



# Traitements agnostiques

## Quelle évaluation HTA ?

**Dr Etienne Lengliné**

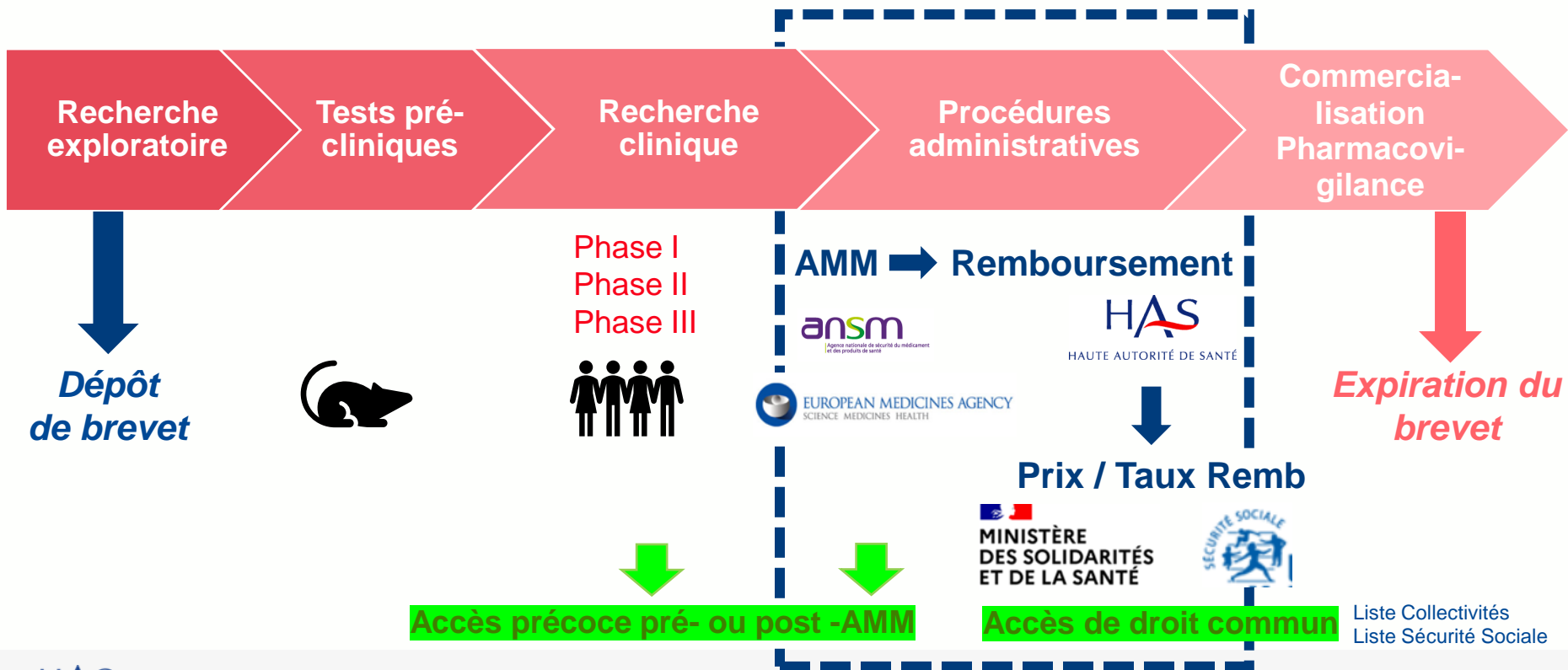
Vice-président de la Commission de la transparence



Aucun lien ou conflit d'intérêt



# Cycle de vie du médicament



# Evaluation de l'AMM / de l'accès au remboursement

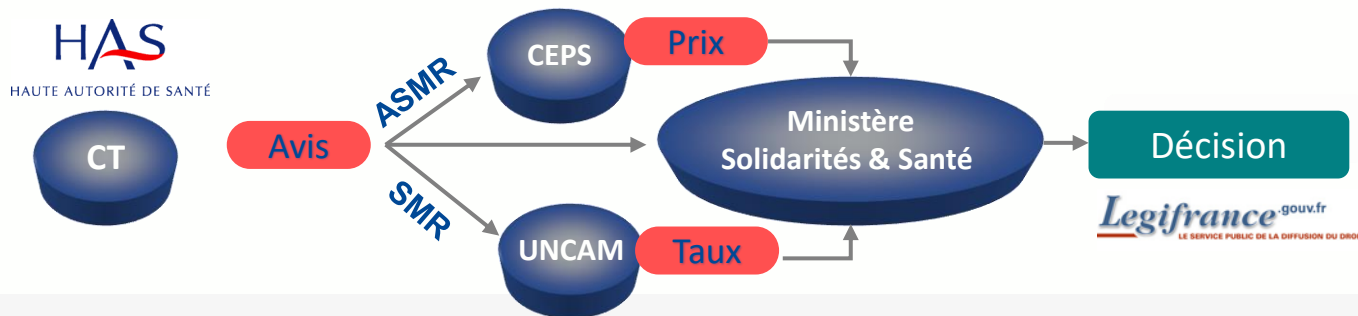
## 1 - Autorisation de Mise sur le Marché

Critères = Qualité Sécurité (B/R) Efficacité



## 2 - Accès au remboursement

Critères = Service Médical Rendu (SMR) & Progrès thérapeutique (ASMR)



# Rôles respectifs des agences enregistrement vs. Agences d'évaluation des technologies de Santé

	Enregistrement	HTA	Patient
Question	Bénéfice > Risque ? Mise sur le marché possible ?	Utile ? Approprié en comparaison de l'existant , Efficient ?	Efficace pour moi ? Mieux que les autres traitements ?
type de preuve	Qualité , PK/PD, Toxicologie, B/R	Comparaison , Utilité, transposabilité, impact	Bénéfice , Sécurité
Methodologie	RCT vs. SOC ou Placebo voire Phase II	RCT vs. SOC Comparaisons indirectes robuste.	Information claire sur les résultats et biais
Critères de jugements	Objectifs , Intermédiaires (bio/radio OK )	Cliniquement pertinents ( QoL, survie )	Pertinent pour moi
Validité	Interne	Externe	Interne + Externe

# Evaluation médico-scientifique par la CT

- « Efficacy » vs. « Effectiveness » vs. « **Value** »
- Le SMR apprécie si l'indication du médicament présente suffisamment **d'intérêt clinique** pour être pris en charge par la solidarité nationale
- Prend en compte **5 dimensions** définies réglementairement :
  - la **gravité de l'affection** à laquelle il est destiné,
  - le **caractère préventif, curatif ou symptomatique** du traitement médicamenteux
  - **l'efficacité et les effets indésirables** du médicament au regard des alternatives,
  - sa **place dans la stratégie thérapeutique**,
  - et **son intérêt pour la santé publique (ISP)**.

# L'Amélioration du Service Médical Rendu - ASMR

- L'ASMR apprécie si le médicament apporte un **progrès par rapport aux alternatives existantes** dans l'indication considérée

- Il est alors **quantifié** :

ASMR I (majeure), II (importante), III (modérée), IV (mineure), V (absence)

- L'ASMR prend en compte :

- ✓ La **qualité** de la démonstration,
- ✓ La **quantité d'effet** en termes d'efficacité clinique, qualité de vie et tolérance,
- ✓ La **pertinence clinique** de cet effet,
- ✓ Le **besoin thérapeutique** et sa couverture.



# Problématiques posées et enjeux

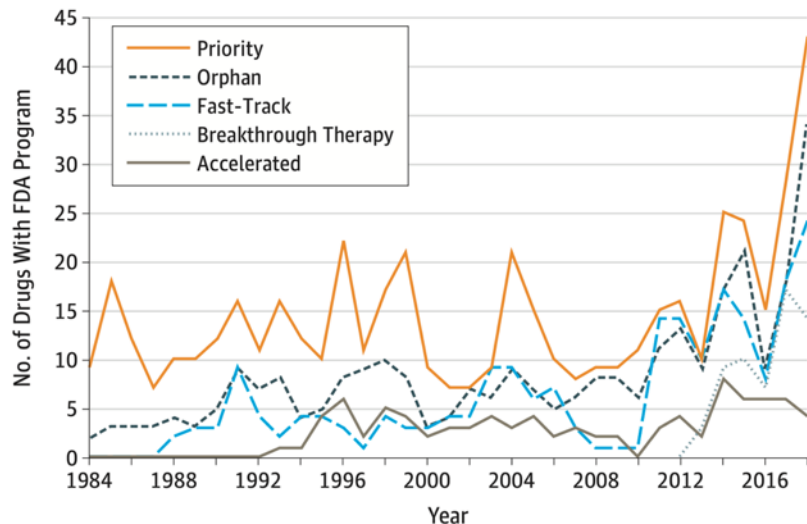




# Développement accéléré

Demande industrielle et sociétale.

**B** Drugs benefiting from expedited FDA programs by program type



- Pour des besoins non couverts.
- Données préliminaires requises
- Plusieurs programmes FDA / EMEA
- Rencontres Industrie/Agences

données post approbation requises

# Robustesse des niveaux de preuve

AMM sans étude comparative

Pertinence clinique

- des critères de jugements intermédiaires
- quantité d'effet

## ARTICLE

Epidemiology

A systematic review of meta-analyses assessing the validity of tumour response endpoints as surrogates for progression-free or overall survival in cancer

Katy Cooper , Paul Tappenden , Anna Cantrell  and Kate Ennis 



ELSEVIER

Journal of Clinical Epidemiology xxx (xxxx) xxx

Journal of  
Clinical  
Epidemiology

## EDITORIAL

Single-arm clinical trials that supported FDA accelerated approvals have modest effect sizes and at high risk of bias

# Niveaux de preuve moindres en Oncologie

Approbation FDA 2020

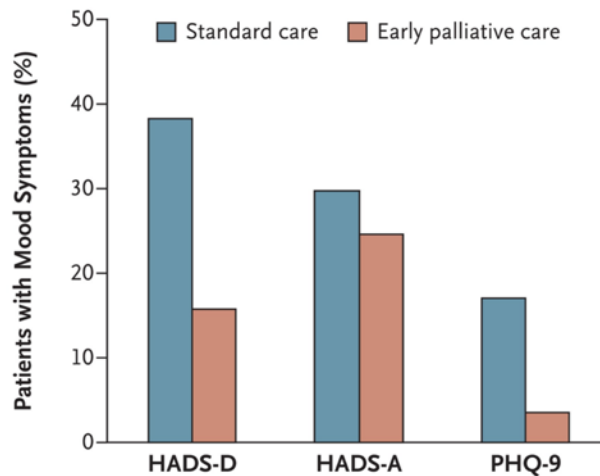
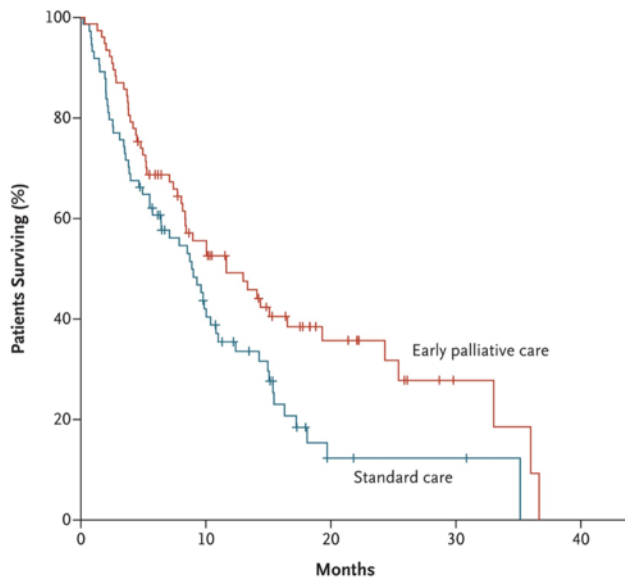
	Hors Oncologie	Oncologie
<b>Nb médicaments</b>	32	17
<b>Nb Essai / médicament</b>	2 (1-4)	1 (1-2)
<b>Randomisation</b>	89%	33%
<b>Double insu</b>	77%	11%
<b>Critère de jugement intermédiaire</b>	30%	94%

# Enjeux

Au plan de l'information des patients

Au plan de la décision médicale, incertitudes sur la toxicité / place

- Bénéfice de soins de support/palliatifs précoces



- Weeks et al. JAMA 1998
- Weeks et al. NEJM 2012
- Vaz-luis et al. Cancer 2017
- Fried et al. NEJM 2002
- Aisato BMC pall care 2011

## Au plan de la soutenabilité du système de solidarité

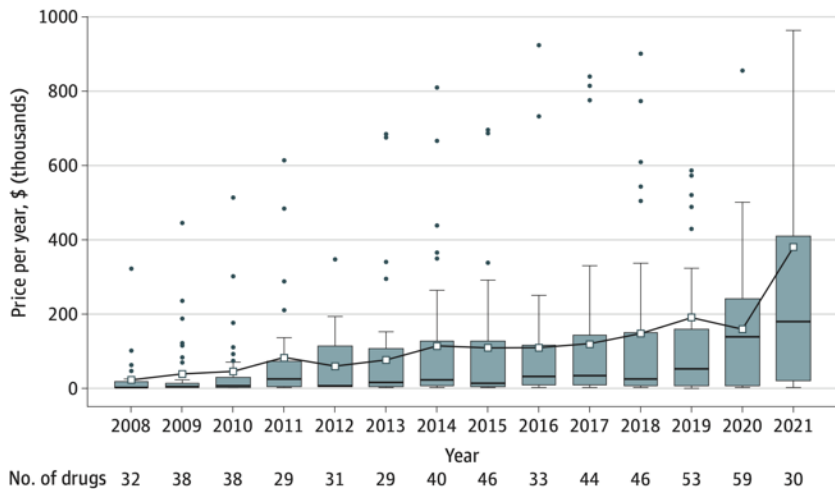
June 7, 2022

### Trends in Prescription Drug Launch Prices, 2008-2021

Benjamin N. Rome, MD, MPH<sup>1</sup>; Alexander C. Egilman, BA<sup>1</sup>; Aaron S. Kesselheim, MD, JD, MPH<sup>1</sup>

> Author Affiliations | Article Information

JAMA. 2022;327(21):2145-2147. doi:10.1001/jama.2022.5542



### Prices and clinical benefit of cancer drugs in the USA and Europe: a cost-benefit analysis

Kerstin N Vokinger\*, Thomas J Hwang\*, Thomas Grischott, Sophie Reichert, Ariadna Tibau, Thomas Rosemann, Aaron S Kesselheim

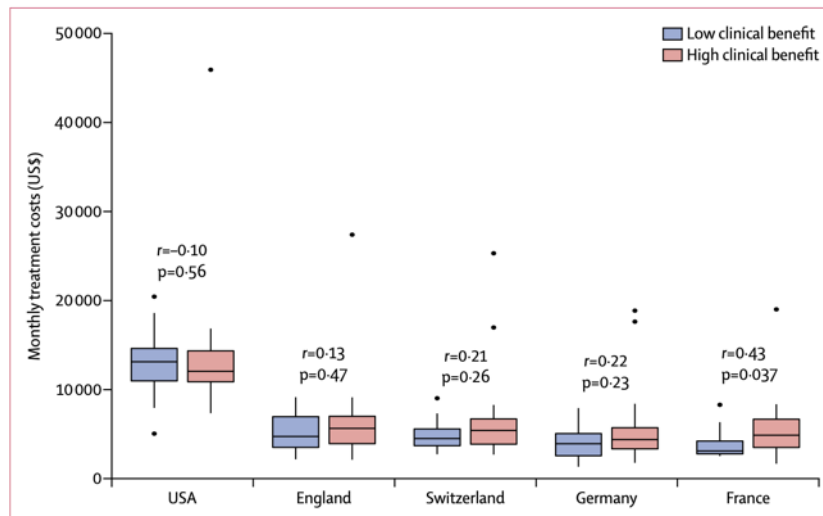


Figure 2: Monthly drug treatment costs stratified by clinical benefit using the ASCO-VF



# **Evaluer des médicaments « agnostiques » Design d'essai clinique « basket »**



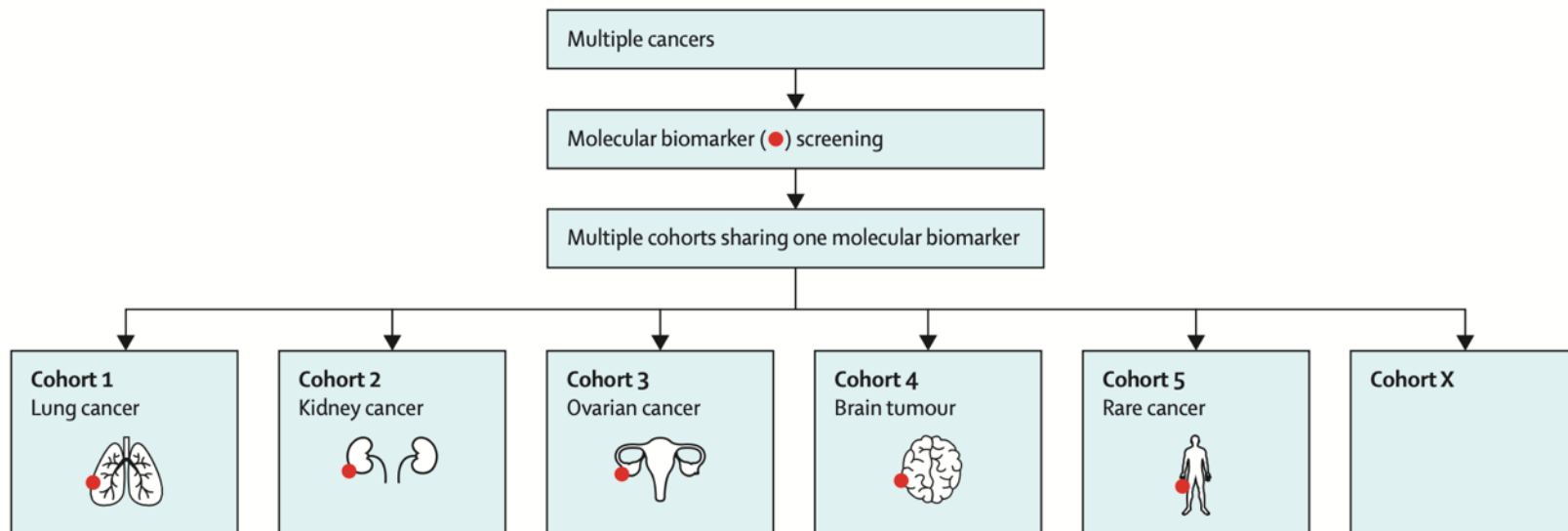
# Guide d'évaluation, Prérequis

## Hypothèses de départ

1. *La réponse thérapeutique est prédit par l'altération génétique plus que par l'histologie / localisation*
2. *L'effet du traitement est homogène*

## Essai basket exploratoire vs. Confirmatoire (ou adaptatif)

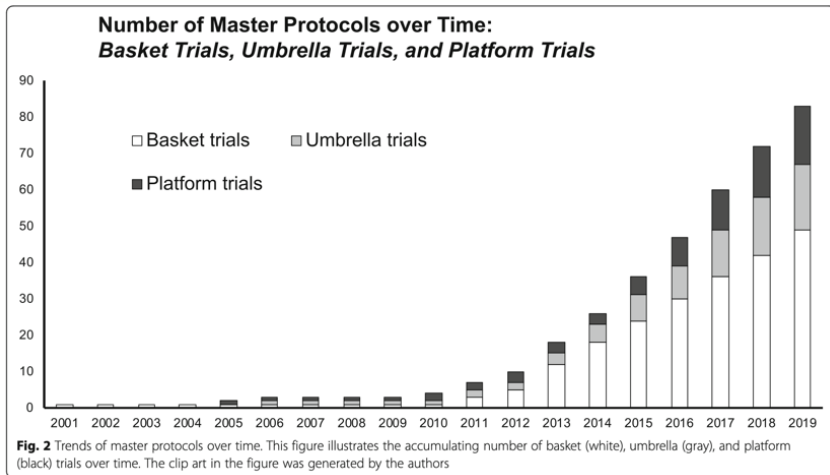
A



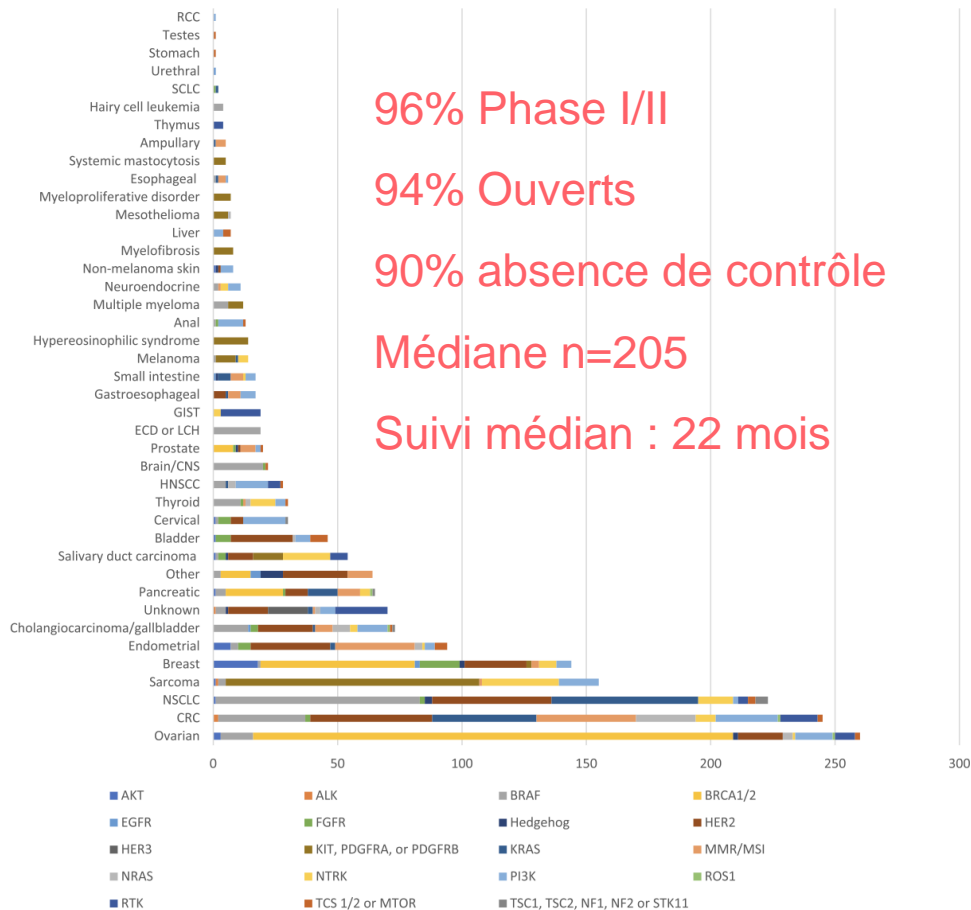
# Avantages

Augmenter la puissance en cas de mutation rare / cancer rare

Rapidité du développement clinique



Total number of participants, by tumor type and mutation





# Cibles et médicaments possiblement « agnostiques »

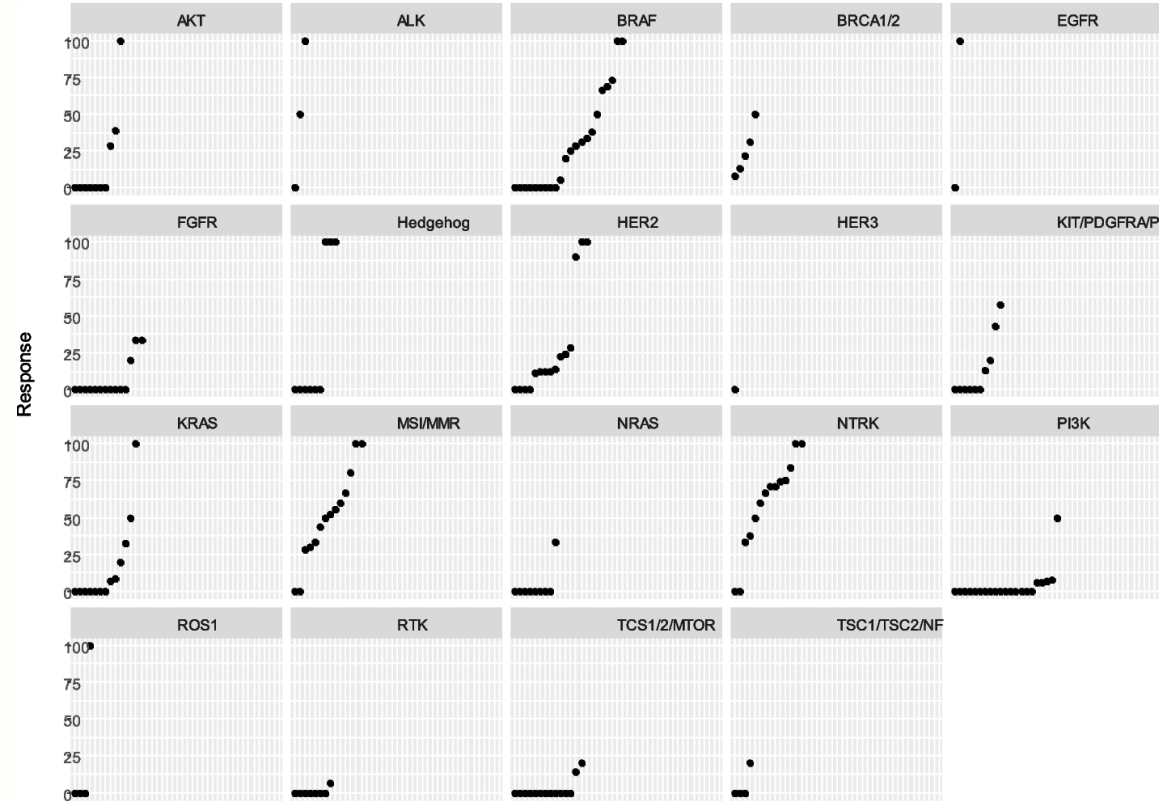
FDA Approved (2022)

Cibles	Médicaments
NTRK	Larotrectinib (VITRAKVI®), Entrectinib (ROZLYTREK®)
MSI-H / dMMR / TMB-H	Pemprolizumab (KEYTRUDA®), Dostarlimab (JEMPERLI®)
BRAF V600E	Dabrafatinib + Trametinib (MEKINSIT® + TAFINLAIR®)
RET	Selpercatinib (RETSEVMO®)

Essai basket pivot : rarement utilisé

Postulat d'homogénéité de l'effet traitement rarement retrouvé

# Prérequis : effet traitement homogène



## Analyse rétrospective

- 25 essais
- 1966 inclus

ORR médian : 23%

Range 0-69% par altération

Moitié des basket : 0-100%

# Performance du test

**Critère d'entrée** : test génétique / phénotypique

Valeur pronostique établie

- Echantillon tumoral analysé ( délai / cible )
- Sensibilité / Spécificité
- Calibration / Seuils si résultat non discret
- Reproductibilité
- Disponibilité

**EVALUATION OF AUTOMATIC CLASS III DESIGNATION FOR  
MSK-IMPACT (Integrated Mutation Profiling of Actionable Cancer Targets)**

**DECISION SUMMARY**

**FDA**

**U.S. FOOD  
& DRUG  
ADMINISTRATION**

## Evaluation du B/R relatif : Logique de comparaison

1. Contrôle du risque lié à la multiplicité des tests, False Discovery rate.
2. Randomisation avec Stratification sur la cohorte (limiter les facteurs d'hétérogénéité) **ou Cohorte(s) de comparaison externe définie « a priori »** (limiter les biais de confusion)
3. Critère de jugement pertinent ( y compris toxicité )
4. Taille des cohortes selon la quantité d'effet attendue

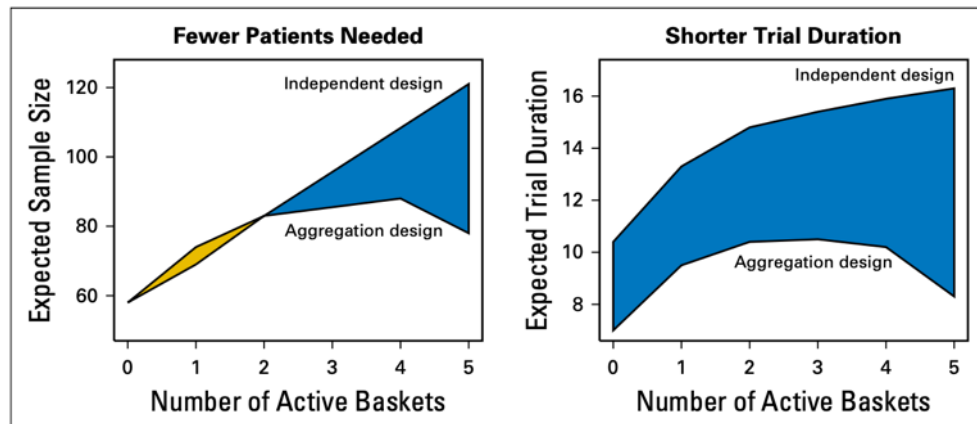


# Analyse

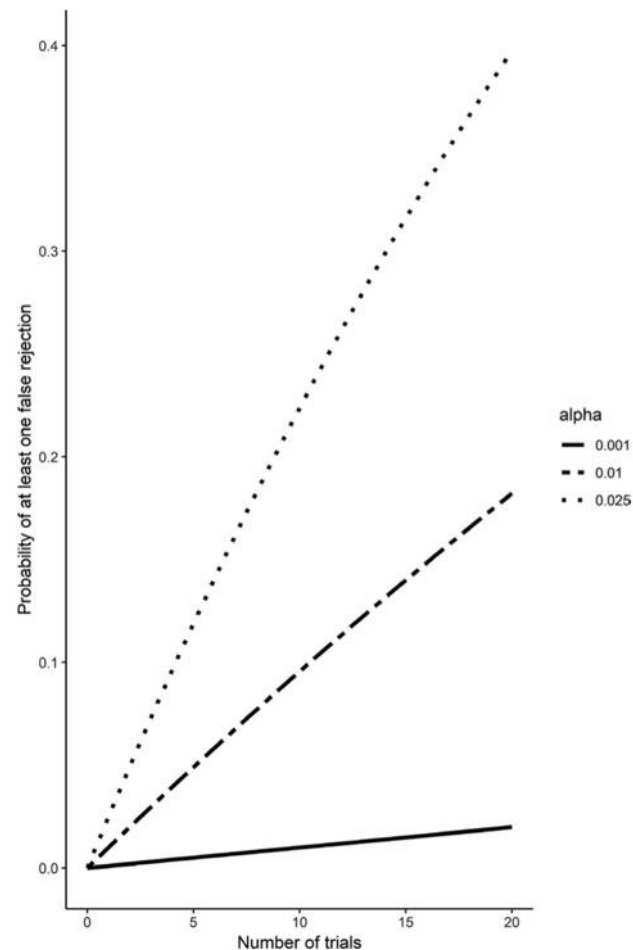
Gestion de la multiplicité des tests

Population globale

Sous groupes pré-spécifiés selon la stratification



ises in sample size and trial duration (months) for two designs. The blue highlighted area shows gains when using an ag  
s losses when using independent parallel phase II studies.



**Figure 4** Probability of falsely rejecting the null hypothesis in at least one trial within a series of separate trials, depending on the number of trials and the type I error rate  $\alpha$  attributed to each trial.

# Exemples

Date éval	medicament	etude	Cible	inclusion	nb de basket	n inclus	range taille basket	CJP	Comparaison	AMM	Résultat
juil-20	<b>VITRAKVI</b>	NAVIGATE	NTRK	1L et sup	8	116	2 à 23	ORR	non	agnostique	Favorable
juil-21	<b>ROZLYTREK</b>	TARTRK-2	NTRK, ROS, ALK	1L et sup	5	332	1 à 16	ORR	non	agnostique	Défavorable
juin-21	<b>RETSEVMO</b>	LIBRETTO-1	RET	1L et sup	6 ( 2 )	850 (prévu)	?	ORR	non	Limité	Favorable

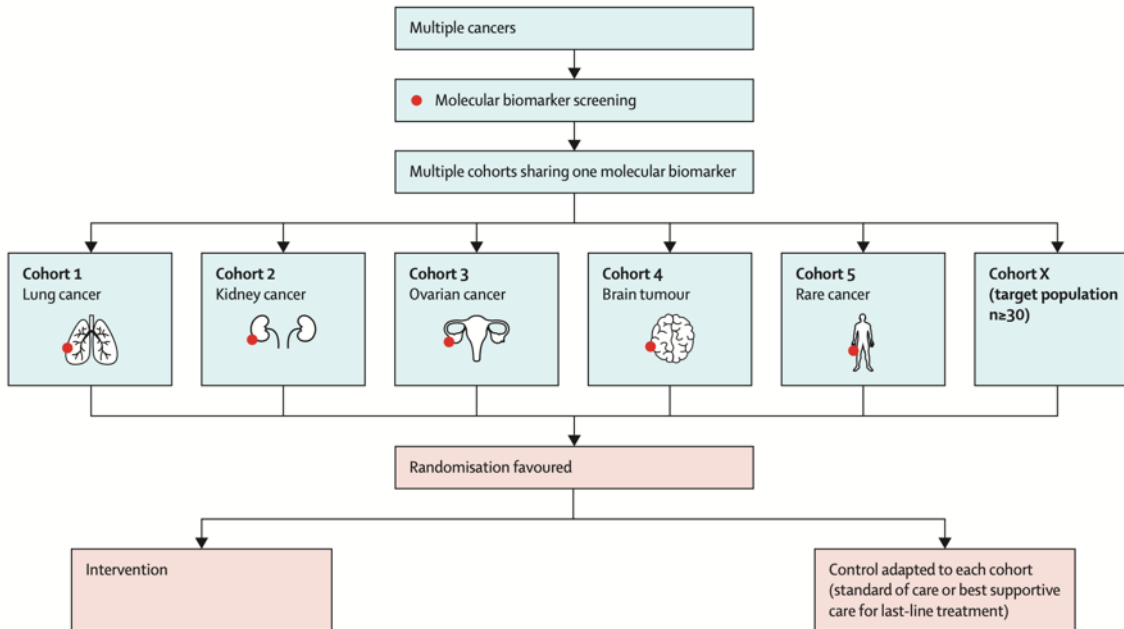
- Enregistrement « agnostique » uniquement NTRK
- ( les autres : limitées à des sous types histologiques )
- Essais cliniques de phase précoces sans comparaison
- Décisions HTA hétérogènes selon les modèles

# Basket clinical trial design for targeted therapies for cancer: a French National Authority for Health statement for health technology assessment



Etienne Lengliné, Julien Peron, Antoine Vanier, François Gueyffier, Serge Kouzan, Patrick Dufour, Bernard Guillot, Hugues Blondon, Michel Clanet, Pierre Cochat, Françoise Degos, Sylvie Chevret, Mathilde Grande, Jade Putzolu, on behalf of the Transparency Committee of the French National Authority for Health

B



## Trial methods

### Genuine comparative strategy

- Randomised, controlled trial
- Indirect comparison acceptable only if
  - A direct comparison is not feasible, and
  - An external control group is prespecified
- Stratification per cohorts (according to tumour location)
- Minimum number (>30) of patients in each cohort

*Appropriate comparators (standard of care or best supportive care for last-line treatment)*

*Clinically relevant endpoints (eg, overall survival, quality of life, and duration of response)*

### Appropriate statistical methods

- Intention-to-treat analysis
- Heterogeneity of results evaluation

### Genetic test or target

- Documentation on the prognostic value of the genetic alteration in each type of included tumour
- Joint evaluation of the availability, reliability, and performance of the companion diagnostic test

# Position de la FDA

## GUIDANCE DOCUMENT

# Tissue Agnostic Drug Development in Oncology

*Draft Guidance for Industry*

OCTOBER 2022

[Download the Draft Guidance Document](#)

[Read the Federal Register Notice](#)

Draft

Level 1 Guidance

Not for implementation. Contains non-binding recommendations.

## Biologie

- *Rationnel préclinique solide*
- *Histoire naturelle connue*
- *Performance du test*

## Population

- *Développement possible dans une indication ?*
- *Besoin médical non couvert*

## Pharmacologie

- *Relation Dose-Exposition dans chaque sous-groupe*

## Efficacité

- *Homogène selon les cohortes*

## Méthodologie

- *Randomisation vs. Single-arm*
- *Traitement standard ?*
- *Quantité d'effet*





# Conclusions



# Basket participants vs. Incidence rate

