



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 18 mars 2020

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 – Audition

(Les laboratoires rejoignent la visioconférence.)

M. LE PRÉSIDENT.- Bonjour. Nous avons un problème de connexion entre membres de la Commission. Nous avons un problème de retard et aussi de connexion.

M^{me} le Dr SABATIN (Celgene).- Je suis Yannick Sabatin. J'ai réussi à me connecter.

M. LE PRÉSIDENT.- Nous allons attendre le quorum avant de vous céder la parole.

M^{me} le Dr SABATIN (Celgene).- Nous avons aussi des soucis de connexion de notre côté.

(Connexion des membres à la visioconférence.)

M^{me} GATTULLI pour la HAS.- Nous avons le quorum.

M^{me} le D^r DEGOS.- Nous y allons. Mathilde n'arrive pas à se connecter.

M. LE PRÉSIDENT.- Bonjour. Nous allons parler de REVLIMID. Nous recevons les laboratoires Celgene et leurs experts.

Comme d'habitude, le chef de projet va s'exprimer rapidement pour présenter la situation. Puis nous vous cédon la parole. Le temps est limité. Vous aurez 15 minutes et on vous posera quelques questions.

Je vous laisse vous présenter après l'intervention du chef de projet ou maintenant ?

M^{me} le Dr SABATIN (Celgene).- Comme vous voulez.

M. LE PRÉSIDENT.- Allez-y.

M^{me} le Dr SABATIN (Celgene).- Je suis Yannick Sabatin, directrice de l'accès au marché et des relations externes chez Celgene France. Je suis accompagnée du Professeur Moreau et du Docteur Behier.

M. le P^r MOREAU, pour Celgene.- Bonjour, je suis Philippe Moreau, hématologue au CHU de Nantes. Je suis représentant de l'intergroupe francophone du myélome depuis hier. Je l'étais il y a quelques années et je le suis de nouveau.

M. LE PRÉSIDENT.- Félicitations !

M. le P^r MOREAU, pour Celgene.- Je suis aussi vice-président de l'International Myeloma Society, groupement international chargé de faire de l'éducation dans tous les pays, notamment les pays

émergents, sur le myélome. Je suis membre du comité de direction de l'International Myeloma Working Group qui émet les guidelines sur la prise en charge du myélome.

M. le Dr BEHIER (Celgene). - Je suis le Docteur Behier, directeur médical du laboratoire Celgene.

M. LE PRÉSIDENT. - Je passe la parole à [REDACTED].

[REDACTED], **pour la HAS.** - Vous recevez le laboratoire Celgene dans le cadre de sa demande d'audition concernant la demande d'inscription aux collectivités de REVLIMID, lénalidomide, dans l'indication suivante : « REVLIMID est indiqué en monothérapie pour le traitement d'entretien du myélome multiple non préalablement traité chez les patients adultes ayant reçu une autogreffe de cellules souches. »

Les données reposent essentiellement sur les résultats de deux études de phase III, une étude américaine et une française. Ce sont des études randomisées double aveugle comparatives versus placebo, dont le critère de jugement principal, pour ces deux études, était la survie sans progression. La survie globale était un critère de jugement secondaire n'ayant pas fait l'objet d'un contrôle du risque alpha. La Commission a conclu à un SMR insuffisant soulignant les nombreuses incertitudes qui persistent quant à la stratégie thérapeutique à privilégier entre un traitement d'entretien par REVLIMID et l'abstention thérapeutique. Ces incertitudes sont notamment liées à la démonstration d'un gain en survie sans progression sans démonstration de gain sur la survie globale, ce qui ne permettait pas d'exclure un impact potentiellement négatif sur le succès du traitement ultérieur de la rechute ; l'absence d'élément permettant d'étayer le maintien de la qualité de vie des patients en comparaison à l'abstention thérapeutique au regard notamment de la tolérance et de la surveillance biologique régulière nécessaire ; l'existence d'un surrisque de cancer secondaire ; et l'absence de données permettant de définir la durée optimale de traitement dans la mesure où REVLIMID a été arrêté prématurément après 26 mois de traitement dans l'une des études en raison de l'augmentation de la fréquence de cancers secondaires.

Je vous laisse la parole.

M. LE PRÉSIDENT. - Merci, [REDACTED].

Nous vous cérons la parole.

M^{me} le Dr SABATIN (Celgene). - Merci beaucoup. Vous avez les diapositives que nous avons transmises. Je suis sur la n° 2. Je vais aller rapidement. Je ne vais pas répéter ce que vous venez de dire. L'AMM dans le traitement d'entretien du myélome multiple a été obtenue en février 2017. Nous avons déposé des essais pivots dont un essai à l'initiative du groupe coopérateur, des données complémentaires pour éclairer la décision de la Commission, les recommandations des sociétés savantes et les données des PSUR et des PGR dont nous disposons.

Je vais tout de suite céder la parole au Professeur Moreau pour qu'il puisse témoigner de la pratique clinique actuelle dans la prise en charge et la stratégie thérapeutique qui est recommandée dans le myélome multiple, notamment avec REVLIMID.

M. LE PRÉSIDENT.- Merci.

M. le P^r MOREAU, pour Celgene.- Sur la diapositive 3, il y a mes liens d'intérêt.

Diapositive 4, quelles sont les recommandations nationales, européennes et internationales sur l'utilisation d'un traitement d'entretien ? Un seul produit a une autorisation, REVLIMID. Il a été validé (nous allons en discuter rapidement) dans des essais. Mais l'IFM, l'intergroupe francophone du myélome, regroupant tous les centres traitant les malades porteurs du myélome, recommande le REVLIMID en entretien après autogreffe pour une période de deux ans. Pourquoi ? Cela correspond à la durée médiane d'administration du REVLIMID après autogreffe, dans la méta-analyse dont nous allons discuter après, montrant un bénéfice en termes de survie.

La durée médiane dans la méta-analyse sur 1200 malades est de 2,4 années. Nous avons estimé à l'IFM que la durée de traitement devrait être de deux ans.

Les recommandations de l'ESMO recommandent le REVLIMID après autogreffe systématiquement pour tous les malades. C'est vrai aussi pour le groupe européen, European Myeloma Network, qui est le groupe d'experts de tous les groupes coopérateurs européens. Enfin, les guidelines NCCN recommandent depuis 2020 (cela a été validé dans la dernière version sortie il y a deux semaines) l'utilisation du REVLIMID en entretien de manière systématique.

Nous avons un consensus mondial, français, européen et au niveau international, pour utiliser le REVLIMID en entretien après autogreffe de manière systématique pour tous les patients.

Pourquoi ? Diapositive 5, parce que nous avons des données disponibles que nous estimons, nous, médecins traitant des patients porteurs de myélomes au quotidien, suffisamment fortes. Vous avez rappelé, bien entendu, les deux essais du CALGB et de l'IFM versus placebo, randomisés montrant un bénéfice de survie sans progression incontestable avec un hazard ratio de 0,5 et 0,38, donc un bénéfice colossal sur un grand nombre de malades, 400 et 600 malades respectivement.

Sur la survie sans progression, critère principal des études, il y a incontestablement un bénéfice très très important.

Sur la survie globale, c'est plus difficile. La survie globale était un critère simplement exploratoire, un critère secondaire dans les deux essais. On a un critère qui a été validé dans l'essai du CALGB, une fois que le suivi avait été allongé. Nous n'avons pas de bénéfice de survie. Il y a simplement une tendance dans l'essai de l'IFM avec un suivi prolongé.

Quand nous faisons la méta-analyse (effectivement, c'est une méta-analyse avec les biais que vous connaissez), nous avons une survie globale allongée pour les malades sur 1200 patients, tous autogreffés : 600 ayant reçu du REVLIMID, 600 n'ayant pas reçu du REVLIMID. Le hazard ratio est à 0,75, correspondant à un bénéfice de survie de 2,5 années.

Ces données qui sont celles qui avaient été versées au premier dossier, ont été renforcées par l'essai en vert du MYELOMA XI, groupe anglais sur un grand nombre de malades, plus de 1000, avec un bénéfice en survie sans progression avec un hazard ratio inférieur à 0,5. Nous confirmons une médiane de PFS, passant de 60 versus 30 mois, et une tendance sur la survie globale. Si nous regardons le sous-groupe des malades autogreffés, puisque dans l'étude, il y avait des malades autogreffés et non autogreffés, mais sur notre population d'intérêt, il y a un bénéfice en termes de survie globale. C'est un critère seulement exploratoire.

Nous considérons qu'en termes d'efficacité, la PFS, personne ne pourra y mettre le moindre doute. Pour la survie, la méta-analyse est pour nous extrêmement importante. Nous avons les données de l'essai anglais qui renforcent un bénéfice en termes de survie.

Quand nous regardons les données de qualité de vie, vous pointez à juste titre que la qualité de vie n'a pas été évaluée dans les deux essais de phase III randomisés (CALGB et IFM). Nous avons simplement les données d'un registre américain montrant qu'il n'y a pas de dégradation de la qualité de vie.

Ce qui est très important, c'est de regarder en plus l'efficacité et la tolérance du REVLIMID.

Nous pouvons passer à la diapositive 6, sur la tolérance et sur l'hétérogénéité de la qualité des données. PFS, niveau de preuve extrêmement élevé sur la survie sans progression. Sur la survie globale, nous avons, selon votre doctrine, simplement une tendance, mais qui est pour moi extrêmement forte. Vous pointez les deuxième cancers. C'est effectivement quelque chose qui existe avec le REVLIMID en entretien, et c'est quelque chose que l'IFM, le premier, a pointé. Nous avons arrêté notre essai au bout de 26 mois de médiane de survie, par nous avons (l'IFM a rapporté cela, donc elle ne peut pas être taxé d'être pro laboratoire) pointé ce risque et alerté les autorités de santé, les autorités sanitaires sur le risque.

Le risque est clairement établi, avec un très long suivi puisque nous avons commencé les études en 2005. Nous avons maintenant 15 ans d'utilisation du REVLIMID en entretien. La mortalité liée aux seconds cancers est extrêmement faible par rapport à la mortalité liée au myélome. Incontestablement, nous devons avoir cela en tête. Nous informons et éduquons les jeunes médecins sur le risque de second cancer, mais la mortalité par second cancer est infime par rapport à la mortalité liée au myélome, quand nous voyons le bénéfice en termes de survie.

Les autres critères de tolérance, notamment le risque infectieux, le risque de trouble digestif, existent mais avec le temps, nous avons appris à manier le REVLIMID, à baisser la dose de 15 à 10 mg quotidiens en entretien. C'est quelque chose qui est la routine de surveiller le risque infectieux et la toxicité digestive.

La qualité de vie, critère maintenant obligatoire dans tous les nouveaux essais qui testent de nouveaux médicaments, n'était pas évaluée et on ne dispose que des données de registre à l'heure actuelle.

Diapositive 7, vous voyez la durée d'utilisation du REVLIMID maintenant à travers le temps, depuis extrêmement longtemps. Cela fait partie de toutes les recommandations internationales avec, pour moi, un bénéfice de survie qui est valide. La méta-analyse est suffisamment parlante, même si ce n'est qu'un critère exploratoire et que, sur un plan méthodologique et statistique, etc., nous pouvons discuter de cela.

Mais je ne comprends pas que l'on passe d'une évaluation SMR modéré en 2018 à un SMR maintenant insuffisant avec davantage de données qui vous sont apportées par l'étude anglaise du MYELOMA XI, avec une tendance sur la survie, même si l'analyse était faite au moment de la validation de la survie sans progression. Avec davantage de données, nous passons à une évaluation inférieure à celle de 2018. C'est très difficile à comprendre pour moi et pour l'ensemble de la communauté médicale prenant en charge les patients porteurs de myélomes. C'est pointé par le Docteur Lengliné dans votre document du 5 février 2020.

Actuellement, plus de 70 % des malades autogreffés en France ont du REVLIMID en entretien. C'est la pratique quotidienne. C'est la routine et c'est une certitude pour nous sur le plan médical.

Diapositive 8, si vous discutez avec les experts de l'EMA et que vous proposez à l'EMA et à son comité d'éthique, un protocole en autogreffe qui teste un produit en maintenance, on va nous opposer que le REVLIMID maintenance doit être le bras contrôle. Il n'est plus possible actuellement au plan international de bâtir un essai clinique sur la maintenance sans avoir REVLIMID en bras contrôle.

Je ne sais pas comment : sur un plan opposable, l'EMA n'acceptera pas de maintenance.

Je comprends les réserves émises par les experts. Je les remets en doute de façon extrêmement forte. Je comprends la question sur les cancers secondaires, mais encore une fois, elle est très inférieure à la mortalité par myélome. Pour nous, l'ensemble du groupe IFM, nous avons été les premiers à avoir alerté sur les SPM. On ne peut pas nous accuser de collusion avec le laboratoire. Nous considérons qu'il y a un bénéfice en termes de survie. Nous avons édité des recommandations logiques et pragmatiques de durée du traitement. Je comprends que vous discutiez la durée du traitement jusqu'à progression. À la fin de l'année, nous aurons les résultats d'un essai américain extrêmement sur 1000 malades, REVLIMID versus placebo, avec un très long suivi qui montrera des données nouvelles et supplémentaires. Mais d'ores et déjà en France, les patients ont deux ans de maintenance par REVLIMID. Dans les minutes de la réunion du 5 février 2020, vous demandiez d'où sortaient ces deux ans de maintenance. C'est la durée médiane d'utilisation dans la méta-analyse de McCarthy publiée dans un grand journal sur 1200 malades. C'était 2,5 années.

De manière pragmatique, nous avons considéré que le bénéfice pour les malades permettait un bénéfice de survie quand nous donnions deux années de maintenance par REVLIMID avec une surveillance de la toxicité hématologique, des seconds cancers qui font partie de notre surveillance en routine sur la tératogénicité du produit.

Encore une fois, le point critique est qu'actuellement, on ne peut pas designer un essai de maintenance (et beaucoup de médicaments arrivent dans le champ du myélome) au niveau européen par l'EMA sans avoir REVLIMID comme bras contrôle.

M^{me} le Dr SABATIN (Celgene).- Merci beaucoup, Professeur Moreau.

Deux secondes en conclusion pour reformuler notre demande. Dans ce contexte, nous demandons une place dans la stratégie thérapeutique de REVLIMID dans le traitement d'entretien du myélome multiple non préalablement traité chez les patients adultes ayant reçu une autogreffe. Nous demandons, sur la base des données, notamment le gain extrêmement important de PFS, un service médical rendu important.

Notre demande est un remboursement pour un traitement de maintenance sur une durée de deux ans, afin d'être cohérents avec les recommandations du groupe coopérateur IFM, les recommandations françaises. Merci beaucoup.

M. LE PRÉSIDENT.- Merci beaucoup pour ces précisions et exposés qui montrent des points favorables pour ce traitement par REVLIMID.

Il faut comprendre la situation dans laquelle nous sommes pour cette évaluation. Ce n'est pas un traitement curatif, mais préventif. Cela change le problème. Il faut être certain d'apporter quelque chose par rapport à l'abstention thérapeutique.

Vous parlez de survie sans progression, avec des chiffres séduisants. Ce n'est sans doute pas suffisant pour dire que nous avons intérêt à donner un traitement en chronique, en préventif.

Pour être certain que ce traitement préventif soit utile, puisse être tenu, il faut tout de même un certain nombre de points. Le risque de cancer est argumenté. J'ai bien compris.

Il y a un argument sur la qualité de vie qui est très importante quand il s'agit de traitement préventif. Là, nous sommes un peu déçus. Il n'y a pas d'étude. Vous apportez des éléments importants sur la durée de traitement. Ce n'était pas le cas initialement. Un traitement préventif à vie avec ces produits, cela nous faisait peur. Là, la durée est limitée à deux ans. C'est positif.

Mes interrogations précédentes ne sont pas toutes levées pour un traitement préventif. Malgré l'exposé précis du Professeur Moreau. Je cède la parole aux membres de la Commission et nous revenons vers vous pour poser des questions précises.

M^{me} le Dr KOUZAN.- Je voudrais poser une question. Quels sont les cancers secondaires dont nous parlons ? Quand vous dites qu'il n'y a pas d'incidence sur la mortalité, pouvez-vous être plus explicites ?

M. le P^r MOREAU, pour Celgene.- Les cancers secondaires décrits sont essentiellement de type myélodysplasique. Il y a quelques cas de maladie de Hodgkin. Quand nous regardons la courbe d'incidence et le nombre de cancers secondaires, c'est extrême faible. Nous avons des taux de

l'ordre de moins de 3 % par rapport à 1,5 % sur un suivi à cinq ans. Ensuite, le taux de cancers secondaires n'augmente plus. Ce sont des taux faibles, incontestablement un peu plus importants que dans le bras placebo. L'IFM en premier avait soulevé ce point avec maintenant un nombre de malades colossal, qui a été traité. Ce sont des milliers de malades avec un reporting obligatoire de tous les cas de cancers secondaires et avec le temps, avec maintenant 15 ans de recul, nous ne sommes pas à des taux supérieurs à 2 ou 3 %. Ce sont des taux qui sont plus forts que dans le bras placebo, mais qui restent extrêmement bas. Quand nous regardons la réduction de la mortalité dans le bras REVLIMID par rapport au bras placebo, elle est très importante. Le bénéfice est très largement supérieur au risque. Ne négligeons pas les risques, il faut les prendre en compte, mais le bénéfice est très largement supérieur.

Sur ce que vous disiez sur le traitement préventif, le traitement de maintenance, maintenant, dans le myélome n'est pas préventif. Cela fait partie de la stratégie thérapeutique. La stratégie thérapeutique du myélome du sujet jeune, c'est induction, autogreffe et maintenance. Nous essayons d'améliorer chaque étape de cette stratégie pour améliorer nos résultats.

Le prochain protocole qui va commencer dans l'IFM en 2020 a pour but de guérir des malades. Nous allons utiliser des associations en induction avec des anticorps monoclonaux, utiliser l'autogreffe, une consolidation et une maintenance. Compte tenu du bénéfice à l'association, nous espérons mettre un malade sur deux en maladie résiduelle négative. Si le malade ne rechute pas, il sera considéré comme guéri. Ce sont des objectifs totalement nouveaux.

Dans ces protocoles de guérison, nous recommanderons toujours une durée de maintenance fixe d'environ deux ans. La maintenance, ce n'est pas un traitement préventif. Cela fait partie du traitement. L'IFM est novateur dans ce domaine pour proposer une durée fixe qui est, à notre avis, de deux ans, et a le plus grand rapport bénéfice/risque pour un patient avec un gain de survie qui, même si sur un plan méthodologique selon la doctrine actuelle n'est pas suffisamment fort, pour nous, est validé.

Encore une fois, il y a plus de 70 % des malades qui reçoivent du REVLIMID en maintenance actuellement. Il est hors de question pour nous de faire marche arrière et de revenir à un traitement sans maintenance. Ce serait une hérésie.

M. LE PRÉSIDENT. - D'accord. Merci.

M. le Pr DUFOUR. - Lorsque nous avons vu le dossier la fois dernière, nous avons l'impression que la survie sans progression de deuxième ligne, SSP2, était moins bonne chez les patients ayant eu REVLIMID en maintenance. Est-ce que cela se confirme ? Est-ce que cela n'a pas été retrouvé ?

M. le Pr MOREAU, pour Celgene. - C'est un point important. Pour valider un traitement de maintenance, il faut valider l'efficacité sur la PFS, l'efficacité sur l'OS, la tolérance, la qualité de vie. La question du coût ne doit pas être abordée, mais il faut aborder l'induction de résistance. L'exposition prolongée à un traitement va-t-elle induire de la résistance, ce qui fait qu'au moment de la progression, le malade sera moins sensible aux traitements de rattrapage et la PFS2 sera réduite à cause d'une induction de résistance ?

Actuellement, si nous utilisons une durée fixe de maintenance de deux ans, il n'y a aucun argument scientifique pour dire que derrière, le patient va être résistant. C'est pourquoi l'IFM a proposé cette durée fixe de deux ans, parce qu'il y a un bénéfice incontestable sur la survie, la survie sans progression à notre avis, et en faisant une interruption de traitement, on a la possibilité, à notre avis, de pouvoir rattraper les malades au moment de la ligne suivante, si les malades rechutent. Je pense que d'ores et déjà, nous avons une petite frange de malades, 10 à 15 %, qui sont guéris et ne rechutent pas. Ce chiffre va augmenter dans le futur, comme je le disais.

M. LE PRÉSIDENT.- Merci pour ces précisions.

M. le P^r GUILLOT.- Merci. Sur la mortalité de second cancer, fort heureusement, elle est extrêmement faible. Vous le soulignez. Mais les patients sont hyper suivis et on peut penser que les seconds cancers sont diagnostiqués à des stades précoces dans lesquels la guérison sera la règle. Nous pouvons le souhaiter. Cela reste inquiétant. Sur les chiffres, c'est deux fois plus de cancers que ce qui est attendu ou observé sous placebo.

Par ailleurs, ma question rejoint celle de Patrick Dufour : le problème de l'induction de résistance. Si la SSP 2 est moins bonne, nous pouvons penser à ce phénomène. Vous dites que s'il n'y a que deux ans de traitement d'entretien, avec des arguments recevables notamment sur la méta-analyse, on n'a pas d'argument pour dire qu'on induit des résistances. Mais où sont les données sur ce sujet ?

M. le P^r MOREAU, pour Celgene.- Malheureusement, ce sont des observations qui n'ont pas été publiées par le groupe IFM. Michel Amiot était investigateur principal de l'essai traitement d'entretien. Quand vous regardez la survie, si vous avez une survie globale améliorée avec une survie sans progression très fortement améliorée, si la survie globale est améliorée, cela veut dire que nous pouvons rattraper les malades de la même manière, dans le bras placebo et dans le bras traitement, puisque nous transierons un bénéfice de PFS vers un bénéfice de la survie.

On n'obère pas la PFS et le risque de cancer secondaire, encore une fois, est extrêmement faible. D'ailleurs, avec le temps, dans des cohortes qui ont été analysées en vie réelle et qui commencent à être rapportées dans les congrès, nous voyons que le nombre de cancers secondaires diminue, parce qu'on fait encore une fois une surveillance des cancers cutanés qui sont un petit nombre, mais qui sont incontestables, systématiques. Puis, encore une fois, dès qu'il y a la moindre anomalie de numération qui peut faire penser à une myélodysplasie, on fait un myélogramme et on arrête le REVLIMID s'il y a des signes de myélodysplasie.

Nous avons quelque chose de proactif dans la surveillance. Pour moi, effectivement, « second cancer », c'est un mot qui peut faire peur, mais par rapport à la mortalité liée au myélome... Quand on a commencé ces essais en 2005, la survie médiane d'un myélome était de quatre à cinq ans, nous avons une survie supérieure à 10 ans en médiane, notamment grâce à l'ajout de ce traitement de maintenance.

Encore une fois, c'est très important d'avoir un suivi au cours du temps. Le produit avait été évalué en 2017 avec un rendu en 2018 par la Commission. Je ne pourrais pas entendre sur le plan médico-scientifique de donner un SMR inférieur à celui donné à l'époque avec des données montrant des données plus fortes sur le gain de PFS et des données supplémentaires sur un gain de survie. Cela me surprendrait beaucoup que vous reveniez en arrière dans l'utilisation d'un médicament qui est fait tous les jours pour plus de 70 % des malades.

Non seulement en France, ce n'est pas une attitude franco-française, en Europe, l'attitude est systématique. Dans les recommandations internationales, l'attitude est la même.

Dans l'International Myeloma Society, société totalement indépendante des laboratoires, qui ne reçoit aucun argent, nous faisons de l'éducation à travers le monde pour les jeunes hématologues, le traitement d'entretien par REVLIMID est systématiquement cité avec, bien entendu, les précautions précisées sur les cancers secondaires, etc.

Alors, la question de la durée du traitement est une question qui est encore sujet à débat. Effectivement, dans le libellé de l'autorisation de l'EMA et de la FDA c'était jusqu'à la progression. C'était le libellé des études qui ont conduit à l'autorisation.

Mais nous, au niveau de l'IFM, nous avons été plus prudents et pragmatiques. Nous avons analysé la durée médiane d'administration et nous avons considéré qu'avec un bénéfice de survie, nous pouvions utiliser cette durée médiane d'administration.

Avec le temps, nous avons appris à manier le REVLIMID. Quand vous regardez l'utilisation du REVLIMID en première ligne (et vous avez donné des AMM récemment sur le REVLIMID en première ligne), le bras REVLIMID/dexaméthasone chez les sujets âgés est passé d'une PFS de 24 mois à plus de 30 mois dans les derniers essais en première ligne. On apprend à s'en servir, à diminuer les doses, à manager la toxicité pour que le malade puisse recevoir son traitement et en tirer un bénéfice. C'est une expérience d'une quinzaine d'années et non pas de trois ans. C'est passé dans les choses de tous les jours pour un hématologue. Nous n'avons pas besoin d'être un expert en myélome pour manier le REVLIMID en entretien.

M. le P^r GUILLOT.- Merci pour la réponse.

M. LE PRÉSIDENT.- Diane ?

M^{me} le P^r BRAGUER.- Maintenant ce serait de l'entretien pour deux ans, de la monothérapie. Cela concerne quand même 1500 patients incidents par an. Pourquoi ne demander que l'agrément aux collectivités ?

M^{me} le Dr SABATIN (Celgene).- Aujourd'hui, REVLIMID est un médicament sur la liste des médicaments en rétrocession.

M^{me} le P^r BRAGUER.- Je sais bien. Mais pourquoi ? Si vous demandez l'agrément aussi en ville, vous ne serez plus restreints à cela. Pourquoi rester restreint aux collectivités ? Cela implique, pour les patients, de se rendre à la pharmacie hospitalière pour la rétrocession.

M^{me} le Dr SABATIN (Celgene).- Vous avez raison, mais en fait, comme vous le savez, les plans de gestion du risque sur les IMiDs sont extrêmement rigoureux. C'est quelque chose que nous pensons pouvoir gérer de façon rigoureuse dans les collectivités et de façon plus compliquée voire très difficile, en officine.

M. LE PRÉSIDENT.- Merci. Dernière question de François Gueyffier.

M. le P^r GUEYFFIER.- Bonjour, je voulais juste que vous reveniez un peu, Professeur Moreau, sur l'étude de 1000 patients aux États-Unis. Quels étaient l'objectif et le plan expérimental de l'étude ?

M. le P^r MOREAU, pour Celgene.- L'étude qui va être publiée à la fin de cette année, dont j'ai parlé tout à l'heure, c'est un essai de phase III. C'est exactement le même essai que l'IFM avait conduit en 2009. Nous avons fait un essai avec du VELCADE, REVLIMID et dexaméthasone (VRD) avec ou sans autogreffe. Nous avons randomisé dans l'essai 1000 malades.

Le but était de regarder si l'autogreffe en première ligne faisait mieux qu'un traitement sans autogreffe en première ligne.

Dans l'essai français, nous donnions dans les deux bras du REVLIMID pendant un an, simplement. C'est un essai commencé en 2009. Il y a longtemps. Il a été publié dans le *New England*.

Dans le même moment, aux États-Unis, le consortium Alliance piloté par Harvard a fait le même essai avec VRD avec ou sans autogreffe, mais dans les deux bras, la maintenance était donnée jusqu'à progression. Il a commencé un peu après le nôtre. Il a inclus plus de 1000 malades. Nous en avons inclus 700. Il va être rapporté à la fin de l'année avec un très long suivi.

De ce que nous savons, même si ce n'est pas encore publié en termes d'abstract, la maintenance avec REVLIMID jusqu'à progression dans les deux bras, donne une PFS considérablement améliorée par rapport à l'essai français. Nous allons pouvoir comparer un essai français avec 700 malades avec une maintenance donnée pendant un an et un essai américain sur 1000 malades avec le même design en amont où la maintenance a été donnée jusqu'à progression. Ce sont des données supplémentaires.

M. le P^r GUEYFFIER.- Je ne pensais pas que cela irait jusque-là. Ce n'est pas pertinent sur la décision du jour. D'abord, nous n'avons pas les résultats. Ce n'est pas une comparaison directe.

M. le P^r MOREAU, pour Celgene.- C'est indirect.

M^{me} le Dr SABATIN (Celgene).- Pour ajouter un complément pour compléter ma réponse à la question de Madame, tout à l'heure. REVLIMID est en mode de distribution contrôlée, en plus. C'est d'autant plus compliqué en ville.

M. LE PRÉSIDENT.- Merci pour vos précisions très importantes et intéressantes. Nous allons vous libérer et statuer entre nous. Merci beaucoup.

(Les représentants de Celgene quittent la visioconférence.)

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Ils sont déconnectés. Nous avons une personne qui s'appelle « invité ». Je ne sais pas qui c'est. Est-ce Hugues ?

(Réponse négative)

Il n'est pas là.

M. LE PRÉSIDENT.- Nous pouvons reprendre la discussion. Il n'y a pas d'éléments nouveaux. L'argumentaire du Professeur Moreau était convaincant avec des arguments précis concernant sa défense d'un traitement qu'il n'appelle pas traitement préventif, mais de maintenance. Si nous maintenons, c'est pour prévenir. Ce sont les notions qu'il a pu apporter sur le risque de cancer, l'incidence de cancer et la tolérance.

Je souhaite la parole à Patrick et Bernard qui avaient demandé la parole en premier. Nous nous souvenons de l'intervention de l'experte que nous avons sollicitée qui n'était pas tout à fait d'accord avec les propos du Professeur Moreau.

M^{me} le Dr DEGOS.- [REDACTED] demande la parole.

[REDACTED], **pour la HAS.**- Très rapidement, c'était pour rappeler que l'avis de janvier 2018, n'avait jamais été finalisé à cause du refus du laboratoire de venir en audition. Finalement, vous n'avez pas d'avis officiel pour le premier examen.

Deuxièmement, en deux ans, le laboratoire aurait pu générer des données répondant aux incertitudes du précédent avis de janvier 2018. Quand M. Moreau dit qu'il ne comprend pas que l'on puisse avoir une position différente d'il y a deux ans, il s'est écoulé deux ans pendant lesquels le laboratoire n'a pas eu de nouvelles données.

M. LE PRÉSIDENT.- Incertitude en termes d'intérêt de survie sans progression et qualité de vie.

[REDACTED], **pour la HAS.**- Exactement, la qualité de vie notamment.

M. LE PRÉSIDENT.- Merci beaucoup [REDACTED].

M. le P^r DUFOUR.- Je trouve que nous avons été sévères sur un SMR insuffisant sur ce produit. Nous avons une survie sans progression dont le gain est extrêmement important. Nous sommes de 15 à 18 mois selon les deux études. Cela revient presque à doubler la survie sans progression

par rapport au bras contrôle, ce qui n'est pas rien. Il y a une tendance à la survie globale. Il y a des incertitudes, mais de là à le mettre en insuffisant, je trouve cela extrêmement sévère.

M. LE PRÉSIDENT.- Je suis un peu d'accord avec toi.

M. le Pr GUILLOT.- C'est un peu compliqué comme dossier. Il y a un problème d'effets secondaires. Les laboratoires minimisent toujours les effets secondaires. Avec les produits, nous avons tendance aussi à le faire. Je l'ai fait en début de réunion. Nous sommes globalement obligés de gérer l'incertitude de tolérance.

Je suis gêné d'avoir les auteurs de guidelines nationaux et internationaux qui ont aussi des rapporteurs du laboratoire. C'est un mélange déjà qui me gêne et met un peu en cause la qualité des guidelines proposées.

Aujourd'hui, sur ce traitement de maintenance, avec la réduction sur deux ans, le mettre en insuffisant, cela paraît franchement compliqué. Je suis d'accord avec Erick. Effectivement, pour beaucoup d'équipes, c'est un traitement qui est devenu un traitement de consolidation ou de maintenance préventive, je ne sais pas comment l'appeler. Il est un peu systématique.

Sur l'induction de résistance, il n'a pas mal répondu, sachant que ce sont des arguments indirects. Il n'a pas donné de niveau de preuve précis pour dire que si on ne donne que deux ans, on n'a pas d'induction de résistance. Je serai bien revenu sur l'évaluation non officielle, comme le rappelait [REDACTED], que nous avons fait initialement sur ce produit dans cette situation.

M. LE PRÉSIDENT.- Merci Bernard. Il est 11h11. François.

M. le Pr GUEYFFIER.- J'ai échangé un peu avec [REDACTED] après. Pouvez-vous rappeler le contenu de la prise de position d'Étienne ? Il n'avait pas fait de rapport écrit, je crois. J'avoue que sur des cas comme cela, compliqués, parce que ce n'est pas de la cardiologie vraiment, je n'ai pas de souvenir précis de ce que disait Étienne. Certains peuvent-ils le rappeler ?

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Nous n'avons pas de rapport d'Étienne ?

[REDACTED], pour la HAS.- Non, il avait simplement pris la parole en commission.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Je vais retrouver la sténo.

M. le Pr NIAUDET.- Je l'ai sous les yeux : 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 étant insuffisant. Nous n'avons pas de données allant plus dans un sens qu'à l'époque. Mais changer l'évaluation de l'époque, je ne trouve pas d'argument dans le dossier pour modifier l'évaluation.

M. le Pr NIAUDET.- C'est ce qu'avait dit Étienne dans ses interventions.

M. le D^r KOUZAN.- J'ajoute que je suis frappé par l'unanimité des guidelines. Il faudrait des arguments extrêmement forts pour s'inscrire contre ce courant dominant.

M^{me} le D^r DEGOS.- J'avais noté que dans les nouveaux protocoles avec les nouveaux médicaments, nous remettons en cause le problème du traitement d'entretien. Il n'a pas parlé de cela, mais il y a des protocoles en cours avec DARZALEX qui n'ont pas en première ligne de traitement d'entretien.

[REDACTED], **pour la HAS.**- À ma connaissance, non, mais pour l'instant, nous n'avons pas vu DARZALEX première ligne chez les patients éligibles à la greffe. On n'a vu que les inéligibles. À ma connaissance, non. Ce serait introduire trop de variabilités.

M. le P^r CLANET.- C'est ce qu'avait dit M^{me} Malphettes.

[REDACTED], **pour la HAS.**- Nous avons reçu un mail de M. Lengline.

M. LE PRÉSIDENT.- Il allait dans le même sens, mais il n'était pas pleinement satisfait du niveau de preuve, mais il se laissait aller à l'évaluation précédente. Il ne se prononçait pas de façon aussi ferme que lors de ses prises de position lors de la CT.

[REDACTED], **pour la HAS.**- Il disait simplement que sur le positionnement dans la séquence, c'était compliqué. Nous n'avons pas toutes les données sur les rechutes ultérieures, etc.

M. Le P^r THIERRY.- L'impact des liens et des conflits d'intérêts sur la production des guidelines est désormais parfaitement documenté surtout aux États-Unis, surtout si on se réfère au NCCN, sans doute moins à l'ESMO.

Deuxièmement, on peut s'étonner de la revendication du recul important sur le médicament et en même temps de ne pas avoir de chiffre sur la survie globale et sur la qualité de vie. Maintenant, je pense qu'il est très difficile de maintenir un SMRi pour les patients qui ont des relations suivies avec la profession d'hématologie, qui ferait bien quelquefois de se remettre en cause, je pense.

M. LE PRÉSIDENT.- C'est vrai. Je suis d'accord sur tout.

Qui voulait prendre la parole ?

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Françoise, pour rappeler les conclusions de M^{me} Malphettes, je crois.

M^{me} le D^r DEGOS.- Est-ce que vous voulez que je dise ce qu'a dit Étienne ?

Concernant REVLIMID, l'argument et l'usage courant et les recommandations, les données sont discordantes. La PFS est discutable comme end point comme on l'a déjà pris en compte dans le contexte pas très éloigné.

Le point qui me semble important est de dire qu'on n'a pas d'éléments pour positionner le REVLIMID dans la séquence des traitements (induction, entretien, rechute, rechute ultérieure), ni

dans potentialisation antagoniste des combinaisons à chaque stade. Je n'ai pas d'avis très franc. Je serais plutôt favorable au maintien du SMRi, mais cela ne me choque pas vraiment que la CT vote autrement.

M. LE PRÉSIDENT.- Nous avons tous les éléments. Nous allons passer au vote. Nous allons commencer par le SMR. Nous allons faire comme la dernière fois. Vous vous prononcez d'emblée pour le niveau de SMR.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Pour éviter de tomber dans l'écueil de ce matin, je propose de faire un vote suffisant/insuffisant et s'il est suffisant, de chiffrer le suffisant et l'ASMR.

M. LE PRÉSIDENT.- Nous faisons suffisant ou insuffisant.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Je fais partir le mail tout de suite et je vais pouvoir compter les voix.

(Il est procédé au vote.)

[REDACTED], pour la HAS.- J'ai regardé pour DARZALEX en première ligne que vous verrez au mois d'avril chez les patients éligibles à la greffe. Dans l'essai pivot, ils évaluaient la possibilité de faire un entretien par DARZALEX post-greffe. Il n'y a pas d'entretien par REVLIMID dans l'essai pivot qui supporte l'utilisation DARZALEX chez les patients greffables. C'est plus des essais qui vont évaluer DARZALEX en entretien, en induction puis en entretien post-greffe.

M. LE PRÉSIDENT.- C'est ce qui a été fait avec REVLIMID.

M^{me} le Dr DEGOS.- Si nous avons besoin de plaider quelque chose, il faudra prendre Moreau. C'est clair.

M. LE PRÉSIDENT.- Ou toi !

M^{me} le Dr DEGOS.- Non, je n'ai pas sa façon et son assurance.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- J'ai le compte.

Insuffisant : 4 voix

Suffisant : 13 voix

C'est donc un SMR suffisant à la majorité qui vient d'être voté. Je vous propose de nous renvoyer en vote 2. Qu'est-ce que vous votez parmi le suffisant important, modéré ou faible et en termes d'ASMR ?

La revendication du laboratoire était ?

[REDACTED], pour la HAS.- SMR important et pas d'ASMR.

Par rapport à l'audition, il n'y a pas de revendication sur l'ASMR, mais à la base, ils revendiquaient une ASMR de niveau V.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Les membres doivent revoter sur le niveau de SMR en suffisant : faible, modéré ou important. Vous pouvez aussi vous abstenir. Pour ASMR, c'est V ou abstention. Est-ce clair ?

(Réponse positive)

M^{me} le D^r DEGOS.- Nous faisons la pause ?

M. LE PRÉSIDENT.- Cela dépend des laboratoires.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Nous avons pris contact et ils ont des experts. Nous proposons de faire ENTYVIO, puis d'aller manger et nous basculons LUCENTIS au moment des PIS que nous avons annulées. Le comptage va être long. Je vous propose de compter, on va enchaîner sur ENTYVIO.

M. le P^r DUFOUR.- Je n'ai pas reçu de mail.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Si tout le monde a voté, je peux faire le décompte.

(Les membres procèdent au vote par le mail.)

Résultat du vote :

- SMR faible : 11

- SMR modéré : 6

- abs : 1

- ASMR V : 17

- abs : 1

SMR faible et ASMR V