



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. REVLIMID – Extension d’indication

M^{me} le D^r DEGOS.- [REDACTED] et [REDACTED] sont responsables du dossier. L’experte est Madame Marion Malphettes de l’hôpital Saint-Louis. Nous présentons rapidement le dossier.

(L’experte entre en séance.)

M^{me} le D^r DEGOS.- Marion, un grand merci d’être venue. Mille excuses pour ce retard indépendant de notre volonté. [REDACTED] et [REDACTED], vous avez la parole.

[REDACTED], pour la HAS.- Vous examinez REVLIMID, lénalidomide, sur la liste des spécialités agréées à l’usage des collectivités dans son extension en monothérapie pour le traitement d’entretien du myélome multiple non préalablement traité chez les patients ayant reçu une autogreffe de cellules souches.

REVLIMID a obtenu une AMM dans cette indication en février 2017. Pour rappel, c’est le seul à avoir une indication en traitement d’entretien du myélome multiple.

Cette nouvelle indication a déjà été examinée par la Commission en 2017 et a donné lieu à un projet d’avis qui a été adopté en janvier 2018 dans lequel vous avez octroyé un SMR modéré et une ASMR de niveau V par rapport à l’abstention thérapeutique.

Avant l’adoption de l’avis, le laboratoire Celgene avait retiré la demande. Aujourd’hui, il revendique un SMR important et une ASMR I dans la prise en charge. Il ne revendique pas d’ISP.

Les données reposent essentiellement sur les résultats de deux études de phase III, une américaine CALGB et une française IFM2005, randomisées en double aveugle comparative versus placebo dont l’objectif principal était de démontrer la supériorité du lénalidomide en termes de survie sans progression.

Ces résultats ont déjà été évalués lors du précédent examen par la Commission en 2017.

Je vais vous présenter brièvement les résultats de ces deux études de phase III, qui ont inclus, pour l’étude américaine, 568 patients et, pour l’étude française, 614 patients. Elles ont permis de démontrer un gain en survie sans progression dans le groupe lénalidomide en traitement d’entretien après autogreffe versus placebo. Le gain de survie sans progression a été de 15 mois dans l’étude américaine et 18,2 mois dans l’étude française. Les différences étaient significatives.

Dans ces deux études, la survie globale était un critère de jugement secondaire exploratoire, n’ayant pas fait l’objet d’un contrôle du risque alpha. Dans l’étude américaine, lors de l’analyse principale, aucune différence en termes de survie globale n’a pu être suggérée, les médianes de survie globale n’étant pas atteintes. À titre descriptif, lors d’une analyse de suivi, réalisée après suivi médian de six ans, la médiane de survie globale était de 79 mois dans le groupe placebo et non atteinte dans le groupe lénalidomide, avec un hazard ratio de 0,57.

Dans l'étude française, les données de survie globale disponibles sont issues d'une analyse de suivi réalisée après un suivi médian de sept ans. Aucune différence sur la survie globale n'a été observée.

La qualité de vie des patients n'a pas été évaluée au cours de ces deux études de phase III.

Concernant la tolérance, nous avons une incidence plus élevée de second cancer primitif mise en évidence sous lénalidomide en traitement d'entretien conduisant à l'arrêt prématuré du traitement dans l'étude française. Les autres principales toxicités relevées sont d'ordre infectieux et hématologique, notamment des neutropénies et des thrombopénies.

Le laboratoire, en complément des résultats de ces deux études, nous a également transmis des publications relatives à l'indication concernée, notamment celle d'une étude de phase III, MYELOMA XI, randomisée en ouvert ayant comparé l'efficacité du lénalidomide versus observation en traitement d'entretien chez les patients éligibles ou non à une autogreffe de cellules souches, donc plus large que l'indication de l'AMM.

Brièvement, les résultats de l'étude rapportent un gain en survie sans progression de 19 mois dans la population ITT et ne permettent pas de démontrer un gain en survie globale dans la population ITT, patients éligibles ou non à la greffe.

Les résultats dans le protocole prévoyaient une analyse dans le sous-groupe des patients éligibles à l'autogreffe. Dans ce sous-groupe, les résultats suggèrent un bénéfice en survie sans progression et en survie globale.

On n'a pas eu de contribution patients.

Le rapporteur pour le dossier est M. Bouglivé.

Nous avons sollicité l'expertise du docteur Malphettes à qui je cède la parole.

M^{me} le D^r MALPHETTES : Je peux apporter ma connaissance dans le myélome. Un argument, c'est l'allongement la PFS. Comme dans le myélome, à partir du moment où on rechute, on est traité en permanence et cela impacte clairement la qualité de vie, un des arguments du laboratoire, c'est d'avancer que d'allonger la première rémission, cela allonge la survie dans de bonnes conditions de qualité de vie.

Le problème, c'est que ce n'est pas évalué dans leurs études. Quand on est sur REVLIMID d'entretien, près d'un tiers des patients arrêtent à cause des effets indésirables, donc la qualité de vie est discutable dans ces conditions. Il y a les seconds cancers. La mortalité liée au second cancer n'est pas significative dans le groupe lénalidomide, mais dans les seconds cancers, il y a des lymphomes de Hodgkin, de vraies maladies traitées avec des chimiothérapies assez lourdes.

Je reste très dubitative sur la qualité de vie des patients sous REVLIMID. Il y a un risque de thrombose, un risque infectieux augmenté, des cytopénies. Par rapport aux patients en observation simple qui reprennent le travail, ont une vie complètement normale avec deux consultations par an, les patients sous REVLIMID d'entretien sont d'emblée, de la première

rémission, très médicalisés. Ce n'est pas pareil en qualité de vie. Il aurait fallu interroger les patients, mais de mon point de vue, ce n'est pas comparable.

La seule chose qui me convaincrait, ce serait la démonstration d'un allongement de la survie globale. Les études qu'on nous présente ne sont pas pour l'instant... Peut-être avec des études, un suivi plus long dans l'étude anglaise, nous aurons peut-être des données convaincantes, mais pour l'instant, la survie ne semble pas... Il y a deux études pivot, randomisées en double aveugle, qui ont fait l'objet d'analyses post-hoc non publiées.

Pour l'une, il y a effectivement, comme nous l'avions dit, un allongement de la survie globale, mais pas dans l'autre. Dans les deux études, la survie globale, comme c'est souvent le cas dans ces maladies chroniques, c'est souvent plutôt un critère secondaire avec probablement pas les effectifs suffisants pour conclure. Cela explique peut-être les différences de résultats entre les deux études.

M^{me} le D^r DEGOS.- Merci.

Étienne ?

M. le D^r LENGLINÉ.- Merci beaucoup pour le rapport et la présentation. J'ai relu le débat qui avait eu lieu. C'est un dossier qui est un peu compliqué. En fait, nous avons des études déjà un peu discordantes. Puis, je m'interrogeais sur l'interprétation de ces études à la lumière des traitements d'induction qui sont faits maintenant. Les patients n'avaient pas eu tellement de REVLIMID avant l'autogreffe dans les études pivot. Est-ce que cela peut changer les résultats ?

C'est sûr que nous sommes un peu gênés. Cette recommandation de faire un traitement d'entretien avec REVLIMID apparaît dans toutes les recommandations internationales, mais avec des données qui sont quand même, comme l'a très bien montré Marion, assez discutables, parce que nous retardons la première rechute, mais au prix d'absence de démonstration que la qualité de vie pendant cette période est améliorée.

Il y a la question des seconds cancers pour lesquels nous avons plus de données maintenant qu'à l'époque. L'incidence cumulée de survenue d'un second cancer semble être une variable dépendante du temps. Cela augmente avec le temps. La recommandation (je crois que c'est le cas en France) préconise que ce traitement ne soit fait que pendant deux ans. Mais ce n'est pas ce qui est conseillé par toutes les recommandations et ceux qui étaient préconisés dans les études cliniques. Je ne sais pas d'où vient le cut-off de deux ans. C'est un peu gênant.

Vu l'utilisation faite du REVLIMID aujourd'hui, avec beaucoup de patients traités en entretien, un effet sur la PFS, il est difficile de dégrader en mettant insuffisant. Nous n'avons pas de données allant plus dans ce sens qu'à l'époque. Mais changer l'évaluation de l'époque, je ne trouve pas d'argument dans le dossier actuel pour modifier l'évaluation qui avait été faite.

M^{me} le D^r DEGOS.- Quelles sont les doses actuellement préconisées et celles utilisées dans les études ? Y a-t-il un effet dose ou réponse en termes de survie sans progression ou survenue d'effets secondaires graves ?

M^{me} le D^r MALPHETTES.- Nous avons l'information surtout sur l'impact sur la tolérance. Les doses n'étaient pas initialement les mêmes dans toutes les études, mais nous avons fini par

adopter 10 mg, qui est la dose minimale avec une interruption d'une semaine toutes les quatre semaines, sinon l'hépatotoxicité (les cytopénies) était trop importante.

J'ai oublié de dire, mais ce sont des retours du congrès annuel de cette année : sur les études dans les protocoles en cours, les questions que se posent les spécialistes du myélome, il y a des nouveaux médicaments arrivés en première ligne, les anticorps monoclonaux, etc., qui ont l'air d'entraîner un gain certain. Ils sont maintenant en induction avant l'autogreffe et dans la consommation. Maintenant, des protocoles proposent de tester l'absence d'entretien. Ce n'est pas mal. Le temps que nous ayons le temps de répondre, nous aurons démontré que l'entretien n'a plus d'intérêt.

Ce qui est suggéré par l'étude anglaise, qui n'était pas l'une des deux études pivots, mais avec des effectifs plus importants, qui avait prévu des analyses en sous-groupe, elle montrait que le résultat était le même que l'on ait ou pas des facteurs cytogénétiques pronostiques défavorables ou pas. Les seuls sous-groupes pour lesquels il y avait une différence, c'était les patients qui, au sortir de l'autogreffe, donc du traitement intensif, avaient une maladie résiduelle, étaient en rémission partielle ou quasiment pas de réponse. Ceux-là bénéficient le plus du REVLIMID d'entretien. La différence était significative par rapport aux patients en rémission complète ou en très bonne réponse après autogreffe.

La tendance maintenant, c'est d'additionner les nouveaux traitements en induction avant l'autogreffe et éventuellement en consolidation. Nous allons probablement augmenter la proportion de patients en très bonne réponse et en rémission complète.

Nous réfléchissons sur des protocoles avec, comme le disait Étienne, les traitements d'induction qui ont changé. Avant, il y avait très peu de REVLIMID dans les traitements d'induction. Maintenant, il y en a. Bientôt, il y aura du daratumumab en plus.

M^{me} le D^r DEGOS.- Cela ne facilite pas l'analyse des dossiers.

Avez-vous une explication à l'allongement évident de la survie sans progression qui ne se retrouve pas dans le global ? Est-ce la toxicité du médicament qui ne va pas allonger la survie ? Est-ce la sélection d'un clone ? Pourquoi est-ce qu'on n'observe pas un retentissement de l'allongement de la survie sans progression sur la survie globale ?

M^{me} le D^r MALRHETTES.- Une des hypothèses est que peut-être, en sélectionnant une maladie plus résistante, à la rechute, nous avons plus de difficulté à les mettre en rémission avec les nouveaux traitements, parce que nous avons moins de nouvelles cartouches. Ce n'est pas démontré, mais c'est une possibilité.

M^{me} le D^r DEGOS.- Des questions pour Marion et Étienne ?

M. Le P^r GUILLOT.- C'est très ennuyeux sur des traitements d'entretien de ne rien avoir sur la qualité de vie. Nous leur imposons un traitement qui n'est pas anodin. Il y a des effets secondaires. Il y a l'épée de Damoclès du cancer qui est loin d'être anodine. Si elle se renforce, c'est franchement critiquable.

M^{me} le D^r DEGOS.- Cela s'allonge avec le temps.

M. Le P^r GUILLOT.- Il faut beaucoup de recul pour les seconds cancers.

Nous sommes perplexes sur la pertinence de cette utilisation. La SSP est forte mais non confirmée par une survie globale. Si cela sélectionne des patients qui ne seront pas des mauvais répondeurs, ce n'est pas un bon plan. Tout cela est au prix d'une qualité de vie qui se dégrade avec un risque de cancer pour lequel on a des incertitudes, qui n'est pas encore levé par rapport à la première analyse. Cela me laisse perplexe sur l'intérêt qu'on a à donner ce médicament à ces patients dans cette situation. Je ne parle pas des autres situations !

M^{me} le D^r DEGOS.- Dans un contexte où vous dites tous que cela bouge beaucoup.

M^{me} le D^r MALPHETTES.- Oui. Dernière chose, c'est le coût...

M^{me} le D^r DEGOS.- On ne parle pas de coût ici. On ne doit pas parler d'argent.

M^{me} le P^r BRAGUER.- Nous ne parlons pas d'argent, mais malgré tout, ce produit est toujours admis uniquement aux collectivités. Jusqu'à présent, le laboratoire dit que c'était parce que les autres produits auxquels il est associé sont aussi en collectivité. Là, nous passons en monothérapie en entretien, donc une durée assez longue. Pourquoi pas en ville ?

M^{me} le D^r DEGOS.- Probablement pour ne pas faire d'étude de qualité de vie. Il faut aller tous les mois chez le pharmacien.

M^{me} le P^r BRAGUER.- Plutôt qu'à la pharmacie d'hôpital.

M^{me} le D^r DEGOS.- Sans autre question, Marion, un grand merci. Doublement merci, de ta patience et puis de ta compétence.

Nous allons discuter entre nous et peut-être voter.

(L'expert quitte la séance.)

Si vous êtes prêts à voter, nous pouvons aller au vote. Nous avons le quorum. Avez-vous d'autres remarques ou questions ou est-ce clair ?

Jusqu'à maintenant le médicament avait un SMR modéré et une ASMR V. Le laboratoire réclame un SMR important sans modification d'ASMR dans la même indication.

M. le D^r ENGLINÉ.- Dans l'indication, traitement de maintenance.

[REDACTED] pour la HAS.- Il n'avait pas de SMR puisque cela n'était pas allé jusqu'au bout. Le SMR modéré était l'appréciation précédente mais qui n'avait pas pu être finalisée du fait du retrait du dossier.

M^{me} le D^r DEGOS.- C'était le vote de la commission, mais le médicament avait été retiré par la firme et ils n'étaient pas venus jusqu'à l'audition pour modifier notre appréciation.

Ils réclament maintenant SMR important, ASMR V. Qui est pour un SMR important ?

(Il est procédé au vote.)

SMR important : 0 voix

SMR modéré : 2 voix

SMR faible : 1 voix

SMR insuffisant : 12 voix

Les choses sont claires. Le vote de la Commission est SMR insuffisant.

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