



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 11 mars 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} GRANDE, pour la HAS.- Pas de déport.

(L'expert est joint au téléphone.)

M^{me} DEGOS, Présidente.- Bonjour, Marion. C'est meilleur que tout à l'heure.

Merci d'être au téléphone. Nous avons compris les difficultés qui ont surgi récemment à l'hôpital Saint-Louis, concernant l'épidémie au Coronavirus. [REDACTED] présente le dossier et Marion donnera son expertise.

[REDACTED], **pour la HAS.**- Vous allez examiner aujourd'hui une demande d'inscription de REVLIMID, le lénalidomide, sur la liste des spécialités agréées aux collectivités, dans une extension d'indication. Nous sommes en première ligne en association au bortézomib et la dexaméthasone, dans le traitement du myélome multiple non préalablement traité chez les patients adultes non éligibles à une greffe. Il n'y a pas de contribution d'associations de patients qui a été reçue pour ce dossier. Ce dossier repose sur une étude de phase 3 randomisée contrôlée ouverte, comparant cette triple association, bortézomib plus lénalidomide plus dexaméthasone, versus l'association lénalidomide versus dexaméthasone chez des patients adultes sans intention de réaliser une autogreffe comme traitement initial. Cette population n'est pas superposable à celle de l'AMM. Le CHMP a jugé que les données étaient insuffisantes pour octroyer une AMM chez les patients éligibles à la greffe pour cette même triple association.

Le laboratoire revendique pour cette extension d'indication un SMR important et une absence d'ASMR par rapport à la bithérapie lénalidomide plus dexaméthasone. Le docteur Malphettes va vous résumer les résultats de l'étude.

M^{me} le Dr DEGOS, Présidente.- Merci beaucoup, [REDACTED]. Marion, à toi.

M^{me} le Dr MALPHETTES.- Le critère principal, c'était l'évaluation de la survie sans progression. Juste pour les méthodes, dans l'étude SWOG, l'essai était conduit chez des patients qui appartenaient à un groupe un peu différent du groupe considéré par l'AMM. Ce sont des patients sans intention de réaliser une autogreffe, mais la moitié correspondait à un profil de patients éligibles à l'autogreffe, donc plus jeunes, en meilleur état. C'était la décision des médecins de réserver l'autogreffe pour plus tard.

C'était un des premiers problèmes. Il y a moins de 50 % des patients qui sont considérés comme non éligibles à l'autogreffe et correspondant au profil des patients auquel on s'intéresse.

D'ailleurs, pour confirmer l'hétérogénéité et la différence de la population par rapport à celle réelle, si nous comparons la médiane de survie chez ces patients dans le bras REVLIMID dexaméthasone par rapport à la médiane de survie chez les patients avec le même traitement dans une population de patients inéligible à la greffe, c'est 67 mois dans notre étude, versus

59 mois. En général, c'est plus 57 à 59 mois dans des populations REVLIMID dexaméthasone, non éligibles à la greffe.

Pour corriger ce biais, ils ont fait une étude post hoc, où ils se sont intéressés à la population non éligible à la greffe, sachant que, quand c'est déterminé rétrospectivement, ils ont utilisé un score qui n'est pas la réalité. C'est très clinique, le statut d'être éligible ou pas à la greffe. Il y a l'âge, mais le reste, ce n'est pas vraiment avec un score que l'on décide si un patient peut aller à la greffe.

Pour la population considérée, il y a une réserve.

Comme la fois précédente, dans le cadre du myélome, prendre comme critère principal la survie sans progression, ce n'est pas non plus le plus pertinent. Ce sont des patients qui vont rechuter, que l'on va retraiter. Dans cette étude où dans un bras, il y a deux molécules et dans le deuxième bras, trois molécules, il est sûr que la troisième molécule sera utilisée chez les patients en rechute du bras avec deux molécules avec moins de risques que le patient soit résistant. Au minimum, il aurait fallu avoir une étude de survie avant la deuxième progression et au mieux, une étude de la survie globale.

Elle a été étudiée dans la population en intention de traiter. Elle est allongée de façon significative dans le groupe total. Elle est de 67,2 mois dans le groupe REVLIMID dexaméthasone et non atteinte dans le groupe VRD.

Quand nous regardons la médiane de survie dans le sous-groupe déterminé post hoc des patients vraiment non éligibles à la greffe, nous ne retrouvons pas la différence, pas d'amélioration de la survie globale. En revanche, nous avons toujours, comme dans la population en intention de traiter, dans le sous-groupe de patients non éligibles à la greffe, un allongement de la médiane de survie sans progression de 38,8 mois dans le bras VRD versus 25,9 mois dans le groupe REVLIMID dexaméthasone.

Le VELCADE est administré par voie veineuse dans cette étude, qui ne se fait plus du tout. Cela aggrave beaucoup la neurotoxicité. Probablement que nous aurions une toxicité moins sévère si le VELCADE était utilisé comme il est maintenant par voie sous-cutanée. Mais nous avons des neuropathies de grade 3 ou 4, chez près de la moitié des patients, 47,5 % dans le bras VRD contre 23,4 % dans le bras REVLIMID dexaméthasone.

Quand nous regardons dans le groupe post hoc, chez les patients plus âgés, elle est à 49,9 %, la proportion de patients avec une neuropathie de grade III-IV. Chez ces patients, la neuropathie régresse de façon inconstante. Cela laisse des séquelles très durables. C'est difficile de le négliger.

Enfin, sur l'impact sur l'organisation des soins, l'ajout du VELCADE, cela ajoute par rapport au bras REVLIMID dexaméthasone, qui est un bras avec un traitement par voie orale simplement, on ajoute une injection par voie sous-cutanée une fois par semaine. Cela nécessite soit une hospitalisation en journée, soit une hospitalisation à domicile. C'est une prise en charge un peu plus lourde. Voilà ce que je voulais dire.

Pour moi, il montre de façon certaine une amélioration de la survie sans progression, de façon certaine sur la population totale qui ne correspond pas vraiment à la population de l'AMM. Il le retrouve dans la population post hoc. Mais pour moi, la survie sans progression, ce n'est pas très convaincant. Pour l'amélioration de la survie globale, elle n'est pas retrouvée dans le sous-groupe, dans l'analyse post hoc. Il y aura bientôt un dossier présenté, mais il y a une publication début 2020 d'une autre combinaison.

Je ne l'ai pas redit au début, mais pour l'instant, il y a deux options de traitement pour ces patients non éligibles à la greffe. Soit VELCADE melphalan dexaméthasone, soit REVLIMID dexaméthasone. Nous avons comme bras comparateur REVLIMID dexaméthasone, donc il y a une étude avec un bras comparateur VELCADE melphalan prednisone auquel nous ajoutons le daratumumab, et pour lequel il y a, avec une population de patients non éligibles à la greffe, avec une amélioration de la survie globale, donc probablement une combinaison qui va être rapidement intéressante.

M^{me} DEGOS, Présidente.- Très bien. Merci beaucoup, Marion.

Dans ton rapport, tu as dit que les chiffres provenant de l'article n'étaient pas les mêmes que ceux qui tu as pu examiner dans le dossier et les données sources. Peux-tu commenter cela ? C'est un problème qui s'est déjà posé à la Commission.

M^{me} le D^r MALPHETTES.- J'ai remarqué cela et je n'ai pas très bien compris. J'ai été aidée par [REDACTED], mais quand nous regardons, dans l'article, ils ont un peu allégé les effectifs. Les résultats ne concernent pas exactement les mêmes effectifs de patients, sans que ce soit vraiment justifié et expliqué.

M^{me} le D^r DEGOS, Présidente.- La publication a allégé l'effectif, sans l'expliquer.

M^{me} le D^r MALPHETTES.- Non.

M^{me} le D^r DEGOS, Présidente.- Dans le chart flow, ce n'est pas montré ?

M^{me} le D^r MALPHETTES.- Si, je crois. Je dois regarder.

M^{me} le D^r DEGOS, Présidente.- C'est quelque chose que nous cherchons un peu à dépister.

[REDACTED], pour la HAS.- Ils ont considéré les patients non évaluables, mais ils sont dans la population ITT dans le rapport d'étude et dans le RCP. C'est une sorte d'ITT modifié avec des patients exclus post-randomisation.

M^{me} le D^r DEGOS, Présidente.- Étienne Lengliné a vu le dossier, nous lui demandons son expertise.

M. le D^r LENGLINÉ.- Je vais résumer. Je suis d'accord avec ce qui a été dit. Nous sommes dans la difficulté extrême d'évaluer un médicament. Comme nous l'avons déjà dit quasiment à toutes les commissions ces dernières fois, nous évaluons des stratégies thérapeutiques qui consistent en des combinaisons.

Là, c'est quasiment schizophrène. Il faut dire quel est le bénéfice du REVLIMID, alors qu'il est dans les deux bras de traitement de l'étude. L'étude ne permet que de juger du bénéfice de l'adjonction du bortézomib et non pas du bien-fondé de la combinaison ou de l'amélioration du service médical rendu du REVLIMID qui est dans les deux bras de traitement.

Ceci étant dit, il y a aussi des problèmes liés à la population de l'étude. Le groupe d'intérêt a été défini a posteriori. Cela pose un problème. Il y a quand même, aujourd'hui, le bénéfice à réaliser une autogreffe et une intensification thérapeutique chez les patients qui peuvent le recevoir. C'est démontré.

Si, dans une étude, il y a des patients qui, potentiellement, étaient éligibles pour recevoir le traitement et ne l'ont pas reçu, c'est éventuellement un problème.

Il y a aussi la même question que l'on se pose à chaque fois. Les standards de traitement évoluent extrêmement rapidement. Nous avons évalué l'adjonction de cette même population de sujets non éligibles pour une autogreffe en première ligne, l'adjonction du daratumumab à un schéma basé sur VELCADE melphalan, et avec un bénéfice assez net, et nous allons l'évaluer en adjonction avec REVLIMID VELCADE. Le comparateur est toujours une question, puisqu'il évolue plus vite que les résultats des études.

Dernier point, sur l'évaluation de la toxicité. L'administration de bortézomib a changé dans le temps. J'ai la même gêne que d'habitude pour répondre au bénéfice apporté par REVLIMID en combinaison, pour toutes les raisons que je viens de mentionner. Je crois que ce qui est quand même établi, c'est qu'aujourd'hui, les deux schémas qui sont quand même bien établis en traitement de ces patients, qui sont non éligibles pour une autogreffe en première ligne, c'est REVLIMID dexaméthasone en continu qui a été le résultat de l'étude...

M^{me} le D^r DEGOS, Présidente.- Qui a eu une ASMR III.

M. le D^r LENGLINÉ.- Avec un gain en survie globale. Sinon, c'est VELCADE melphalan prednisone. Ce sont les deux stratégies prescrites et considérées comme des standards de traitement.

M^{me} le D^r DEGOS, Présidente.- Aussi ASMR III.

M. le D^r LENGLINÉ.- Je ne peux pas me prononcer sur l'amélioration du service médical rendu de REVLIMID vu qu'il était dans les deux bras de traitement. Je ne sais pas répondre à la question.

M^{me} le D^r DEGOS, Présidente.- Pour parler du VELCADE, qui est plutôt en cause, vous avez noté que la modalité d'administration était modifiée, qu'on le faisait par voie intraveineuse et maintenant, par voie sous-cutanée. Est-ce que la toxicité neurologique a diminué, ou est-ce qu'une commodité d'administration ?

M^{me} le D^r MALPHETTES.- Non, cela diminue la toxicité neurologique et hématologique.

M^{me} le D^r DEGOS, Présidente.- C'est un plus ?

M^{me} le D^r MALPHETTES.- Oui. Ce n'est pas justifié, le fait que les patients soient considérés comme non analysables pour l'efficacité. Ce n'est pas marqué. La différence entre les effectifs de l'étude.

M^{me} le D^r DEGOS, Présidente.- Le reviewer de l'article aurait pu le voir. D'autres questions à Marion ?

(Réponse négative)

Très bien. Merci beaucoup. Nous allons continuer à discuter entre nous.

M^{me} le D^r MALPHETTES.- Merci. Au revoir.

(L'expert raccroche.)

M. le D^r LENGLINÉ.- Si nous suivons la doctrine de la Commission de la Transparence, comme d'habitude, il faut une comparaison directe justifiée versus un comparateur cliniquement pertinent. Cela inclut un médicament à évaluer dans un bras et pas un médicament que l'on doit évaluer dans l'autre bras. Nous devrions voter un SMR insuffisant, car nous sommes dans la situation à gauche de notre algorithme décisionnel.

M^{me} le D^r DEGOS, Présidente.- Avez-vous des commentaires ?

M^{me} le P^r BRAGUER.- Par rapport à l'AMM, elle n'est pas en première ligne.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- C'est la première ligne.

M^{me} le P^r BRAGUER.- Je n'ai rien dit.

M. le P^r GUILLOT.- J'ai relu deux fois le résumé de l'essai. Je me demandais si c'était un problème d'addiction.

M^{me} le D^r DEGOS, Présidente.- On évalue VELCADE et non pas REVLIMID.

M. le P^r GUILLOT.- Le montage d'essai est incroyable.

M^{me} le D^r DEGOS, Présidente.- On met en évidence le nombre d'effets secondaires du VELCADE.

M. le P^r KOUZAN.- C'est un industriel qui s'est branché sur un essai investigateur qui ne posait pas la même question. Il l'a pris pour le présenter dans un cadre différent.

M^{me} le D^r DEGOS, Présidente.- C'est leur stratégie. Ce n'est pas notre problème. Êtes-vous capables de voter ?

(Réponse positive)

Très bien. L'industriel demande SMR important, ASMR V.

Qui est pour un SMR important ?

(Il est procédé au vote.)

SMR insuffisant : 15 voix — unanimité

Nous le voyons pour le 1^{er} avril.

██████████, pour la HAS.- Nous pouvons ajouter une phrase sur les publications.

M^{me} le D^r DEGOS, Présidente.- Cela me paraît justifié. En pratique, il manque 20 patients. Nous ne savons pas pourquoi ils ont été exclus. Cela a échappé à la sagacité du reviewer.

██████████, pour la HAS.- Et il n'y a pas les résultats en ITT, alors que c'était l'analyse prévue au protocole.

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