



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 5 février 2020

seul l'avis de la CT fait foi - Occultations sous la responsabilité du laboratoire

AVERTISSEMENT

En application des articles L. 1451-1-1 et R. 1451-6 du Code de la santé publique, la HAS réalise un enregistrement des séances de la commission de la transparence (CT), de la Commission d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé (CNEDIMTS) et de la Commission évaluation économique et santé publique (CEESP). Pour en faciliter la communication et la compréhension, la HAS a fait le choix de recourir à une transcription des débats par l'intermédiaire d'une société prestataire

Cette prestation associe une saisie directe des débats par sténotypie et une transcription assistée par ordinateur ainsi qu'une relecture médicale. L'objet de cette transcription est de permettre de tracer le déroulé des débats dans un souci de transparence et non de fournir une information scientifique validée. En effet, malgré le professionnalisme de cette prestation, il peut persister dans le texte final des incongruités ou des inexactitudes liées à l'usage d'un vocabulaire hautement spécialisé ou à la nature même des échanges verbaux. La HAS n'effectue aucune validation de ces documents.

La HAS rappelle que les seuls documents validés et opposables sont le procès-verbal de la séance et l'avis définitif de la Commission qui sont mis en ligne sur le site de la HAS.

Pour la publication des transcriptions, et dans un but de protection du secret industriel et commercial, certains mots peuvent avoir été occultés. Les occultations éventuelles sont de la responsabilité de l'entreprise exploitant le produit évalué.

Toute reprise d'un ou plusieurs extraits d'une transcription doit être accompagnée d'une mention en précisant la source et respecter la législation sur la publicité.

Les membres des commissions s'expriment à titre personnel dans le cadre de leur mission d'expertise. Les agents de la HAS (chefs de service, adjoints, chefs de projet) représentent l'institution et s'expriment en son nom.

La HAS rappelle que la connaissance des propos tenus en séance par les membres des commissions et les agents de la HAS ne peut en aucun cas justifier des contacts directs de quelque nature que ce soit avec ces personnes, lesquelles sont tenues à une obligation de confidentialité conformément à l'article R. 161-85 du Code de la sécurité sociale.

1. IMNOVID – Réévaluation SMR et ASMR

M^{me} GATTULLI, pour la HAS.- Nous rappelons M. Dufour également. M. Daubert ne peut pas participer aux débats et au vote.

(L'experte entre en séance.)

M. LE PRÉSIDENT.- Nous vous accueillons à nouveau sur le même médicament, c'est la complexité de la prise en charge de la maladie. Nous vous écoutons à nouveau, pour votre avis sur cette comparaison.

[REDACTED], pour la HAS.- Une petite introduction sur le contexte. C'est une réévaluation de son indication initiale, en association avec la dexaméthasone, dans le traitement du myélome multiple en rechute et réfractaire chez les patients adultes ayant déjà reçu au moins deux traitements antérieurs comportant le lénalidomide et le bortézomib et dont la maladie a progressé pendant le dernier traitement.

Cette évaluation est faite à la demande de la Commission au regard de la mise à disposition depuis l'examen initial, en 2014, de nouveaux traitements qui ont modifié la stratégie de prise en charge du myélome multiple.

En janvier 2014, la Commission avait octroyé un SMR important et une ASMR III en termes d'efficacité dans la prise en charge.

Pour cette réévaluation, vous avez les résultats de l'étude MIROIR (une analyse intermédiaire), qui était une étude observationnelle requise par le CEPS. Vous disposez également de données issues de publications de la littérature.

Je laisse le Docteur Lamarque présenter succinctement les résultats de l'étude MIROIR.

M^{me} le Dr LAMARQUE. Au coup, l'indication en 2014 avait été posée avant l'étude MIROIR sur plusieurs études. Il y avait une étude de phase III multicentrique qui testait pomalidomide + dexaméthasone versus dexaméthasone haute dose chez les patients de plus de deux lignes de traitement antérieur et traités par lénalidomide et bortézomib. Avec un suivi médian de 3,2 mois, la PFS médiane était de 15,7 semaines dans le bras Pom/dex versus 8 semaines dans le bras contrôle avec une survie globale médiane de 56 semaines dans le bras Pom/dex et 35 semaines dans le bras contrôle.

Cette étude a été confirmée par une deuxième étude non comparative ouverte MM-01, retrouvant une PFS médiane de 4,6 mois pour le groupe Pom/dex.

Ces données sont extrapolables dans la population des patients insuffisants rénaux. Cela avait été montré dans une étude de phase II qui avait inclus des patients avec des DFG inférieurs à 45 jusqu'aux patients en hémodialyse. Là aussi, la survie médiane sans progression était de 5,2 mois, donc des résultats comparables dans les différents groupes.

Ces données avaient été également confirmées chez les patients avec des critères cytogénétiques défavorables et des PFS médianes de 7,3 mois chez les patients avec une délétion 17p et de 2,8 mois chez les patients avec une translocation t(4 ;14).

L'étude observationnelle miroir est une étude nationale française multicentrique non interventionnelle et non comparative avec un suivi longitudinal rétrospectif à partir des dossiers médicaux des patients atteints d'un myélome multiple en rechute et réfractaire traités par pomalidomide entre le 1^{er} octobre 2014 et le 30 septembre 2019 sur 145 centres français.

Le critère de jugement principal est la survie sans progression à six mois. Ils ont inclus 2099 patients dans les 145 centres. Dans cette population, 88 % des patients respectaient les conditions d'AMM, c'est-à-dire en troisième ligne après un traitement par bortézomib et lénalidomide.

La population de l'étude avait un nombre médian de traitements antérieurs de trois, 24 % des patients étaient porteurs d'une cytogénétique défavorable, ce qui correspond aux données de la littérature.

Les principales raisons d'arrêt du pomalidomide étaient la progression dans 51 % des cas et les effets indésirables pour 22 % des cas. Le taux de survie sans progression à six mois était de 50 % avec une médiane de survie sans progression de six mois. Là aussi, comme attendu, quand le pomalidomide est utilisé directement après deux lignes de traitement, la survie sans progression est un peu meilleure à 6,5 mois versus 5,3 mois après la quatrième ligne. Les données sont comparables chez les sujets de plus de 75 ans ainsi que chez les patients qui présentent une insuffisance rénale avec une survie sans progression médiane de 4,8 mois chez les patients présentant une insuffisance rénale terminale ou une fonction rénale altérée. Concernant les patients avec une cytogénétique à haut risque, là aussi, ils confirment les résultats avec une médiane de survie sans progression de 4,1 mois.

La médiane de survie globale est de 23,7 mois et le taux de survie à 12 mois de 70 %.

Le gros avantage du pomalidomide, c'est que c'est un traitement ambulatoire. Ce sont des comprimés à prendre tous les jours sur les cycles de 21 jours sur 28 jours.

Sur les effets secondaires, les données de la littérature sont concordantes puisque les effets indésirables les plus fréquents sont hématologiques avec des neutropénies reportées dans plus de 50 % des cas, des anémies dans un tiers des cas et des thrombocytopénies dans 25 %. Les effets non hématologiques sont essentiellement les complications infectieuses, dans plus d'un tiers des cas. Les interruptions ou réductions de dose sont dans la littérature de l'ordre de 25 à 66 %.

Les effets secondaires sont les mêmes dans la population insuffisante rénale. Ces résultats sont confirmés dans la vraie vie par l'étude MIROIR qu'il ne documente absolument pas de toxicité inattendue. Ils ont principalement des toxicités hématologiques, de l'ordre de 25 % réparties en neutropénies, thrombopénie et anémies (de l'ordre de 24, 5 et 2 %), un peu d'asthénie et des infections (de l'ordre de 12 %).

La dose de 4,5 mg par jour était donnée à 78 % des patients dans l'étude MIROIR. Il y a eu 15 % d'arrêt de traitement pour cause d'effet indésirable et 36 % d'interruption temporaire ainsi que 20 % de réduction de posologie.

L'étude MIROIR confirme les études disponibles dans la littérature. Les données de la vraie vie sont concordantes en termes de survie sans progression et d'effets indésirables. Concernant l'indication du médicament en troisième ligne, on s'adresse à des patients unfit. C'est la seule raison pour laquelle on pourrait être amené à faire seulement une association de deux médicaments, ce qui restreint la population que nous allons cibler avec cette association pomalidomide/dexaméthasone.

M. LE PRÉSIDENT.- Merci beaucoup.

Étienne ?

M. le D^r LENGLINÉ.- Merci pour cet exposé. En gros, ce médicament avait été évalué dans des lignes avancées à un moment où il n'y avait pas de comparateur. Il avait obtenu une ASMR modérée. Aujourd'hui, il y a des comparateurs. Il est logique de le revoir, sachant que nous le revoions sans nouvelles données.

Nous pouvons dire que dans la stratégie thérapeutique, probablement, cela ne semble pas justifié de maintenir une ASMR III compte tenu des multiples traitements dont nous disposons pour traiter des myélomes en rechute.

M. LE PRÉSIDENT.- Il est clair que la situation a grandement évolué et rapidement.

M^{me} le D^r DEGOS.- Dans l'étude MIROIR, il y a plus de 2000 patients. En termes de tolérance, avez-vous la notion des atteintes hépatiques qui avaient été craintes ou observées dans les premières études, notamment l'augmentation de transaminases. Puis il y a les activations d'hépatite B. Prévenez-vous les réactivations ? Sinon, est-ce que vous en voyez ?

M^{me} le D^r LAMARQUE.- Sur les atteintes hépatiques, je ne crois pas que cela sort dans l'étude MIROIR. Il ne me semble pas. Sur les réactivations de l'hépatite B, les équipes ont deux stratégies : soit ils traitent de façon préemptive soit ils surveillent la PCR VHB des patients de façon régulière. Sur des traitements comme le pomalidomide, je ne sais pas si nous avons eu plus de réactivation chez ces patients. Nous en avons beaucoup plus avec les anticorps monoclonaux.

M. le D^r ROSENHEIM.- Je voulais dire à Étienne qu'il y a toujours un comparateur, les soins de support. Dire qu'il n'y a pas de comparateur, ce n'est pas audible.

M. le D^r LENGLINÉ.- Il y avait un comparateur, les corticoïdes : dexaméthasone et soins de support. C'était une étude de phase III.

M. le D^r ROSENHEIM.- À quelle étude ? Dans ce que j'ai vu...

M. le D^r LENGLINÉ.- L'étude MM003. L'étude MIROIR, ce sont des données de patients qui ne sont pas inclus dans des études. Le dossier reposait essentiellement sur l'étude MM003 où les patients recevaient soit pomalidomide/dexaméthasone soit dexaméthasone.

[REDACTED], pour la HAS.- Vous avez vu l'étude en 2014. Nous sommes sur une réévaluation qui porte surtout sur une étude observationnelle.

M^{me} le D^r DEGOS.- MM003 a supporté l'ASMR III ?

[REDACTED], pour la HAS.- Oui.

Sur la réactivation de l'hépatite B, il y avait eu une lettre aux professionnels de santé en 2016 sur des recommandations pour le dépistage du virus avant l'initiation du traitement. Il y a eu quelques rares cas de réactivation, dont certains avaient évolué vers une insuffisance hépatique aiguë. Des messages avaient été diffusés.

M. Le P^r GUILLOT.- Nous n'avons pas de données nouvelles dans le dossier pomalidomide, mais dans les produits évalués depuis, qui ont des SMR modérés ou importants et des ASMR V, est-ce que certains de ces produits se sont comparés à IMNOVID ?

M^{me} le D^r LAMARQUE.- Ils se positionnent sur une stratégie de troisième ligne. Du coup, il n'y a pas franchement de comparateur.

Je pense que la seule indication clinique pour laquelle nous pourrions être amenés à traiter des patients avec juste une bithérapie pomalidomide/dexaméthasone, ce seraient des patients âgés avec pas mal de comorbidités pour lesquels nous avons peur de mettre trois lignes de traitement. Sinon, nous aurons tendance à faire plus que juste pomalidomide/dexaméthasone. La PFS n'est que de quatre mois chez ces patients.

M. Le P^r GUILLOT.- Je comprends, mais sur la dernière ligne de la diapositive, qu'est-ce qui fait choisir une stratégie de traitement ? Est-ce que c'est seulement les caractéristiques des patients ? Quand nous voyons les SMR donnés, il y a manifestement des différences. Leur efficacité ne semble pas identique.

M^{me} le D^r LAMARQUE.- Daratumumab seul, je pense que très peu d'équipes l'utilisent. En termes d'efficacité, en monothérapie, il n'est pas bon. D'ailleurs, je crois qu'il avait été réévalué. L'ensemble des équipes est d'accord pour l'associer à une autre molécule, surtout que son profil de tolérance est bon, donc on peut l'associer sans trop de difficultés.

Le VELCADE seul, en troisième ligne, généralement, les patients auront déjà reçu du VELCADE en première ou deuxième ligne. On peut le remettre en troisième ligne, mais globalement, les patients ont déjà reçu du VELCADE au cours de leur histoire.

Le panobinostat, je ne l'ai jamais utilisé. Je ne sais pas.

[REDACTED], pour la HAS.- Quand DARZALEX en monothérapie a été vu, après la première évaluation IMNOVID, nous n'avions pas de données comparatives entre les deux et il n'y en a pas eu depuis.

M^{me} le D^r LAMARQUE.- Ils ne les comparent pas, mais maintenant, ils les associent dans les études.

M. le D^r LENGLINÉ.- Tous les médicaments évalués dans des lignes avancées sont maintenant utilisés avant. Cela n'a plus cours.

M. LE PRÉSIDENT.- Y a-t-il d'autres questions ?

(Réponse négative)

Le médicament, par rapport à l'évaluation initiale, a perdu de son importance. L'ASMR mérite d'être dégradée. Quant au SMR, je ne sais pas si cela vaut la peine de le dégrader. Je porte cela à votre jugement. Que demande le laboratoire ?

[REDACTED], pour la HAS.- Le maintien de la note précédente : SMR important / ASMR III.

(L'expert quitte la séance.)

Il y a aussi une actualisation de la population cible. Cela ne change pas énormément. Il y a une petite mise à jour.

M. LE PRÉSIDENT.- Est-ce que quelqu'un veut s'exprimer à nouveau ?

M. le D^r LENGLINÉ.- En effet, ce n'est pas du tout logique de maintenir une ASMR III. Soit on dit qu'il n'y a plus de place dans la stratégie thérapeutique, vu que l'on vient de l'évaluer en première rechute et, dans ce cas, cela devient un SMR insuffisant ; soit nous considérons qu'il y a peut-être des gens qui ne l'auront pas eu en première rechute et que cela fait partie de la stratégie. Dans ce cas, c'est ASMR V.

M. LE PRÉSIDENT.- L'ASMR V paraît incontournable. Quant au SMR, nous avons vu que la situation avait évolué. Vous aviez l'air de dire qu'il a sa place compte tenu de ce que tu viens de dire. Le SMR important est peut-être trop important... Je ne sais pas. Je m'en remets à vous. Le traitement du myélome est une situation compliquée.

M. Le P^r GUILLOT.- C'est sûr que le III n'a pas de raison d'être, mais si nous écoutons M^{me} Lamarque, pour le panobinostat, nous avons mis modéré et V. A priori, nous jugions déjà à l'époque que c'était plutôt moins bien. Daratumumab seul ne se fait plus. Et VELCADE seul a important et V.

On a l'impression que la ligne la plus cohérente en bout de course, c'est celle-là. Cela ne justifierait-il pas de passer de III à IV plutôt de III que V, car V, ça signifie qu'on l'aligne sur le reste qui ne semble pas très utilisé non plus ? Je me fais un peu l'avocat du diable, mais...

M. le D^r LENGLINÉ.- Tous les médicaments ont été reçus avant les phases très avancées. Je ne sais pas ce que veulent dire ces ASMR en deuxième ligne alors qu'aujourd'hui, ces patients n'existent plus. Il n'y a pas un patient qui reçoit du VELCADE en troisième ligne de son myélome.

M. Le P^r GUILLOT.- Du coup, c'est intéressant.

M^{me} le D^r DEGOS.- Est-ce que cette ligne existe ?

M. le D^r ROSENHEIM.- C'est ma question à Étienne : si le produit n'est plus pris en charge, y a-t-il une perte de chance pour des patients atteints de cancer ?

M. le D^r LENGLINÉ.- Je ne pense pas, puisque nous aurons le droit de l'utiliser plus précocement.

M^{me} le D^r DEGOS.- Si on l'utilise plus précocement et si les patients sont en rechute, cela veut dire qu'ils ont développé un clone de résistance au médicament qu'ils ont déjà reçu. En troisième ligne, il reste la dexaméthasone et ?

M. le D^r LENGLINÉ.- Éventuellement les chimiothérapies standard... Plus on avance dans les lignes, plus il faut utiliser des médicaments qui n'ont pas été reçus ultérieurement.

M^{me} le D^r DEGOS.- S'ils les ont tous reçus avant, en troisième ligne, il n'y a plus rien.

M. le D^r LENGLINÉ.- S'ils n'ont pas reçu le pomalidomide avant, cela peut avoir un intérêt. Cela rattrape des résistances au REVLIMID. Tout ce que l'on peut retenir de tout cela, c'est qu'il y a des patients qui ont un effet du pomalidomide quand ils sont résistants REVLIMID.

M^{me} le D^r DEGOS.- Ils reçoivent REVLIMID avant ?

M. le D^r LENGLINÉ.- Oui, je pense qu'aujourd'hui, tout le monde aura du REVLIMID très précocement. Nous en parlerons peut-être cet après-midi.

M. LE PRÉSIDENT.- Le traitement doit être maintenu à disposition des prescripteurs ?

M. le D^r LENGLINÉ.- Oui, je pense.

M. LE PRÉSIDENT.- Le SMR demandé par le laboratoire est important, qui est pour ?

(Il est procédé au vote.)

SMR important : 13 voix

SMR modéré : 4 voix

Abstention : 1

L'ASMR demandé est III. Qui est pour ?

(Il est procédé au vote.)

ASMR IV : 3 voix

ASMR V : 15 voix

Merci beaucoup.