



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercrèdi 9 juillet 2020

Seul l'avis de la CT fait foi - Occurrences 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. NINLARO (ixazomib [citrates d']) (CT-18381) – Réévaluation SMR et ASMR

M^{me} GATTULLI, pour la HAS. - Il n'y a pas de déport sur ce dossier.

[REDACTED], pour la HAS. - Il s'agit d'une réévaluation de la spécialité NINLARO, l'ixazomib, un inhibiteur du protéasome indiqué dans le traitement du myélome multiple chez les patients adultes ayant reçu au moins un traitement antérieur, donc à partir de la 2^{ème} ligne. Vous le revoyez parce que lors de l'inscription pour le remboursement en 2017, la Commission avait souhaité disposer des résultats à plus long terme sur la tolérance parce que les données de l'étude pivot à l'époque du 1^{er} examen avaient un suivi médian limité, autour de 15 mois. Vous aviez souhaité revoir ce produit dans les 2 ans. Le laboratoire a déposé un dossier comportant notamment des données de suivi de tolérance et également d'efficacité parce que le dossier repose principalement sur une 3^{ème} analyse intermédiaire de l'étude pivot TOURMALINE-MM1. Dans cette 3^{ème} analyse intermédiaire, en termes d'efficacité, il s'agissait principalement de données de survie globale et, en effet, à la date de cette 3^{ème} analyse intermédiaire, le suivi médian est d'environ 50 mois. À ce jour, la significativité statistique n'a pas été atteinte dans le groupe NINLARO en association avec lénalidomide et dexaméthasone, par rapport au groupe placebo. Le hazard ratio est 0,915 avec un intervalle de confiance est de 0,736 pour la borne inférieure et 1,136 pour la borne supérieure.

Pour l'instant, la médiane de survie globale n'est atteinte dans aucun des 2 groupes. L'analyse finale de survie globale dans cette étude est prévue pour le second semestre 2020.

En termes de donnée de qualité de vie, nous n'avons pas de nouvelles données pour cette réévaluation.

Concernant la tolérance, la demande principale de la Commission, pour cette troisième analyse intermédiaire, le profil de tolérance est similaire à celui observé lors de l'analyse précédente que la Commission avait déjà vue. Il n'y a notamment de nouveau signal de tolérance identifié ni dans l'étude sur cette période.

Les risques importants importants au PGR pour ce produit sont :

- Des événements gastro-intestinaux de type nausées, vomissements, diarrhées ;
- Des neuropathies périphériques.

Lors du 1^{er} examen, le produit avait obtenu un SMR important et une ASMR V par rapport à l'association lénalidomide et dexaméthasone sur la base de données de survie sans progression, avec une différence de presque 6 mois avec un suivi médian de 15 mois. Cependant, La Commission avait souligné le caractère potentiellement peu robuste de cette démonstration, car une évaluation réalisée par le Comité indépendant de relecture n'avait pas été cohérente avec

celle des investigateurs ni lors d'une seconde analyse ultérieure. À l'époque, les données de survie sans progression comportaient quelques limites ce qui avait justifié cette ASMR de niveau V. Le laboratoire ne sollicite pas de modification de la notation précédente ni en termes de SMR ni d'ASMR.

Monsieur Lengliné, voulez-vous ajouter quelque chose sur ce dossier ?

M. le D^r LENGLINE.- Pas spécialement, c'est très complet. Il s'agit d'une 3^{ème} réévaluation du même essai clinique. D'habitude, ils sont présentés très, très précocement, donc nous avons des interrogations sur les éventuels essais à long terme.

Le dossier ne montre rien de plus que ce que nous savions déjà. En gros, la comparaison de ce placebo/Lendex et ixazomib/LenDex donne peu plus de troubles digestifs, 10 % de plus, que ce soit diarrhées ou constipation ; un peu plus de neuropathies périphériques. Néanmoins, par rapport aux autres inhibiteurs de protéasome, le profil de tolérance sur la neuropathie est plus favorable, cependant, c'est exactement pareil que la précédente réévaluation. Selon l'expression consacrée, je pense que les données ne sont pas de nature à modifier notre précédente évaluation.

M^{me} le P^r DEGOS.- Bien dit !

Du côté des effets secondaires, il n'y a pas grand-chose de nouveau et la survie globale est attendue.

M. le D^r LENGLINE.- C'est cela.

M^{me} le P^r DEGOS.- Ils auraient pu attendre le 2^{ème} semestre 2020.

M. le D^r LENGLINE.- C'est peut-être à la demande de la Commission que nous le revoyons maintenant.

[REDACTED], pour la HAS.- Nous leur avons demandé dans les deux ans et comme l'avis initial était de juillet 2017, ils ont déposé à la fin de l'année 2019. Il était dans les temps.

M^{me} le P^r DEGOS.- Ils sont compliants.

[REDACTED], pour la HAS.- Oui, voilà. Nous allons les revoir.

M^{me} le P^r DEGOS.- Il demande simplement le maintien de l'avis précédent. Y a-t-il des questions sur ce dossier ?

M. le D^r BLONDON.- J'aurais une question pour Étienne. En revoyant ce dossier, on s'aperçoit qu'il y a un bénéfice limite statistiquement et pas très robuste d'après l'analyse en survie sans progression, sans bénéfice en survie globale et avec une tolérance dégradée, notamment avec des effets secondaires digestifs et une thrombopénie. Si nous regardions ce dossier sur ces

données, sans nous dire que c'était une réévaluation, nous pourrions discuter d'un SMR insuffisant et non un SMR. Je voulais avoir ton avis sur ce point.

M. le D^r LENGLINE.- Le critère de jugement principal était la survie sans progression évaluée par un Comité indépendant qui avait montré une différence statistique non significative, mais qui n'avait pas été retrouvée par les investigateurs qui évaluaient la survie sans progression.

Sur la survie globale, je crois que les données seront analysées seulement à la fin de l'année ; c'est encore trop tôt pour évaluer. C'est pour cette raison que nous avons octroyé une ASMR de niveau V.

Les effets secondaires ne sont pas majeurs. Les troubles digestifs ne sont pas majeurs ; les effets secondaires hématologiques, je suis toujours extrêmement circonspect sur ce genre d'analyse parce qu'ils peuvent être liés à la maladie. Ce n'est pas toujours le médicament qui en est à l'origine. Le problème est que si nous changeons notre évaluation, nous nous contredisons alors que nous n'avons pas de données différentes.

Je ne veux pas préjuger de la nature du début que nous aurions pu avoir avec ce dossier-là, mais en effet, c'est fragile.

M. le D^r BLONDON.- Nous avons des données de survie globale que nous n'avons pas auparavant.

M^{me} le P^r DEGOS.- Il n'y a pas de données de survie globale.

M. le D^r KOUZAN.- Supposons que dans 6 mois ou 1 an, il n'y ait toujours pas davantage de survie, est-ce que le SMR pourrait basculer sur insuffisant ?

M. le D^r LENGLINE.- Ce serait la conséquence de notre débat. J'aurais du mal à défendre un médicament qui ne démontre pas une efficacité sur des critères robustes de jugement. La survie globale, notamment dans les maladies oncologiques où il y a plusieurs lignes de traitement, peut être difficile à interpréter pour différentes raisons et aussi par le fait qu'il y a souvent des cross-overs. Mais, oui, il n'est pas du tout impossible que le SMR devienne insuffisant si nous avons des données qui...

M^{me} le P^r DEGOS.- Pour le dossier que nous avons aujourd'hui, il n'y a pas de modification des effets secondaires et pas de démonstration de la survie globale et une demande de maintien de l'évaluation précédente. Je pense que nous pouvons accéder à la demande du laboratoire.

M. le D^r LENGLINE.- Oui, dans la mesure où c'est une ASMR V.

M^{me} le P^r DEGOS.- L'évaluation précédente, c'était le Maintien du SMR important avec une ASMR V. pouvons-nous voter sur le maintien de cet avis ?

M. le D^r NIAUDET.- Leur demandons-nous une nouvelle évaluation ?

M^{me} le P^r DEGOS.- Elle va venir dans 6 mois.

M. le D^r NIAUDET.- Oui, mais il faut le préciser.

M^{me} le P^r DEGOS.- Oui, mais ils nous disent eux-mêmes qu'ils vont nous la donner.

M. le P^r CLANET.- Je pense que nous maintenons l'avis sous réserve d'une réévaluation dès que les données de survie globale seront disponibles.

M^{me} le P^r DEGOS.- Nous disons : maintien de l'avis jusqu'à la revue du dossier avec les données de survie globale qui sont annoncées.

Nous votons sur le maintien.

Il est procédé au vote par appel nominal.

Pour le maintien de l'avis précédent : 14 voix

Abstention : 1

M^{me} le P^r DEGOS.- Pouvons-nous aussi l'adopter sur le ?

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- J'avais juste un point et j'aurais peut-être dû intervenir un peu plus tôt. Depuis la dernière réévaluation, vous avez réévalué KYPROLIS.

[REDACTED], pour la HAS.- Oui, absolument.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- DARZALEX est arrivé avec des données d'un bon niveau de preuve. Nous devrions peut-être le marquer dans la stratégie thérapeutique de ce médicament-là.

M^{me} le P^r DEGOS.- À ce moment-là, il faut rédiger la stratégie donc nous ne l'adoptons pas tout de suite.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Nous l'adopterons le 22 juillet 2020.

M^{me} le P^r DEGOS.- Je crois que nous sommes au terme de notre double marathon.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Bernard vous fait dire qu'il n'a pas de remarques suite à l'avis de REMSIMA que vous avez pris. Si vous n'avez pas de remarques et pas d'objections, vous pouvez demander à l'adopter.

M^{me} le P^r DEGOS.- Y a-t-il des objections à l'adoption ?

Aucune objection.