oncohématologie	
Maladie rare		Oui	Oui
Médicament orphelin		Oui	Oui
Type de procédure		AMM centralisée	Inscription
Indication revendiquée		NR	Patients adultes et pédiatriques âgés de 2 ans et plus atteints d'une maladie lymphoproliférative post-transplantation et positive au virus d'Epstein-Barr récidivante ou réfractaire (LPT EBV+)
Date de validation		13/10/2022	07/06/2023
Data package		Etude de phase III (ALLELE) et une comparaison indirecte entre ALLELE et l'étude observationnelle RS002	Etude de phase III (ALLELE) et une comparaison indirecte entre ALLELE et l'étude observationnelle RS002

³⁵ <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/ebvallo>

³⁶ https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/ebvallo-epar-public-assessment-report_en.pdf

³⁷ https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-20229_EBVALLO_PIC_INS_AvisDef_CT20229.pdf

Indication obtenue	Patients adultes et pédiatriques âgés de 2 ans et plus atteints d'une maladie lymphoproliférative post-transplantation et positive au virus d'Epstein-Barr récidivante ou réfractaire (LPT EBV+)	Monothérapie dans le traitement des patients adultes et pédiatriques âgés de 2 ans et plus atteints d'une maladie lymphoproliférative post-transplantation et positive au virus d'Epstein-Barr récidivante ou réfractaire (LPT EBV+) qui ont reçu au moins un traitement antérieur. Pour les patients ayant reçu une transplantation d'organe solide, le traitement antérieur comprend la chimiothérapie, sauf si celle-ci est inappropriée.
--------------------	--	--

Synthèse des commentaires relatifs au design de l'essai :

- **FDA :** La FDA n'a pas évalué cette étude.

- **EMA :**

Après une présentation succincte des résultats l'EMA précise que « Malgré les limitations inhérentes à de telles comparaisons, ces résultats sont considérés comme un soutien pour la contextualisation des résultats d'efficacité de l'étude principale »

- **CT :**

Les limites suivantes ont été soulevées par la CT :

- un possible biais de sélection en défaveur du groupe contrôle (RS002) du fait d'une date index choisi pour ce groupe à la rechute ou état réfractaire, avec inclusion de malades possiblement non traités comparés à des malades inclus dans l'étude ALLELE ;
- d'une violation de l'hypothèse de positivité (avec 1/4 des malades du groupe contrôle ayant une probabilité d'avoir été traités dans l'étude ALLELE inférieure à la valeur minimale de celle des malades de l'étude), qui interroge sur la validité de la méthode.

En conclusion, malgré plusieurs limites mentionnées, la CT a octroyé un SMR important et un ASMR IV, en mentionnant la comparaison indirecte dans les arguments de son choix.

5.3.3.3. Comparateurs externes sans IPD

(g) Etude STR1VE US - onasemnogene abeparvovec(externe)

L'objectif était d'évaluer l'efficacité de l'onasemnogene abeparvovec administré en dose unique chez des patients atteints de SMA de type 1 en termes d'acquisition de la fonction assise indépendante ≥ 30 s à la visite de 18 mois (âge) ainsi qu'en termes de survie sans ventilation permanente à 14 mois.

Il s'agit d'une étude clinique de phase III, d'efficacité, ouverte, non randomisée, comparative (vs comparateur externe), multicentrique, nationale (Etats-Unis). Aucun ajustement sur les caractéristiques des patients n'a été effectué : la comparaison s'effectue versus une valeur « théorique ».

Le comparateur externe est issu de la cohorte historique PNCR. Une autre source pour la cohorte historique est proposée (NeuroNEXT).

22 patients participaient à l'étude STR1VE US, et 23 patients dans la cohorte PNCR.

Tableau 16 : : Synthèse des revendications et décision des autorités analyse - onasemnogene abeparvovec

	FDA ³⁸	EMA ³⁹	HAS ⁴⁰
Produit (DCI)	ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec)		
Aire Thérapeutique	Maladies neurodégénératives		
Maladie rare	Oui	Oui	Oui
Médicament orphelin	Oui	Oui	Oui
Type de procédure	Regular approval	AMM conditionnelle	Première évaluation
Indication revendiquée	NR	AMM	Plus restreinte que l'AMM *
Date de validation	31/05/2019	26/05/2020	16/12/2020
Data package	STR1VE US vs PNCr, START	Histoire naturelle de la maladie (cohorte PNCr et NeuroNext), STR1VE US, Comparaison de STR1VE US à PNCr, START, STR1VE EU, SPRINT	2 études non randomisées avec contrôle externe (STR1VE US et START), comparaison formalisée des résultats de ces études aux résultats recensés dans une cohorte historique décrivant l'histoire naturelle de la maladie et de la pertinence clinique du gain observé par rapport aux soins du support, des données observationnelles de suivi à long terme de 13 patients traités dans l'étude START, études en cours STR1VE EU et STRINT, comparaison indirecte à SPINRAZA
Indication obtenue	NR	Patients symptomatiques avec un diagnostic clinique de SMA de type I ou II et patients pré-symptomatiques, ayant jusqu'à 3 copies du gène SMN2 : Patients symptomatiques avec un diagnostic clinique de SMA de type	Patients symptomatiques avec un diagnostic clinique de SMA de type I ou II et patients pré-symptomatiques, ayant jusqu'à 3 copies du gène SMN2 : SMR IMPORTANT Patients symptomatiques avec un diagnostic clinique de SMA de type III : SMR INSUFFISANT

* Le laboratoire sollicite le remboursement dans une population plus restreinte que celle de l'AMM à savoir chez les patients avec une fonction ventilatoire préservée et en l'absence de troubles de la déglutition (patients avec un diagnostic clinique de SMA de type I) ou chez les patients pré-symptomatiques diagnostiqués génétiquement en raison d'un malade dans la fratrie (patients ayant jusqu'à 3 copies du gène SMN2).

Synthèse des commentaires relatifs au design de l'essai :

- **FDA :**

Pas de commentaires

³⁸ <https://www.fda.gov/media/127961/download?attachment>

³⁹ <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/zolgensma>

⁴⁰ https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18743_ZOLGENSMA_PIC_INS_AvisDef_CT18743.pdf

- **EMA :**

il n'y a pas de commentaire sur le design de l'étude, qui est qualifiée de « Natural-history controlled protocol »

- **CT :**

Il n'y pas de commentaire particulier sur le design. *A noter cependant qu'une comparaison similaire apparaît dans le dossier du concurrent, EVRYSDI, étude FIREFISH vs valeur théorique issue de la cohorte PNCR, mais considérée comme exploratoire par la CT.*⁴¹

En conclusion, la HAS a octroyé un SMR important et une ASMR III chez les patients de type 1.

(h) MAIC versus KarMMa - idecabtagene vicleucel (indirecte)

L'objectif des comparaisons indirectes était d'estimer l'effet d'ABECMA® (idecabtagene vicleucel) vis-à-vis de deux autres traitements et de la prise en charge standard. L'absence de comparaison directe entre ABECMA® (idecabtagene vicleucel) et BLENREP® (belantamab mafodotin), et ABECMA® (idecabtagene vicleucel) et NEXPOVIO® (sélinexor), est justifiée du fait de développements concomitants.

Les données utilisées pour les comparateurs sont l'étude DREAMM-2, l'étude STORM-2, et une cohorte issue de vie réelle.

La méthode était des « comparaisons indirectes appariées ajustées » (MAIC, matching adjusted indirect comparison) non ancrées comparant les données de l'étude KarMMa.

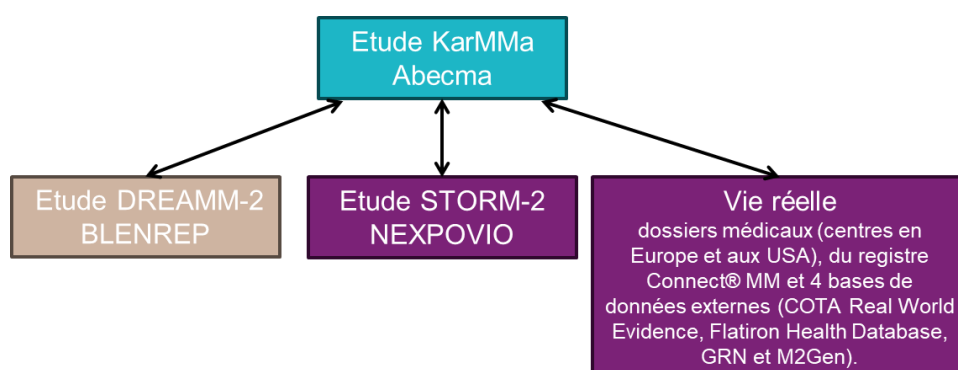


Figure 13 : illustration des comparaisons indirectes d'ABECMA

⁴¹ https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19266_EVRYSDI_PIC_AVIS%20DEF_CT19266.pdf

Tableau 17 : Synthèse des revendications et décision des autorités analyse -- Idecabtagene vicleucel

	FDA ⁴²	EMA ⁴³	HAS ⁴⁴
Produit (DCI)	ABECMA (Idecabtagene vicleucel)		
Aire Thérapeutique	Myélome multiple		
Maladie rare	NR	NR	Oui
Médicament orphelin		Oui	Non
Type de procédure		AMM centralisée	Première évaluation
Indication revendiquée		Adult patients with multiple myeloma who have received at least three prior therapies, including an immunomodulatory agent, a proteasome inhibitor and an anti CD38 antibody.	patients adultes atteints d'un myélome multiple en rechute et réfractaire ayant reçu au moins trois traitements antérieurs, incluant un agent immunomodulateur, un inhibiteur de protéasome et un anticorps anti-CD38, et dont la maladie a progressé pendant le dernier traitement.
Date de validation		24/06/2021	15/12/2021
Data package		KarMMa (MM-001) phase II non comparative, CRB-401 phase I non comparative, Ongoing : MM-001 Japan, MM02, MM-003, GC-LTFU-001, LTF-305 comparaisons indirectes versus BLENREP (belantamab mafodotin), NEXPOVIO (sélinexor)	KarMMa (MM-001) phase II non comparative, CRB-401 phase I non comparative, comparaisons indirectes versus BLENREP (belantamab mafodotin), NEXPOVIO (sélinexor) et des données de vie réelle
Indication obtenue		adult patients with relapsed and refractory multiple myeloma who have received at least three prior therapies, including an immunomodulatory agent, a proteasome inhibitor and an anti CD38 antibody and have demonstrated disease progression on the last therapy	Patients ayant reçu au moins trois traitements antérieurs, incluant un agent immunomodulateur, un inhibiteur du protéasome et un anticorps anti-CD-38.

Synthèse des commentaires relatifs au design de l'essai :

- FDA :**

Les comparaisons indirectes ne sont pas incluses/mentionnées dans l'évaluation.

- EMA :**

Les populations étudiées étaient généralement plus lourdement prétraitées et plus réfractaires que celles de l'étude MM-001 [KarMMa], ce qui a conduit à une réduction substantielle des ESS (près de 60 %). Cependant, les comparaisons non ancrées peuvent produire des estimations biaisées, en raison de l'absence d'ajustement pour toutes les co-variables importantes et de l'impossibilité d'ajuster les facteurs de confusion inconnus. Néanmoins, malgré les limites des comparaisons indirectes de traitement, les

⁴² <https://www.fda.gov/media/147627/download?attachment>

⁴³ https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/abecma-epar-public-assessment-report_en.pdf

⁴⁴ https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19358_ABECMA_PIC_INS_AvisDef_CT19358.pdf

résultats indiquent que le traitement par l'ide-cel est associé à des réponses bien supérieures à celles rapportées avec la norme de soins actuelle. La validité des comparaisons indirectes de traitements est limitée par plusieurs facteurs. On manque de données comparatives solides sur les avantages des options SOC dans cette population.

• **CT :**

Etant donné l'utilisation exclusive de données issues d'études de phases précoces de petite taille, l'ESS (effective sample size) obtenu est limité. Compte tenu de la valeur limitée de l'ESS, la validité de cette modélisation ne peut être assurée. Les résultats ne seront donc pas présentés. Concernant la comparaison à la cohorte de vie réelle : nombre important de données manquantes + Compte tenu de l'existence possible d'une confusion résiduelle, la validité de cette modélisation ne peut être assurée. Les résultats ne seront donc pas présentés.

En conclusion, l'EMA a octroyé une AMM conditionnelle en attendant les résultats long terme de KarMMA, et les résultats de l'essai KarMMA-3. La HAS n'a pas considérée les comparaisons indirectes, et a octroyé SMR important et une ASMR V.

5.3.3.4. Apport d'information externe / schéma hybride

Le design proposé porte sur le lymphome diffus à cellule B, a été discuté au cours des CID de la FDA⁴⁵, et a fait l'objet de présentations⁴⁶.

- Essai randomisé, ouvert et multicentrique chez des patients atteints d'un lymphome diffus à grandes cellules B de première intention. Les patients seront randomisés 2:1 entre le traitement et le contrôle,
- La population analysée pour la survie globale sera augmentée par des patients provenant d'un groupe témoin externe, de sorte qu'environ la moitié des patients du groupe témoin résultant soit composée de patients du groupe témoin externe.



Figure 14 : schéma de l'étude hybride discutée au CID

Le groupe de contrôle externe sera partiellement concomitant à l'essai prévu. L'analyse prévue de la SG utilise un a priori bayésien pour emprunter dynamiquement des informations au groupe de contrôle externe.

⁴⁵ <https://www.fda.gov/media/155405/download>

⁴⁶ https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&ved=2ahUKEwiwbacoYKDAXUtT6QEHU-1C1cQFnoECBEQAQ&url=https%3A%2F%2Fpsiweb.org%2Fdocs%2Fdefault-source%2Fdefault-document-library%2Fecclark_psi-oncology---1l-dlbcl-cid-experience_25may21.pptx%3Fsfvrsn%3D91c4a7db_0&usq=AOvVawOXGSxKEd53CEzOqrSfvcFE&opi=89978449

En outre, l'appariement des scores de propension sera effectué pour sélectionner les patients du groupe témoin externe à inclure dans l'analyse.

Voici les commentaires de la FDA sur le design :

« Les conceptions innovantes, telles que celles proposées dans le cadre du programme CID, nécessitent souvent des hypothèses plus solides que les conceptions généralement considérées pour la prise de décision réglementaire. De plus, des caractéristiques opérationnelles clés telles que la puissance et l'erreur de Type I peuvent ne pas avoir d'expressions analytiques sous forme fermée. Par conséquent, des simulations sont nécessaires pour comprendre les caractéristiques opérationnelles de ces conceptions. Dans ce cas, le promoteur a fourni des simulations pour comprendre ces caractéristiques opérationnelles en cas de violation des diverses hypothèses du modèle, à savoir la distribution de Weibull proposée, la forme linéaire du modèle de score de propension, l'hypothèse de l'absence de confusion non mesurée et la similarité supposée des populations de patients. Ces simulations ont facilité la discussion entre le promoteur et la FDA sur les choix de modélisation et les considérations pratiques pour évaluer les résultats.

En général, la FDA préfère des conceptions d'essais et des analyses qui nécessitent des hypothèses minimales et qui aboutissent à une interprétation simple de l'effet du traitement dans la population associée. Dans ce cas, une considération était de savoir si le score de propension pourrait être utilisé comme covariable dans le modèle de Weibull pour la survie globale. Dans ce cas, la FDA a estimé que l'utilisation du score de propension comme covariable rendrait les résultats difficiles à interpréter et à communiquer. Par conséquent, le promoteur a spécifié l'appariement par score de propension comme méthode pour ajuster les différences initiales entre les populations.

Bien que les simulations soient importantes pour évaluer des caractéristiques opérationnelles inaccessibles à l'évaluation analytique, de nombreuses hypothèses du modèle sont plus tenables si elles sont étayées par l'avis clinique d'experts, des données historiques ou des plans réfléchis pour la mise en œuvre de l'essai. Par exemple, les covariables choisies pour le modèle de score de propension ont nécessité une justification clinique basée sur l'opinion clinique d'experts et la littérature. De plus, l'hypothèse de la distribution de Weibull a été soutenue par les résultats d'essais dans ce domaine de la maladie qui semblaient raisonnablement correspondre à la distribution de Weibull. L'hypothèse de la similarité dans les populations de patients a été renforcée par le plan du promoteur de donner la priorité à l'inscription des patients dans les mêmes sites pour les bras randomisés et le bras témoin externe lorsque cela était possible. Bien que la justification et les simulations fournissent un soutien crucial dans les conceptions reposant sur des hypothèses fortes, finalement, bon nombre de ces hypothèses sont non vérifiables. Une analyse attentive des résultats finaux sera nécessaire pour mieux comprendre les forces et les limites de cette conception. »

5.3.3.5. Conclusions comparateurs externes

L'analyse des avis de la HAS tend à démontrer les conclusions suivantes :

Ces comparaisons sont peu considérées si non prévues en amont dans le protocole. Les approches type MAIC sont peu acceptées.

La plupart des commentaires portent sur les variables utilisées dans les ajustements/ pondération/ appariement et l'alignement des critères d'inclusion et exclusion entre les bras. Ceci est particulièrement pertinent pour les approches MAIC.

Au final, la décision est en grande partie influencée par la taille d'effet.

Les notions de "bras externes" et de "comparaisons indirectes" nécessitent d'être mieux définies à l'avenir pour permettre une homogénéisation.

Lorsque les résultats sont présentés, la FDA ou l'EMA sont soit alignés soit plus ouverts que la HAS. Cependant, peu de détails sont disponibles dans les informations publiques, limitant les conclusions.

Concernant les schémas hybrides, ce sujet sera à suivre à l'avenir, comme illustré par le cas évalué par programme Complex Innovative trial Design de la FDA.

En conclusion, les bras comparateurs externes semblent pertinents principalement pour les maladies rares, et les méthodes et attentes vont bénéficier des clarifications, suite aux récentes publications des recommandations.

5.3.4. Autres

5.3.4.1. Essais bayésiens

Parmi les 120 avis de la CT mentionnant le mot clé “Bayésien”, de nombreux faux positifs concernent majoritairement la mention de méta-analyses en réseau bayésiennes. Ainsi, deux études ont été retenues car elles sont pivots dans la demande de remboursement et ont fait l’objet d’analyses bayésiennes :

- Essai A2311 (COSENTYX®, sécukinumab) – Dermatologie (déjà mentionné section 5.3.3.1, car correspond à une comparaison externe).
- Essai FIREFLEYE (EYLEA®, aflibercept) – Ophtalmologie

Les deux essais ne présentent pas de caractéristiques communes justifiant l’utilisation d’une analyse bayésienne.

(a) Etude A2311 - sécukinumab

L’objectif était de démontrer la supériorité du sécukinumab (faible dose et forte dose) par rapport à un placebo historique sur les co-critères de jugement principaux de réponse PASI 75 et de réponse IGA mod 2011 = 0 ou 1 mesurés à la semaine 12 chez des enfants de 6 à 17 ans atteints de psoriasis en plaques chronique modéré à sévère.

Il s’agit d’une étude de phase III, ouverte, de supériorité versus un placebo historique, randomisée pour les deux groupes de dose, multicentrique, en groupes parallèles.

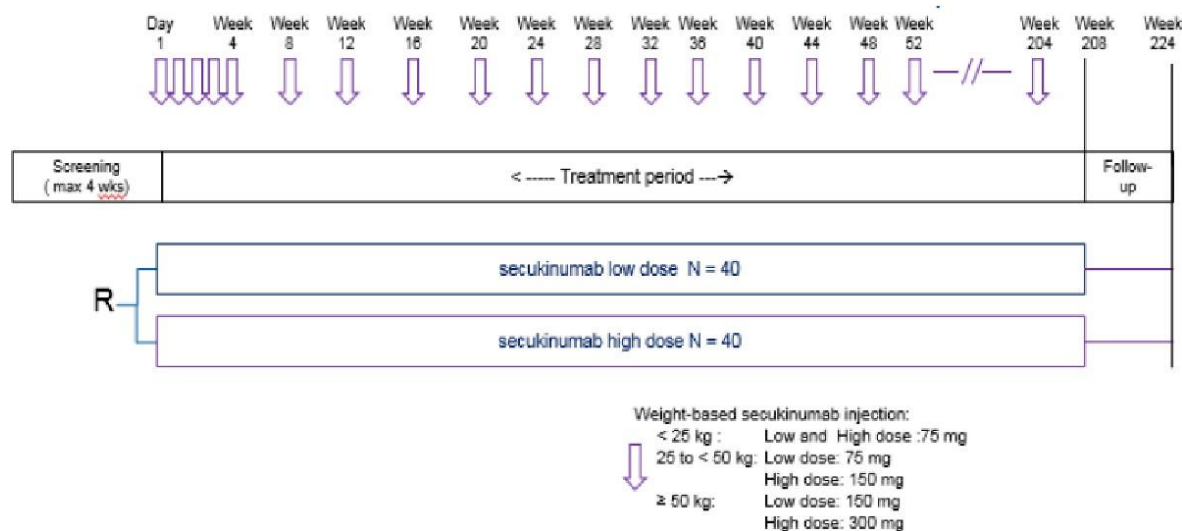


Figure 15 : schéma de l'essai A2311 (sécukinumab)

L’analyse des données fait appel à une approche complexe, qui est relativement détaillée dans le dossier EPAR de l’AMM, et très peu dans le dossier CT. L’hypothèse statistique était que le sécukinumab (dose élevée/dose faible) n’était pas supérieur au placebo historique en ce qui concerne les co-objectifs principaux et le critère d’évaluation clé secondaire PASI 90 à la Semaine 12. Une méthode bayésienne a été choisie pour permettre l’incorporation directe dans l’analyse des informations sur les taux de réponse au placebo à partir de données historiques via une approche prédictive méta-analytique (MAP).

Tout d’abord, un modèle mixte logistique bayésien a été ajusté aux données historiques du placebo, comprenant les termes d’étude et de population (adulte ou pédiatrique). Ce modèle a été construit pour prédire les résultats d’efficacité d’un essai pédiatrique futur en tenant compte de l’hétérogénéité entre les études du taux de réponse au contrôle. Les études chez les adultes ont reçu un poids moindre par rapport aux études pédiatriques. Cela a été réalisé en les attribuant à deux strates distinctes d’échangeabilité qui

partagent un taux de réponse de population commun, mais différent par leur paramètre d'hétérogénéité entre essais $\tau(h)$. Une hétérogénéité modérée entre les essais (avec une τ priori définie comme HalfNormal(0, 0.5)) a été définie pour les données d'étude pédiatrique et une hétérogénéité substantielle (avec une τ priori définie comme HalfNormal(0, 1)) a été définie pour les données d'étude chez les adultes, permettant ainsi aux données d'étude pédiatrique de recevoir un poids plus élevé par rapport aux données d'étude chez les adultes. À partir de ce modèle, la prévision MAP a été dérivée sur l'échelle logit, représentant les cotes logarithmiques du placebo prédit de l'étude pédiatrique, qui a été utilisé dans cette étude comme comparateur. Pour chaque critère d'évaluation, les distributions postérieures résultantes formant la distribution MAP ont été approximées avec une distribution paramétrique.

Un modèle bayésien logistique distinct a été ajusté pour chaque critère d'évaluation sur l'échelle des cotes logarithmiques aux données actives de cette étude avec le terme de traitement.

Ces données ont été utilisées pour calculer la probabilité a posteriori bayésienne du rapport des cotes logarithmiques entre le taux de réponse au traitement par le secukinumab et le placebo dans cette étude. Pour les cotes logarithmiques des groupes de traitement par le secukinumab, une distribution a priori non informative a été utilisée, tandis que le taux de réponse aux cotes logarithmiques du groupe de traitement par placebo a été représenté à travers la distribution MAP telle que décrite précédemment.

L'analyse a rapporté la probabilité a posteriori du rapport moyen des cotes logarithmiques sous forme d'estimation ponctuelle par sa médiane, son intervalle de crédibilité de 95 % et la probabilité d'un effet positif du traitement, correspondant au niveau de preuve d'un effet positif du traitement.

Les valeurs manquantes concernant les variables de réponse basées sur le score PASI et le score IGA 0/1 ont été imputées en tant que non-réponse, quel que soit le motif des données manquantes (par exemple, interruption prématurée de l'étude, visite manquée, problèmes administratifs). Cette imputation a été utilisée pour l'analyse bayésienne des critères d'évaluation principaux et secondaires.

Tableau 18 : Synthèse des revendications et décision des autorités analyse - sécukinumab

	FDA ⁴⁷	EMA ⁴⁸	HAS ⁴⁹
Produit (DCI)	COSENTYX®, sécukinumab		
Aire Thérapeutique	Dermatologie		
Maladie rare	Non	Non	Non
Médicament orphelin	Non	Non	Non
Type de procédure	sBLA (demande de licence biologique supplémentaire)	variation to the terms of the Marketing Authorisation	Extension d'indication
Indication revendiquée	Traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère chez l'enfant et l'adolescent à partir de 6 ans qui nécessitent un traitement systémique		
Date de validation	30/05/2021	25/06/2020	20/01/2021
Data package	Etudes A2310 et A2311		
Indication obtenue	=revendiquée		

⁴⁷ <https://www.fda.gov/media/151035/download>

⁴⁸ https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/cosentyx-h-c-3729-ii-0057-epar-assessment-report-variation_en.pdf

⁴⁹ https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18841_COSENTYX_enfant_PIC_EI_AvisDef_CT18841&18848.pdf

Synthèse des commentaires relatifs au design de l'essai :

- **FDA :**

Aucun commentaire ou limite n'a été mentionné. Cela peut être expliqué par le fait que les éléments étaient discutés en amont. En effet, une téléconférence pré-SBLA a eu lieu le 4 septembre 2019, mettant en avant l'importance d'inclure les données de sécurité de l'étude A2311 pour éclairer la détermination du rapport bénéfice/risque pour la population pédiatrique. L'Agence a conseillé de soumettre les données de sécurité de 52 semaines de l'étude A2310, combinées aux données de 24 semaines de l'étude ouverte A2311, dans le cadre d'un complément d'efficacité. Le demandeur a suivi cette recommandation et a soumis les données d'efficacité et de sécurité sur 52 semaines pour tous les sujets pédiatriques de l'étude A2310, ainsi que des données de sécurité à long terme de durée variable (jusqu'à environ 3 ans) collectées jusqu'à la date de clôture du 18 septembre 2019.

- **EMA :**

En considérant le contexte avec un groupe témoin historique, les méthodes décrites sont acceptables. L'imputation des non-répondeurs représente une approche conservatrice vis-à-vis des données manquantes.

- **CT :**

La méthodologie peu robuste de cette étude ne permet pas de retenir les résultats versus placebo.

La CT conclut que compte tenu des données d'efficacité, montrant une efficacité versus placebo mais sans comparaison robuste à un traitement actif, des données de tolérance à court terme similaires à celles rapportées chez l'adulte, de l'absence de données démonstratives sur la qualité de vie et des limites en termes de transposabilité des résultats, l'impact supplémentaire sur la morbidité et la qualité de vie par aux alternatives disponibles n'est à ce jour pas démontré.

Cette limite ne semble pas être liée au choix d'utiliser une analyse bayésienne. Dans les transcriptions, la CT ne considère pas l'étude comme vraiment comparative, il est à envisager que la méthodologie complexe n'ait pas été comprise.

(b) Etude FIREFLEYE - aflibercept

Il s'agit d'une étude de phase III, de non-infériorité, comparative versus la photocoagulation au laser, randomisée, ouverte, multicentrique (incluant des centres européens), dont l'objectif principal était d'évaluer la non-infériorité de l'aflibercept sur le pourcentage de patients sans rétinopathie active du prématuré et sans résultats structurels défavorables à 24 semaines chez des nourrissons prématurés atteints d'une rétinopathie.

Malgré un pourcentage de succès plus important dans le groupe aflibercept, la non-infériorité, basée sur la borne inférieure de l'intervalle de crédibilité (bayésien) supérieur à -5%, n'a pas pu être démontrée.

Tableau 19 : Synthèse des revendications et décision des autorités analyse - aflibercept

	FDA ⁵⁰	EMA ⁵¹	HAS ⁵²
Produit (DCI)	EYLEA®, aflibercept		
Aire Thérapeutique	Ophtalmologie		
Maladie rare		NR	Oui
Médicament orphelin		Non	Non
Type de procédure		AMM centralisée	Extension d'indication
Indication revendiquée			
Date de validation	07/02/2023	09/12/2022	19/07/2023
Data package	Etude Etude FIREFLEYE (étude 20090, NCT04004208) Etude FIREFLEYE next (étude 20275, NCT04015180) Etude BUTTERFLEYE* (NCT04101721)	Etude FIREFLEYE (étude 20090, NCT04004208) Etude FIREFLEYE next (étude 20275, NCT04015180)	
Indication obtenue		Rétinopathie du prématuré (RDP) avec atteinte de la zone I (stade 1+, 2+, 3 ou 3+) ou de la zone II (stade 2+ ou 3+), ou la rétinopathie du prématuré agressive postérieure	Uniquement dans les situations suivantes : – dans les formes très actives de la maladie (RDP agressive postérieure), – en cas d'atteinte étendue en zone I, – en cas d'impossibilité d'effectuer le laser ou une anesthésie générale

*Comme mentionné dans l'avis de la CT : « A noter que deux autres études similaires aux études FIREFLEYE ont également été menées aux Etats-Unis : études BUTTERFLEYE et BUTTERFLEYE next. Les résultats de ces deux études conduites par un promoteur différent n'ont pas été fournies ni publiées et n'ont servi qu'à obtenir l'AMM aux Etats-Unis (pas en Europe). Néanmoins, le rapport d'évaluation de la FDA montre des résultats similaires à ceux des études FIREFLEYE. »

Synthèse des commentaires relatifs au design de l'essai :

- **FDA :**

La FDA ne fait pas de commentaire sur le design. L'interprétation faite est la suivante : « L'aflibercept s'est avéré efficace dans le traitement de la RDP (rétinopathie du prématuré). Les patients traités avec de l'aflibercept à 0,4 mg étaient plus susceptibles d'atteindre le succès du traitement (défini comme l'absence de RDP active et l'absence de résultats structuraux défavorables dans les deux yeux 24 semaines après le premier traitement de l'étude) par rapport à la thérapie au laser. Cette amélioration peut être considérée comme cliniquement pertinente même si le critère d'évaluation principal n'a pas démontré de signification statistique. »

⁵⁰ <https://www.fda.gov/media/166780/download>

⁵¹ https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/eylea-h-c-002392-p46-020-epar-assessment-report_en.pdf

⁵² https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-20267_EYLEA_PIC_INS_AvisDef_CT20267.pdf

- **EMA :**

Les discussions sur le design ont eu lieu avant la soumission.

« Concernant la conception de l'étude, des discussions ont eu lieu sur le nombre de bras (qui différaient de l'étude RAINBOW) et la dose proposée. À la suite de ces échanges, le comité pédiatrique a convenu de 2 bras (aflibercept 0,4 mg et laser). De plus, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché a accepté avec le comité pédiatrique la participation de tous les patients éligibles à une étude de suivi (qui ne fait pas partie du plan d'investigation pédiatrique) jusqu'à l'âge de 5 ans pour évaluer les effets oculaires (y compris ceux liés à l'administration IVT), et les résultats cliniques et neurodéveloppementaux. » ces commentaires ne sont pas liés au fait que l'analyse soit bayésienne.

A noter cependant que l'EMA interprète la probabilité a posteriori ; « la probabilité a posteriori que le taux de réponse pour l'aflibercept soit supérieur à celui pour le laser moins 5 points de pourcentage était de 88,4 %, c'est-à-dire inférieure à 95 %). »

- **CT :**

La CT n'a pas de commentaire sur le design, seulement la mention suivante : « présente la particularité d'avoir fait l'objet d'une analyse bayésienne avec distributions a priori non informatives. »

Voici par ailleurs une mention réalisée par la CT, sans lien avec l'analyse bayésienne, mais intéressante dans le cadre des bras comparateurs externes développés dans la section précédente : « Les résultats d'une étude dite « de synthèse des preuves » dont l'objectif était de comparer les résultats d'efficacité de l'aflibercept observés dans l'étude FIREFLEYE à ceux du groupe photocoagulation au laser en enrichissant les effectifs de ce dernier groupe avec les résultats de 2 études historiques [...] ont également été fournis. Cette étude n'a pas été retenue en raison des différents biais liés à la méthode utilisée et du caractère secondaire de ses résultats par rapport à ceux de l'étude FIREFLEYE. »

En conclusion, la CT a octroyé un avis favorable au remboursement à l'hôpital uniquement dans des situations spécifiques (restriction par rapport à l'AMM), avec un SMR faible et une ASMR V dans cette sous population.

(c) Autres exemples issus des CID FDA

FDA CID Case Study: A Study in Patients with Epilepsy with Myoclonic-Atonic Seizures⁵³

L'étude proposée est une étude multisite, en double aveugle, randomisée, contrôlée par placebo, en groupes parallèles, chez des enfants et des adolescents atteints d'épilepsie avec crises myocloniques et atoniques (EMAS).

Compte tenu de la nécessité de traitements thérapeutiques dans la population EMAS, de la difficulté de recrutement dans cette population rare et de la constance de l'effet du traitement dans des indications connexes, le promoteur a proposé des **méthodologies bayésiennes** pour **intégrer formellement les résultats des études menées** dans des populations connexes dans l'analyse primaire de l'étude proposée dans la population EMAS.

⁵³ <https://www.fda.gov/media/172312/download?attachment>

Un a priori est spécifié pour induire un **emprunt dynamique des données à partir des études historiques des populations apparentées**. Le degré de similitude des données observées dans le cadre de l'EMAS par rapport aux données historiques influe sur l'ampleur de l'emprunt

Les discussions présentées sont les suivantes :

Une hypothèse clé sous-tendant le modèle hiérarchique bayésien est l'**échangeabilité** des effets de traitement entre les différentes études, c'est-à-dire que la probabilité d'observer un ensemble particulier d'effets de traitement dans ces études est invariante au réarrangement des études. Cette hypothèse est considérée comme justifiable sur la base de la logique clinique ainsi que de la cohérence des résultats observés dans les essais historiques.

La FDA a suggéré au promoteur d'explorer des choix supplémentaires de distributions a priori informatives ou d'autres approches pour réduire l'emprunt d'informations en cas de conflit avec les données antérieures. Le promoteur a exploré d'autres approches, notamment un test fréquentiste à un niveau de signification nominale plus élevé, un priori de puissance bayésienne et des versions supplémentaires d'un modèle hiérarchique bayésien, et a démontré que les caractéristiques opérationnelles étaient similaires à celles du modèle hiérarchique, à deux niveaux, proposé. Le promoteur a également exploré la taille d'échantillon effective bayésienne en cas de conflit avec les données antérieures, ce qui a permis de comprendre l'impact des informations empruntées dans des scénarios pessimistes. La FDA a souligné la nécessité de spécifier à l'avance des analyses de sensibilité permettant d'examiner la robustesse de l'interprétation des analyses.

Le promoteur a également étudié des stratégies alternatives séparant l'effet de l'analyse bayésienne et la taille d'échantillon adaptative pour comprendre l'impact de l'approche Goldilocks proposée sur les caractéristiques opérationnelles.

FDA CID Case Study: A Study in Pediatric Patients with Multiple Sclerosis⁵⁴

Ce design est très similaire à celui de l'étude A2311 du sécukinumab.

L'étude proposée est un essai de non-infériorité randomisé, en double aveugle, bayésien, séquentiel par groupes, comparant un traitement expérimental à un contrôle actif chez des patients pédiatriques atteints de sclérose en plaques (SEP), en s'appuyant sur des données externes chez l'adulte et l'enfant.

Un essai achevé chez des patients pédiatriques atteints de sclérose en plaques et plusieurs essais chez des patients adultes atteints de sclérose en plaques.

Un cadre bayésien sera utilisé pour incorporer les informations provenant de ces études en utilisant des a priori prédictifs méta-analytiques informatifs (MAP) pour les paramètres du modèle statistique. Cet a priori MAP est combiné avec un composant a priori non informatif pour produire un antécédent prédictif méta-analytique robuste qui adapte la quantité d'informations empruntées en fonction de la compatibilité entre l'a priori et les données observées.

Les discussions ont également porté sur une marge réalisable et appropriée. L'Agence a demandé une revue de littérature exhaustive et systématique pour justifier la marge de non-infériorité en tenant compte de l'hétérogénéité entre les essais. L'Agence a recommandé une approche prudente dans le choix de la marge de non-infériorité, étant donné qu'un seul essai historique a été mené dans la population pédiatrique atteinte de SEP (sclérose en plaques) et qu'il y avait une incertitude concernant l'utilisation des conclusions des études chez les adultes pour l'extrapolation. La FDA a également suggéré d'explorer une stratégie de modélisation intégrant des données supplémentaires et pertinentes, et tenant compte de l'effet différencié du traitement en fonction de l'âge. De plus, l'estimation de l'effet du comparateur actif devrait intégrer des données d'études contrôlées et la variabilité entre les études devrait être modélisée. La FDA a souligné l'importance de la cohérence de l'effet entre les essais. De plus, la FDA a indiqué que le promoteur devrait aborder de manière adéquate les implications statistiques de l'utilisation des mêmes données historiques

⁵⁴ <https://www.fda.gov/media/172313/download?attachment>

pour informer à la fois la marge de non-infériorité et le prior. L'Agence a demandé de vastes simulations concernant les priori proposés et les caractéristiques opérationnelles de la conception prévue.

(d) Conclusion analyses bayésiennes

Les approches bayésiennes ne sont pas un frein pour les soumissions à la FDA, EMA et CT.

Les essais cliniques sont décrits dans les avis de la HAS, sans commentaire sur le choix de réaliser une analyse bayésienne.

Les éléments méthodologiques sont similaires aux approches fréquentistes, à savoir la justification des populations, des marges de non-infériorité, et l'interprétation de la taille d'effet indépendamment des résultats statistiques, au regard du besoin médical.

5.3.4.2. Essais pragmatiques

Parmi les 60 avis de la CT mentionnant le mot clé "pragmatique", la grande majorité des résultats du screening systématique sont des faux positifs, par exemple dans des expressions de type « en conditions pragmatiques » pour une étude observationnelle en vie réelle⁵⁵.

Il existe bien des essais qui sont qualifiés de « pragmatique » par la CT, cependant, ce n'est pas la dénomination utilisée dans les documents des études, et il ne semble pas y avoir d'éléments de designs qui permettent de les considérer comme tels.

- Liraglutide (VICTOZA®) en 2018 ⁵⁶ « l'étude LEADER n'apporte pas la démonstration, avec un haut niveau de preuve, que la différence observée en faveur du liraglutide sur le taux des événements cardiovasculaires soit uniquement imputable au liraglutide, compte tenu de la méthodologie de l'étude, versus placebo, dans des conditions [qui permettaient l'adaptation des traitements antidiabétiques après la randomisation (davantage prescrits dans le groupe placebo que dans le groupe liraglutide)] qui s'apparentent à une étude pragmatique. » Le mot clé apparaît 3 fois dans l'avis.
- L'essai BACLOVILLE, pivot pour le remboursement du baclofène (BACLOFENE ZENTIVA®), est noté comme une étude pragmatique dans l'avis, cependant rien dans le design ou les documents de l'étude ne permettent de déterminer en quoi il s'agit d'un essai pragmatique. Le mot clé apparaît une fois dans l'avis
- L'avis du phosphate d'oseltamivir (TAMIFLU®) en 2008⁵⁷ une étude observationnelle ouverte portant sur 41 résidents et 14 soignants dans une institution de personnes âgées durant la saison grippale 2004-2005 à Taiwan est considérée comme une étude « pragmatique ». Le mot clé apparaît 2 fois dans l'avis. N'étant pas randomisée, ancienne, et non détaillée, elle n'est pas pertinente ici.

Ainsi, parmi les quatre avis qui mentionnent au moins 2 fois le mot clé, le cas de l'essai HARMONIE dans l'avis du nirsévimab (BEYFORTUS®) en traitement du virus respiratoire syncytial en 2023 (mot « pragmatique » mentionné 7 fois) et l'étude pragmatique MASTER dans l'avis de l'alvéine citrate, siméticone (METEOSPASYL®) en 2012 (mot « pragmatique » mentionné 2 fois) sont détaillés.

(a) Etude HARMONIE – nirsévimab

L'étude HARMONIE (NCT05437510) est une étude de phase IIIb chez des nourrissons nés à terme et prématurés (âge gestationnel ≥ 29 semaines), non éligibles à l'administration du palivizumab au cours de

⁵⁵ https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-10/reevaluation_mdtbsbiologiques_psoriasis_psobioteg2_pic_avisdef_modifiele30092022_cteval544.pdf, https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-10/reevaluation_mdtbsbiologiques_psoriasis_psobioteg2_pic_avisdef_modifiele30092022_cteval544.pdf

⁵⁶ https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-17253_VICTOZA_PIC_REEV_Avis2_CT17253.pdf

⁵⁷ https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/ct-5375_tamiflu_.pdf

leur première saison d'exposition au virus respiratoire syncytial (VRS), pragmatique, randomisée, en ouvert, multicentrique (hémisphère nord), d'une durée de 366 jours, dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité du nirsévimab par rapport à l'absence d'intervention en termes de prévention du risque d'hospitalisation due au VRS.

Il s'agit d'un vaste essai clinique interventionnel mené dans plusieurs pays européens, grâce aux données collectées en situation réelle pendant la saison de circulation du VRS 2022-2023.

Au moment de la publication de l'avis de la CT, l'étude HARMONIE n'avait pas fait l'objet d'une publication et n'avait pas été examinée par les autorités d'enregistrement dans le cadre de l'AMM européenne.

Tableau 20 : Synthèse des revendications et décision des autorités analyse - affibercept

	HAS ⁵⁸
Produit (DCI)	BEYFORTUS®, nirsévimab
Aire Thérapeutique	Infectiologie
Maladie rare	Non
Médicament orphelin	Non
Type de procédure	Inscription
Indication revendiquée	AMM
Date de validation	19/07/2023
Data package	Une étude de phase IIb (D5290C00003, NCT02878330), Une étude de phase III (MELODY, NCT03979313), Une analyse groupée pré-spécifiée au protocole de l'étude MELODY, Une étude de phase II/III (MEDLEY, NCT03959488), Une étude de phase IIIb (HARMONIE, NCT05437510)
Indication obtenue	BEYFORTUS est indiqué pour la prévention des infections des voies respiratoires inférieures dues au virus respiratoire syncytial (VRS) chez les nouveau-nés et les nourrissons au cours de leur première saison de circulation du VRS. BEYFORTUS doit être utilisé conformément aux recommandations officielles en vigueur

Synthèse des commentaires relatifs au design de l'essai :

- **FDA : NR**
- **EMA : NR**
- **CT :**

L'étude HARMONIE n'a pas fait l'objet d'une publication et n'a pas été examinée par les autorités d'enregistrement dans le cadre de l'AMM européenne. A noter que selon les hypothèses du protocole de l'étude HARMONIE, un total de 28 860 sujets devait être randomisés. Une approche statistique conservatrice a été utilisée pour estimer la taille de l'échantillon en tenant compte des taux d'incidence signalés les plus faibles (taux d'incidence d'hospitalisation pour IVRS VRS rapportés en France, en Allemagne et au Royaume-Uni). De plus, la période d'inclusion n'a pas pu être prolongée au-delà de la date de cut-off pour l'analyse primaire des données car la circulation du VRS était très faible après cette date. Ainsi, pour la saison 2022-2023 du VRS, 8 058 sujets ont été randomisés dans l'étude.

⁵⁸ https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-20356_BEYFORTUS_PIC_INS_AvisDef_CT20356.pdf

En conclusion, dans la population non éligible au SYNAGIS (palivizumab), BEYFORTUS a obtenu un SMR modéré avec une ASMR IV, et dans la population éligible au SYNAGIS, un SMR faible avec une ASMR V.

(b) Etude MASTER - alvéine citrate, siméticone

L'objectif principal de cette étude d'utilité était de comparer l'intérêt thérapeutique en « vie réelle » de deux stratégies de prise en charge du syndrome de l'intestin irritable.

Il s'agit d'une étude française randomisée ouverte, menée en médecine générale, chez des patients atteints du syndrome de l'intestin irritable défini selon les critères de Rome III datant de plus d'un an et de moins de 10 ans et consultant pour une poussée douloureuse modérée à sévère justifiant une prise en charge thérapeutique. Deux stratégies de prise en charge du syndrome de l'intestin irritable ont été comparées. La randomisation ayant concerné les médecins (randomisation en grappes), les patients ne peuvent être considérés comme indépendants les uns des autres. Dans ces conditions, le calcul du nombre de sujets nécessaires aurait dû aboutir à une taille d'échantillon plus importante.

Les investigateurs ont été randomisés en 2 groupes :

- l'un appliquant la stratégie A : METEOSPASYL à raison de 1 capsule trois fois par jour avant les repas avec une durée d'administration à la demande dans le but d'obtenir un bénéfice que le patient considère comme optimal,
- l'autre appliquant la stratégie B : choix thérapeutique habituel de l'investigateur dans le but d'obtenir un bénéfice thérapeutique.

Tableau 21 : Synthèse des revendications et décision des autorités analyse - alvéine citrate, siméticone

	HAS ⁵⁹
Produit (DCI)	METEOSPASYL (alvéine citrate, siméticone)
Aire Thérapeutique	NR
Maladie rare	Non
Médicament orphelin	NR
Type de procédure	Réévaluation
Indication revendiquée	Traitement symptomatique des manifestations fonctionnelles intestinales notamment avec météorisme.
Date de validation	6/06/2012
Data package	Nouvelles données : étude MASTER
Indication obtenue	inchangée

Synthèse des commentaires relatifs au design de l'essai :

- FDA : NR
- EMA : NR
- CT :

⁵⁹ https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2012-07/meteospasmyl_06062012_avis_ct11943.pdf

Le schéma expérimental et la méthodologie de cette étude ne permettent pas de conclure avec un niveau de preuve suffisant en termes d'efficacité de METEOSPASYL vis-à-vis des autres spécialités antispasmodiques (tous les antispasmodiques étaient concernés).

L'argumentaire visant à justifier l'absence d'insu par le caractère pragmatique de l'étude reste discutable, compte tenu de l'existence possible de facteurs de confusion non contrôlés tels que l'effet placebo, les erreurs systématiques de mesure, et l'effet des traitements concomitants, exposant notamment à des biais de suivi et d'évaluation.

Dans l'étude d'utilité MASTER l'amélioration du score global IBSQoL (critère de jugement principal) a été plus importante dans la stratégie A que dans la stratégie B (13,8+/-17,09 versus 8,4+/-17,36 ; p=0,0008). Cependant la quantité d'effet relative est minime, de pertinence clinique discutable (différence de 5 points entre les deux stratégies comparées sur une échelle de 100).

Les résultats de l'étude MASTER sont de faible niveau de preuve en raison notamment du caractère ouvert de l'étude, de son schéma de randomisation en grappes qui n'a pas été pris en compte ni dans le calcul initial du nombre de sujets nécessaires ni dans l'analyse statistique initialement réalisée. L'argumentaire visant à justifier l'absence d'insu par le caractère pragmatique de l'étude reste discutable, compte tenu de l'existence possible de facteurs de confusion non contrôlés tels que l'effet placebo, les erreurs systématiques de mesure, et l'effet des traitements concomitants, exposant notamment à des biais de suivi et d'évaluation. Enfin, compte tenu de la réalisation d'une analyse intermédiaire à l'initiative du laboratoire et de la multiplicité des analyses statistiques effectuées, le contrôle de l'inflation du risque alpha par la méthode de Peto et Haybittle aurait dû être prévu a priori dans le plan d'analyse.

En conclusion, la CT considère que le service médical rendu par METEOSPASYL capsule reste faible.

(c) Conclusion essais pragmatiques

En raison du faible nombre d'essais correspondant à cette catégorie, il est difficile de généraliser la position de la CT vis-à-vis des essais pragmatiques. On peut cependant indiquer que l'absence d'insu et l'hétérogénéité entre les bras de traitement ont été mentionnés comme limites potentielles.

5.3.4.3. Essais *in silico*

Un seul avis de la HAS fait référence au terme "in silico". Il s'agit de l'avis de la CT1 de LYNPARZA (olaparib), qui porte sur la réalisation d'une analyse in silico en l'absence de données permettant de qualifier la mutation d'un gène utilisé comme critère d'inclusion dans l'étude PROfound.

De ce fait, aucune analyse ou conclusion n'a pu être faite sur ce type d'essai.

6. Limites et conclusion

Les méthodologies d'essais cliniques alternatives à l'essai clinique randomisé classique peuvent permettre d'accélérer les essais cliniques et de démontrer le bénéfice/risque.

Cependant, à ce jour, peu d'exemples soumis à la commission de la transparence ont présenté un de ces types de design comme la source principale de la démonstration du bénéfice-risque. Par exemple, les résultats issus de protocoles maîtres ont été versés au dossier en complément d'études spécifiques. De même, les bras externes semblent aujourd'hui apporter une réponse temporaire ou complémentaire à un essai clinique plus classique.

Les tendances devraient s'adapter à la clarification des attentes des décideurs et donc à la qualité des études qui vont leur être soumises.

Les organismes retenus dans le cadre de ce projet ont des rôles et missions distincts. La FDA et l'EMA sont des autorités régulatrices qui sont tenues d'évaluer la balance bénéfice-risque des produits en vue de leur commercialisation sur leur territoire, tandis que la HAS est une autorité évaluatrice qui doit également quantifier l'efficacité relative du produit et sa place dans la stratégie thérapeutique.

De ce fait, il est nécessaire pour la HAS de pouvoir comparer par rapport au standard de traitement, tout en minimisant le risque de prendre une décision à tort.

Il en résulte un décalage entre l'évaluation que peut en faire l'EMA et la FDA par rapport à l'évaluation de la HAS.

En conclusion ce travail est la synthèse des cas étudiés dans le cadre de ce projet, et ne se veut en aucun cas être quantitatif. L'absence de transcription des commissions de la transparence pour certains produits a posé des difficultés pour comprendre l'opinion de la CT sur le design. Également, nous n'avons pu avoir accès au « scientific advice » de la FDA et de l'EMA. À plusieurs reprises, nous avons trouvé des éléments signalant que le design de l'essai avait été discuté dans le « scientific advice ».

7. Références

1. Haute Autorité de Santé. Haute Autorité de Santé. 2021 [cité 12 déc 2023]. Méthodologie pour le développement clinique des dispositifs médicaux. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_1696842/fr/methodologie-pour-le-developpement-clinique-des-dispositifs-medicaux
2. Vanier A, Fernandez J, Kelley S, Alter L, Semenzato P, Alberti C, et al. Rapid access to innovative medicinal products while ensuring relevant health technology assessment. Position of the French National Authority for Health. *BMJ Evid Based Med*. 14 févr 2023;bmjebm-2022-112091.
3. SFPT. De la nécessité de la méthodologie dans l'évaluation des médicaments - livre blanc [Internet]. [cité 11 juill 2023]. Disponible sur: <https://sfpt-fr.org/livreblancmethodo/index.htm>
4. COMMITTEE FOR MEDICINAL PRODUCTS FOR HUMAN USE. Reflection Paper on Methodological Issues in Confirmatory Clinical Trials Planned with an Adaptive Design. 2007;
5. Pallmann P, Bedding AW, Choodari-Oskooei B, Dimairo M, Flight L, Hampson LV, et al. Adaptive designs in clinical trials: why use them, and how to run and report them. *BMC Medicine*. 28 févr 2018;16(1):29.
6. FDA. Adaptive Design Clinical Trials for Drugs and Biologics Guidance for Industry [Internet]. FDA; 2020 [cité 12 déc 2023]. Disponible sur: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/adaptive-design-clinical-trials-drugs-and-biologics-guidance-industry>
7. Bennett S, Corriol-Rohou S, Eerdeken M, Fletcher C, Best N. Innovation in Clinical Trial Design: A review of The Clinical Trial Design Landscape. A white paper by the EFPIA Clinical Trial Design Taskforce. 2020;
8. FDA. Master Protocols: Efficient Clinical Trial Design Strategies to Expedite Development of Oncology Drugs and Biologics Guidance for Industry [Internet]. FDA; 2022 [cité 12 déc 2023]. Disponible sur: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/master-protocols-efficient-clinical-trial-design-strategies-expedite-development-oncology-drugs-and>
9. Roustit M, Demarcq O, Laporte S, Barthélémy P, Chassany O, Cucherat M, et al. Les essais plateformes. *Therapie*. 2023;78(1):19-28.
10. Park JJH, Siden E, Zoratti MJ, Dron L, Harari O, Singer J, et al. Systematic review of basket trials, umbrella trials, and platform trials: a landscape analysis of master protocols. *Trials*. 18 sept 2019;20(1):572.
11. Lengliné E, Peron J, Vanier A, Gueyffier F, Kouzan S, Dufour P, et al. Basket clinical trial design for targeted therapies for cancer: a French National Authority for Health statement for health technology assessment. *The Lancet Oncology*. 1 oct 2021;22(10):e430-4.
12. Cucherat M, Laporte S, Delaitre O, Behier JM, d'Andon A, Binlich F, et al. Des études mono-bras aux études de comparaison externe. Considérations méthodologiques et recommandations. *Therapies*. 1 janv 2020;75(1):13-9.
13. EMA, CHMP. Reflection paper on establishing efficacy based on single-arm trials submitted as pivotal evidence in a marketing authorisation (Draft) [Internet]. 2023. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/reflection-paper-establishing-efficacy-based-single-arm-trials-submitted-pivotal-evidence-marketing-authorisation_en.pdf
14. Goring S, Taylor A, Müller K, Li TJJ, Korol EE, Levy AR, et al. Characteristics of non-randomised studies using comparisons with external controls submitted for regulatory approval in the USA and Europe: a systematic review. *BMJ Open*. 27 févr 2019;9(2):e024895.

15. Jahanshahi M, Gregg K, Davis G, Ndu A, Miller V, Vockley J, et al. The Use of External Controls in FDA Regulatory Decision Making. *Ther Innov Regul Sci*. 2021;55(5):1019-35.
16. Rahman R, Polley MYC, Alder L, Brastianos PK, Anders CK, Tawbi HA, et al. Current drug development and trial designs in neuro-oncology: report from the first American Society of Clinical Oncology and Society for Neuro-Oncology Clinical Trials Conference. *Lancet Oncol*. avr 2023;24(4):e161-71.
17. Sips FLP, Pappalardo F, Russo G, Bursi R. In silico clinical trials for relapsing-remitting multiple sclerosis with MS TreatSim. *BMC Med Inform Decis Mak*. 15 nov 2022;22(Suppl 6):294.
18. Lee JJ, Yin G. Principles and Reporting of Bayesian Trials. *Journal of Thoracic Oncology*. 1 janv 2021;16(1):30-6.
19. Ford I, Norrie J. Pragmatic Trials. *N Engl J Med*. 4 août 2016;375(5):454-63.
20. Loudon K, Treweek S, Sullivan F, Donnan P, Thorpe KE, Zwarenstein M. The PRECIS-2 tool: designing trials that are fit for purpose. *BMJ*. 8 mai 2015;350:h2147.
21. Schwartz D, Lellouch J. Explanatory and pragmatic attitudes in therapeutical trials. *J Chronic Dis*. août 1967;20(8):637-48.
22. FDA. Considerations for the Design and Conduct of Externally Controlled Trials for Drug and Biological Products (Draft guidance). févr 2023; Disponible sur: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/considerations-design-and-conduct-externally-controlled-trials-drug-and-biological-products>

8. Abréviations

AIS	Agence de l'innovation en santé
AMM	Autorisation de mise sur le marché
ASMR	Amélioration du service médical rendu
ATU	Autorisation temporaire d'utilisation
CBNPC	cancer bronchique non à petites cellules
CEC	carcinome épidermoïde cutané
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CID	Complex Innovative Trial Design
COVID	maladie à coronavirus
CPNPC	cancer du poumon non à petites cellules
CRL	Complete response letter
CT	Commission de la Transparence
DCI	Dénomination Commune Internationale
DLBCL	lymphome diffus à grandes cellules B
DMT	dose maximale tolérée
DOT	duration of treatment
EBV	virus d'Epstein-Barr
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EDSS	Expanded Disability Status Scale
EFPIA	European federation of pharmaceutical industries and associations
EGFR	facteur de croissance épidermique
EMA	European Medicine Agency
EMAS	épilepsie avec crises myocloniques et atoniques
EPAR	European public assessment report
ESS	effective sample size
EU	Union Européenne
FAS	full analysis set
FDA	Food and Drug Administration
GCSH	transplantation de cellules souches hématopoïétiques
HAS	Haute Autorité de santé
HCT	Historical Clinical Trials
IPD	Individual Patients Data
IPTW	pondération par la probabilité inverse de traitement
IPW	Inverse probability weighting
LAL	leucémie aiguë lymphoblastique
LDGCB	lymphome diffus à grandes cellules B
LDH	Lactate Dehydrogenase
LPT	Post-transplant lymphoproliferative
MAIC	Matching Adjusted Indirect Comparison
MAMS	Multi-arms multi-stages
MAP	approche prédictive méta-analytique
MEDS	Medidata Enterprise Data Store
MSA	mastocytose systémique avancée
MSI	instabilité des microsatellites
MTD	meilleure thérapie disponible

NMOSD	Trouble du spectre de la neuromyéélite optique
NOHL	neuropathie optique héréditaire de Leber
NTRK	neurotrophic tyrosine receptor kinase
ORR	overall response rate
PASI	Psoriasis Area Severity Index
PNCR	Pediatric Neuromuscular Clinical Research
RCT	Randomized controlled trial
RDP	Rétinopathie du prématuré
RWD	Real-World Data
SBLA	licence biologique supplémentaire
SEP	sclérose en plaques
SG	survie globale
SMA	amyotrophie spinale
SMR	Service médical rendu
SNC	système nerveux central
SOC	Standard of Care
SSP	survie sans progression
STC	simulated treatment comparison
US	United States of America
VRS	virus respiratoire syncytial
SFPT	Société Française de pharmacologie et thérapeutique