

HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 16 décembre 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 services, 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. BLENREP 100 mg* (belantamab mafodotin) (CT-18835) Audition

M^{me} le D^r DEGOS.- Est-ce que Pierre COCHAT nous a rejoint, ou est-ce qu'il faut que je prenne la main ?

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Oui, je crois qu'il faut que vous preniez la main Françoise. Elisabeth, est-ce que le quorum, ça va ?

M^{me} GATTULLI, pour la HAS.- Attends, je fais attention de ne pas faire rentrer.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- On a le quorum, c'est bon. Nous pouvons commencer, Françoise, et faire rentrer après progressivement, les autres membres, le laboratoire GSK.

M^{me} GATTULLI, pour la HAS.- Je les fais rentrer et tous les membres de la CT peuvent participer à cette audition.

M^{me} le D^r DEGOS.- Mathilde vous me direz quand il faudra que je repasse la main ?

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- C'est bon, on accueille le laboratoire et l'expert du laboratoire.

Messieurs MOREAU, TESSIER, COLIN et Madame AOUABED rejoignent la séance.

M^{me} le D^r DEGOS.- Bonjour et merci de nous avoir rejoints. Nous allons réexaminer le dossier BLENREP. Tout d'abord, nous allons demander à notre évaluateur, de rappeler rapidement le dossier. Nous vous donnerons la parole ensuite.

M. Le Président.- Je suis revenu, je suis désolé. Merci.

Le Chef de projet.- Merci, bonjour tout le monde. Vous recevez aujourd'hui le laboratoire GSK pour une audition concernant la demande d'inscription de la spécialité BLENREP belantamab mafodotin. C'est un anticorps monoclonal anti-BCMA conjugué dans l'indication, en monothérapie pour le traitement des patients adultes atteints de myélome multiple, ayant reçu au moins quatre traitements antérieurs et dont la maladie est réfractaire à au moins un inhibiteur du protéasome, un agent immunomodulateur et un anticorps monoclonal anticapécitabine des 38 et dont la maladie a progressé.

Dans l'avis du 4 novembre, la commission avait conclu à un service médical rendu important et à une ASMR V dans la prise en charge, compte tenu notamment des données d'efficacité à court terme sur la réponse globale dans des situations qui engagent le pronostic vital et pour lesquels les options thérapeutiques sont limitées. Compte tenu également des incertitudes sur la pertinence clinique du critère de jugement principal et également des incertitudes sur la quantité d'effets faute de données comparatives, et sur le maintien de cette efficacité à plus long terme.

La commission avait également souligné la toxicité significative du produit, avec un profil de tolérance, notamment oculaire. Par ailleurs, la commission a reconnu l'intérêt de disposer de ce médicament, qui a été évalué après l'échec d'un anticorps anti CD 38, je laisse la parole au laboratoire pour sa présentation.

M^{me} AOUABED.- Très bien, merci Madame. Bonjour à tous. Merci de nous recevoir pour cette audition consacrée à BLENREP. Je suis Sabrina AOUABED, Directrice accès au marché Oncologie, et pour représenter les laboratoires GSK, je suis accompagnée du Docteur Christophe TESSIER et de Xavier COLIN. Nous avons également le Professeur MOREAU, expert du myélome multiple.

Diapositive 2. Le premier sujet que nous voulions aborder avec vous aujourd'hui, c'est le niveau d'ASMR IV que nous sollicitons pour pouvoir mettre BLENREP à disposition des patients. Nous le voulions également revenir sur les délais de disponibilité de l'étude DreaMM 2, puisque le rapport final sera disponible en novembre 2022. D'ici là, les données disponibles sont celles qui sont liées à l'ATU, comme indiqué dans l'avis actuellement.

Je vais maintenant laisser la parole au Professeur MOREAU qui, en tant que clinicien, va partager son expérience autour du BLENREP.

M. le P^r MOREAU.- Bonjour, est-ce que vous m'entendez bien ?

M. Le Président.- Bien, c'est un bien grand mot, parce que ce n'est pas très fort.

M. le P^r MOREAU.- Je vais essayer de parler plus fort. Bonjour à tous.

Diapositive 3. Je m'appelle Philippe MOREAU, je travaille dans le service d'hématologie du CHU de Nantes et actuellement, je suis le président de l'Intergroupe francophone du myélome, le seul groupe coopérateur en France qui travaille sur cette pathologie. Je suis également vice-président de la Société internationale du myélome, qui édicte des *guidelines* de traitement, et j'ai été investigateur dans les essais DreaMM 2 notamment qui conduisent à la discussion d'aujourd'hui sur l'évaluation du BLENREP.

La diapositive 4, comme vous le savez bien, parce que vous avez évalué beaucoup de médicaments dans le myélome récemment, le myélome reste une maladie incurable. La médiane d'âge est de 70 ans environ. On sait que la première réponse au traitement est vraiment cruciale. C'est celle qui va être associée à la plus longue réponse. Malheureusement, la grande majorité des patients vont rechuter, et on sait qu'à chaque rechute, la durée de réponse et la durée de rémission va être de plus en plus courte jusqu'à ce que l'on atteigne un état d'impasse thérapeutique, après avoir utilisé les grandes classes thérapeutiques qui sont actuellement à notre disposition.

Diapositive 5. Cette diapo est vraiment très importante, elle montre la survie des patients qui deviennent réfractaires au cours du temps aux classes thérapeutiques disponibles. On considère que les patients triples réfractaires ont une survie qui est très courte. Vous voyez là les courbes de survie tirées d'un essai observationnel américain. Les mêmes courbes sont disponibles en

Europe. Vous voyez que la survie des malades, qui sont triples réfractaires est environ de neuf mois, et les malades Penta-réfractaires, leur survie médiane est de moins de six mois. Vous voyez cette pente malheureusement dramatique.

Qu'est-ce qu'un malade triple réfractaire ? C'est un malade qui est

- réfractaire aux immunomodulateurs, le lénalidomide, le pomalidomide,
- réfractaire dans la deuxième classe aux inhibiteurs du protéasome, bortézomib, carfilzomib, ixazomib, qui sont actuellement disponibles,
- et réfractaire à cette troisième classe thérapeutique importante des anticorps anti CD 38, le daratumumab et l'isatuximab, que vous connaissez.

Et les malades penta-réfractaires. Ce sont des malades qui ont reçu deux inhibiteurs du protéasome, deux imides et un anticorps anti CD 38. On est dans cette situation où l'on n'a plus grand-chose malheureusement à proposer sur un plan thérapeutique à nos malades, et ils vont décéder rapidement.

Diapositive 6. Voilà les données que l'on a eues dans l'essai preaMM 2 à la dose de BLENREP de 2,5 milligrammes/kilo, qui est la dose qui va être utilisée en clinique par voie intraveineuse toutes les trois semaines. Chez ces malades qui étaient tous triples réfractaires, on a 32 % de réponses. Si l'on rajoute les malades qui ont eu une réponse minime, on arrive à 36 % de réponse.

L'essai a atteint son objectif qui était de montrer au moins 30 % de réponses. C'est très important d'avoir des réponses chez des malades qui sont en échec de tout. Lorsque l'on a utilisé le daratumumab pour la première fois, le taux de réponse au daratumumab était de 30 % chez des malades qui étaient réfractaires aux inhibiteurs du protéasome et réfractaires aux imides. Ici, on a 30 % de réponses chez les malades qui sont déjà réfractaires au daratumumab, déjà réfractaires aux inhibiteurs du protéasome et aux imides.

Pour nous, c'est une donnée extrêmement importante de montrer que chez les malades en impasse, on a un taux de réponse qui est significatif. Et la réponse est associée à l'arrêt des douleurs. Ces malades réfractaires ont mal, comme vous le savez le myélome est une maladie osseuse qui fait mal.

De manière très importante, lorsque l'on regarde la survie sans progression selon la réponse chez ce sous-groupe de malades en réponse partielle, ou en réponse minime, on a une survie médiane sans progression qui est tout à fait importante, et qui est en médiane de 14 mois. Les malades qui vont répondre, c'est seulement un tiers d'entre eux, néanmoins, la PFS est vraiment tout à fait significative.

Vous voyez qu'à l'inverse, les malades non répondeurs, malheureusement, vont progresser extrêmement vite dans leur maladie. Ce qui est aussi crucial à évoquer, vous voyez la courbe rouge et la courbe en bleu, ce sont les malades qui sont en réponse partielle ou en réponse minime et réponse partielle. Ce groupe de malades d'environ un tiers, vous voyez que la survie

est tout à fait importante puisque ces patients, plus de 70 % d'entre eux, sont en vie à 18 mois. Et dans l'essai DreaMM 2, à la dose recommandée, la médiane de survie n'est pas atteinte, donc plus de 70 % de survie à 18 mois. C'est à mettre en rapport avec la diapo que je vous ai montrée juste avant, où les malades triple-réfractaires ou une survie médiane qui est extrêmement courte. Là, il y a un vrai gain de survie.

Et à l'inverse, vous voyez que les malades non répondeurs, c'est la courbe verte, et la courbe marron, on retombe sur la survie médiane qui est décrite dans ces cohortes de patients qui n'ont pas pu bénéficier du BLENREP, ou qui n'ont pas eu de réponse au BLENREP. Lorsque l'on répond, on va survivre plus longtemps et c'est vraiment tout à fait crucial pour nos patients.

On sait très vite si les malades vont répondre avec cette molécule. En général, après...

M. Le Président.- On ne vous entend pas.

M. le Pr MOREAU.- Le délai médian de réponse est de 1,5 mois. On va très vite savoir si un malade répond ou pas, et l'on ne va pas prolonger bien entendu des administrations inefficaces au-delà de quatre à cinq mois. On ne le fait jamais, puisque l'on sait que le malade va répondre en général très vite au traitement.

La diapositive 9 montre la toxicité. Il y a un profil de toxicité qui est maintenant bien connu. Vous savez que cet anticorps administre une toxine et que cette toxine a une toxicité oculaire. La kératopathie est une toxicité spécifique au BLENREP. Elle est tout à fait gérable. Chaque fois que l'on a une nouvelle classe thérapeutique, on a un nouvel effet secondaire qui apparaît. Le VELCADE et les inhibiteurs du protéasome, on a découvert la neuropathie. On a découvert les herpès, ou la varicelle qui réapparaissent chez nos malades. Lorsque l'on a eu les imides, on a découvert la thrombose et on a appris à manager cette thrombose, comme nous l'avons appris, à manager les neuropathies dans le VELCADE.

Et là, avec le béla-maf, il y a cette toxicité spécifique oculaire, la kératopathie qui survient chez 70 % des malades. Cette kératopathie va précéder l'apparition de symptômes oculaires. Elle précède de quelques jours l'apparition des symptômes. Tous les malades qui ont une kératopathie ne vont pas faire de symptomatologie oculaire. Seulement 56 % des malades ont une symptomatologie oculaire. Si l'on fait un suivi conjoint avec les ophtalmos, l'ophtalmo va voir apparaître la kératopathie et va nous dire une kératopathie s'installe. Et on va éventuellement diminuer les doses ou élargir l'intervalle de temps entre chaque dose.

56 % des malades ont un symptôme oculaire, mais vous voyez que les baisses d'acuité visuelle surviennent chez 20 % des malades, et un arrêt définitif lié à une symptomatologie oculaire est très peu fréquent, chez seulement 3 % des malades.

On va apprendre au cours du temps, avec cette collaboration hémato-ophtalmo, à gérer cette kératopathie.

On en a parlé aussi de réaction à la perfusion, puisque c'est un médicament qui se donne par voie intraveineuse. Ce n'est pas pour nous un souci. Vous savez que c'est très fréquent avec le daratumumab, ou l'isatuximab, les anti CD 38. Là, on a très peu de réactions liées à la perfusion. C'est moins de 20 % des cas, c'est toujours à la première perfusion et c'est un grade I, alors qu'il n'y a même pas de recommandation, de prémédication systématique.

La diapositive 10, où vous voyez que ce médicament a été extrêmement utilisé en France puis, dans le cadre de l'ATU nominative ou ensuite l'ATU de cohorte, on arrive à plus de 300 malades qui ont été traités en 14 mois. Cela témoigne bien du besoin.

Ce qui est important aussi, c'est de voir que le médicament a été très largement utilisé en France, que ce n'est pas localisé à quelques centres ultras expérimentés. Il y a vraiment eu presque 100 centres en France qui ont utilisé le béla-maf. Cela veut dire qu'il y a un vrai besoin, que les hématologues qui prennent en charge les patients porteurs du myélome ont besoin de ce médicament. Il va bénéficier à un sous-groupe de malades, les patients répondeurs. Nous savons que la réponse arrive vite, mais lorsque l'on répond, on a une survie qui est vraiment améliorée de manière très significative.

Diapositive suivante, et pour moi, ce sera la dernière. Le béla-maf répond à une situation d'impasse thérapeutique. C'est une nouvelle classe thérapeutique avec une vraie innovation. On voit que les réponses sont rapides. Lorsqu'elles sont installées, elles sont durables, avec un bénéfice clinique incontestable pour les malades en termes de douleur et en termes de survie. A mon avis, c'est un point tout à fait crucial pour nos patients. On a eu une toxicité oculaire qui est liée à la toxine, qui est connue et que l'on va apprendre à gérer. Elle est gérable avec une collaboration avec nos collègues ophtalmos.

Je n'ai pas parlé des traitements. On sait que les collyres avec des corticoïdes ne servent à rien. Par contre, lorsque l'on a eu une sensation de sécheresse oculaire, on peut utiliser les collyres tout simples pour améliorer les patients.

C'est un vrai besoin pour nous, dans notre activité de prise en charge des patients porteurs de myélomes. Le béla-maf répond à un besoin réel pour les malades. Je vous remercie de m'avoir écouté.

M^{me} AOUABED.- Pour toutes ces raisons, nous vous demandons de reconnaître la valeur ajoutée de BLEMPREP pour ces patients qui n'ont pas d'autres alternatives thérapeutiques. Nous sollicitons une AMR IV, ce qui permettrait de faire une demande de prise en charge dérogatoire. Merci de votre attention, et nous sommes maintenant disponibles pour toute question.

M. Le Président.- Merci beaucoup à tous les deux ans. Je pense qu'il y a des questions. J'en ai une petite pour démarrer, qui est un peu en dehors de la problématique, mais qui m'intrigue malgré tout. Avez-vous une idée, Monsieur MOREAU, de la physiopat ? de cette toxicité oculaire. Ce n'est pas très fréquent, les kératopathies iatrogènes. Vous n'avez pas de micro ?

M. le P^r MOREAU.- Oui, on a des petites coupures, mais j'ai cru comprendre votre question : physiopat. de la toxicité oculaire. Oui, la toxine, qui est la MMAF, va s'accumuler au niveau de la cellule souche cornéenne et va entraîner ces petites lésions kystiques de la partie supérieure de l'épithélium. Ce qui est très important, c'est que lorsque l'on arrête le traitement, on a une résolution ad integrante des lésions. Je ne l'ai pas mentionné dans mon topo. C'est complètement réversible. Il n'y a aucun patient qui a perdu la vision. Et lorsque l'on a eu une kératopathie significative, en deux mois le malade va récupérer lorsque l'on arrête le traitement. Ce ne sont pas des dégâts irréversibles. On peut espacer, on peut diminuer la dose, on adapte le traitement. C'est connu avec d'autres drogues, en cancérologie, qui utilise cette toxine couplée à un anticorps, puisque c'est disponible dans d'autres médicaments.

M. Le Président.- Entendu. Merci. Nous avons une question d'Etienne LENGLINE.

M. le D^r LENGLINE.- Bonjour. Merci beaucoup pour votre présentation. J'avais deux petites questions. La première, c'est qu'il y a un certain nombre d'essais qui sont en cours avec des CAR T-cells qui sont dirigés contre la même antigène la BCMA. Le fait d'avoir reçu ce produit est-il un critère d'exclusion pour rentrer dans cet essai ? Et si cela ne l'est pas, est-ce que comme nous l'avons vu pour le CD 19 et les CAR T-cells CD 19, il y a un risque que cela fonctionne moins bien ?

Et la deuxième question, c'est sur les données de l'ATU. C'est vrai que c'est impressionnant d'avoir autant d'ATU, et nous sommes vraiment extrêmement déçus de n'avoir aucune donnée dans ces recueils d'ATU d'efficacité. Est-ce que cela sera disponible pour pouvoir être examiné ? Je pense que vous avez lu la teneur des débats que nous avons eus lors de l'examen. C'est toujours assez compliqué d'évaluer un produit sans étude comparative. Accumuler des données d'efficacité, cela nous aiderait à juger de l'apport du médicament.

M. le P^r MOREAU.- Bien sûr, ce sont deux questions, deux points très importants. Pour les CAR T, effectivement, qui sont en développement, vous allez, je pense, bientôt évaluer les CAR T dans le myélome. Les CAR T qui sont développés pour le moment et qui sont le plus avancé, AI2CEL, BB21-21 de chez CELGENE BMS, c'est la même cible, c'est le BCMA.

Le problème avec les CAR T, c'est que comme vous le savez, il y a ce long process de fabrication. Alors qu'avec le BLENREP, on a eu une drogue qui est *off the shelf*, comme disent nos collègues anglo-saxons, immédiatement disponible. C'est un vrai plus. Nous savons qu'avec les CAR T, entre le temps qu'on sélectionne un malade pour le CAR T et on va administrer le CAR T, il y a deux mois. Nous savons que tous les malades ne peuvent pas bénéficier du CAR T. Nous allons donc « perdre » entre 25 % et un tiers des malades.

Avons-nous des données BLENREP après CAR T ou vice versa ? Il commence à (*coupure son*). On sait que le BCMA va être réexprimé quand la maladie va progresser. Ce n'est pas un critère d'exclusion de pouvoir recevoir du BLENREP après CAR T ou vice versa.

Dans les études CAR T en cours, il y a d'ailleurs des essais qui ciblent spécifiquement des malades qui ont été exposés au BLENREP précédemment. Ce n'est pas exclusif et on ne pénalisera

éventuellement pas les malades lorsqu'on leur a donné, par exemple, du BLENREP. Cela ne les exclura pas d'un traitement à base de CAR T.

Votre question sur l'évaluation de l'ATU. En tant que groupe coopérateur, l'IFM a sollicité la firme GSK pour analyser les données d'ATU en vie réelle. C'est quelque chose qui est validé par GSK et c'est quelque chose que l'on va le faire. Nous avons déjà un groupe d'experts au sein de l'IFM qui est chargé d'évaluer l'ATU de BLENREP. Nous avons « nommé » des médecins qui vont faire ce travail. On a fait notre grille d'évaluation en termes d'efficacité et de relevé global de la toxicité. Et cela a été validé par GSK qui va nous aider pour le monitoring de ces dossiers. Ces données seront disponibles.

Maintenant, il y a peut-être d'autres études qui sont proposées. Je laisse la firme répondre sur ce point précis, en plus de la collaboration avec l'IFM.

M. le D^r TESSIER ou M. COLIN - Je prends le relais du Professeur MOREAU, pour apporter une petite précision. Effectivement, nous avons ce projet avec en collaboration avec l'IFM, en ce qui concerne la partie ATU nominative. Nous avons également un autre projet qui portera sur la période ATU de cohorte, voire POST-ATU, pour lequel nous avons également engagé une étude rétrospective, pour laquelle nous aurons normalement des données disponibles d'ici la fin 2021.

M. Le Président. - OK, merci. Il y a une question de Françoise DEGOS.

M^{me} le D^r DEGOS. - Pour continuer la question sur l'ATU, Philippe MOREAU a parlé des données de toxicité et des effets secondaires, allez-vous collecter des données de survie ?

M. le D^r TESSIER ou M. COLIN - Oui, tout à fait. C'est prévu dans le cadre des deux projets, que ce soit celui de projets collaboratifs avec l'IFM. Le critère primaire se fera de la survie globale et également dans le projet d'ATU de cohorte et les prestataires.

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

M. Le Président. - Merci, OK. Une question de Bernard GUILLOT.

M. le P^r GUILLOT - Oui, merci de votre présentation intéressante. On est toujours un peu gêné dans les raisonnements qui consistent à dire que les répondeurs tirent bénéfice du produit, et les répondeurs non. Parce que là, vous avez 30 % des patients qui sont répondeurs, il y a donc 30 % des patients qui bénéficient du traitement, mais cela veut dire que 70 % des patients n'en bénéficient pas. Avez-vous un marqueur qui vous permet de savoir si le patient va être rapporteur ou non ? Parce que c'est tout de même ennuyeux d'imposer à 70 % des patients éligibles un traitement qui ne va pas marcher.

M. le P^r MOREAU. - C'est un très bon point. Effectivement, malheureusement, je dirais, en hématologie et en cancérologie, c'est toujours la même chose, quand on teste des médicaments chez les malades ultra avancés. Non, à l'heure actuelle, nous n'avons pas de marqueurs prédictifs de la réponse qui vont pouvoir nous dire : « chez ce malade, ça va marcher. Chez ce malade, cela

ne va pas marcher. » Ce serait vraiment idéal d'avoir un biomarqueur d'activité, mais cela n'existe pas. Et pour le moment, dans le domaine du myélome, cela n'existe pour aucun médicament. J'insiste cependant sur le fait qu'on sait très vite, si un malade ne va pas répondre.

Un malade qu'il y a eu trois injections de béla-maf et qui ne répond pas, cela ne sert à rien de continuer. C'est un message qui est déjà bien diffusé au sein de la communauté hématologique, des médecins, qui prennent en charge des patients porteurs de myélomes. Parce qu'on sait, comme je l'ai dit dans mon exposé, que les réponses sont rapides. Nous n'allons pas continuer de toute façon à donner du béla-maf de manière indéfinie ou infinie si le malade ne répond pas.

M. le Pr GUILLOT.- OK. Merci beaucoup.

M. Le Président.- OK. Très bien. Merci beaucoup. Le temps est terminé. Nous vous remercions tous les trois pour vos interventions et les réponses à nos questions. Merci.

M^{me} AOUABED.- Merci à vous. Au revoir.

M. le Pr MOREAU.- Merci beaucoup

M. Le Président.- Merci de vous déconnecter.

Messieurs MOREAU, TESSIER, COLIN et Madame AOUABED quittent la séance.

M. Le Président.- Y a-t-il des commentaires complémentaires ? Par rapport à ce qui a été dit, tu veux un retour d'autres choses ? Je te passe la parole.

Le Chef de projet.- Juste vous n'aviez pas reconnu d'ISP, par contre, la dernière fois. C'était un rappel aussi par rapport à la remarque du laboratoire sur une prise en charge dérogatoire pour remplir les critères ou pas.

M. Le Président.- Etienne.

M. le Dr LENGLINE.- L'argumentation est très intéressante, mais je crois que la plupart des points avaient déjà été discutés lors de l'examen initial. C'est un produit qui semble avoir un effet, qui a été évalué dans un essai de phase II, non comparatif. Encore une fois, c'est tout de même très gênant de montrer les courbes de survie des patients penta-réfractaires, ensuite les courbes de survie des patients inclus dans un essai de phase II, où il faut être OMS 0, 1 ou 2 avec une fonction rénale et médullaire adéquate. Ce ne sont pas les mêmes patients. Il y a un biais de sélection. Quand on est inclus dans un essai de phase II en dernière ligne d'une maladie comme un myélome, ce ne sont pas des patients qui sont les penta-réfractaires tout-venant. On ne peut pas faire cette comparaison de non programmée, rétrospective, tout ce que l'on ne souhaite pas faire. Je ne crois pas que les données apportées changent vraiment les conclusions du débat que l'on avait eu la première fois, selon moi.

M. Le Président.- OK, Jean-Christophe, tu veux peut-être commenter ton commentaire ?

M. le P^r MERCIER.- J'ai été assez convaincu parce qu'on est en dernière ligne et que c'est un nouveau médicament. Evidemment on aurait préféré avoir une phase III. C'est sûr, mais quand on est au bout du bout, c'est compliqué.

M. Le Président.- Bernard.

M. le P^r GUILLOT.- Le médicament est disponible. On a eu un SMR important, il a obtenu V, après il y a toujours le problème de satisfaisance, c'est compliqué par rapport à ça. Je suis d'accord avec Etienne. Après, c'est toujours très gênant, les patients qui répondent vont mieux que les patients qui ne répondent pas, mais c'est toute notre vie. A ce moment-là, on prendra tous les médicaments. Et 30 % de répondeurs, certes, c'est beaucoup dans la situation, mais 70 % des patients cela ne produit rien, avec une tox qui existe, et ce n'est pas nul.

M. le D^r LENGLINE.- On attend les données de l'ATU, parce qu'il y aura beaucoup de malades. Ce sera intéressant d'avoir des données en plus.

M. le P^r GUILLOT.- Ils vont revenir.

M. Le Président.- Oui, je pense qu'il faut absolument que l'évaluation post-inscription soit complétée, c'est clair.

Le bureau proposait le maintien de l'avis qui était un SMR important, un ASMR V et avec des préconisations, bien sûr, pour la réévaluation et aussi une date de réévaluation, qui devrait selon nous être au maximum dans deux ans.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Sachant que c'est un an aujourd'hui. Comme ils annoncent la disponibilité des données d'ATU, on trouvait que c'était peut-être mieux de réévaluer lorsqu'on les aura. C'est un maximum de deux ans au lieu d'un an.

M. Le Président.- Tout à fait d'accord. On vote là-dessus ? Serge.

M. le D^r KOUZAN.- C'est juste pour aller dans ton sens. Les réserves, ce n'était pas sur le fait que ce médicament est dénué d'activité, mais c'est peut-être que l'évaluation est relativement floue.

M. Le Président.- C'est dommage d'ailleurs, il aurait peut-être gagné à être davantage valorisé. Je suis d'accord, Etienne, tu ne veux rien à rajouter ?

M. le D^r LENGLINE.- C'est un problème d'évaluation. Et en effet, peut-être prévoir des cohortes, a priori si vraiment on pense qu'on ne va pas pouvoir randomiser des patients versus meilleur traitement disponible, mais au moins que cela soit prévu à l'avance contre quoi on va comparer, mais des données de non comparatives c'est vraiment gênant.

M. Le Président.- C'est dommage, oui.

Un intervenant.- Il y a des phases III prévues, je pense.

M. le D^r LENGLINE.- Cela va remonter les lignes, et dans quelques années, on le verra peut-être en première ligne.

M. Le Président.- Mathilde, que tu voulais intervenir ?

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Non, c'est juste un point général, mais sur le point qu'évoque Etienne, c'est un point qu'évidemment, la CT a en ligne de mire depuis pas mal de temps sur les comparaisons indirectes, formalisées versus cohortes historiques. Cela fera l'objet de discussions pour clarifier vos attentes en doctrine.

M. Le Président.- OK. Merci. On vote, Elisabeth, sur le maintien de l'avis ou pas.

(Il est procédé au vote.)

M^{me} GATTULLI, pour la HAS.- Merci, nous avons 18 voix favorables au maintien des conclusions de l'avis précédent.

(La Commission de la transparence adopte à l'unanimité sur les observations faites en séance.)

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Nous changeons la date de réévaluation pour préciser au maximum deux ans, suite à leur à leurs observations. On est bon côté observation ?

Le Chef de projet.- Oui, on est bon. Ils avaient souhaité aussi, dans la place dans la strate, préciser que les réactions à la perfusion étaient de grade 1, 2. Au vu des discussions, est-ce nécessaire de les mentionner ? C'était des réactions à la perfusion de 20 % surtout le grade 1, 2. On l'avait souligné par rapport au profil de tolérance. On avait dit que c'était marqué par les événements oculaires et par les réactions à la perfusion.

Je ne suis pas forcément en faveur de mentionner grade 1, 2, parce que dans ce cas, il faudrait qu'on le mentionne aussi pour la tolérance oculaire, parce que ce sont des kératopathies en particulier de grade 3, 4. Si on commence à mettre le grade...

M. Le Président.- Surtout que c'est malgré tout éminemment variable.

Le Chef de projet.- On peut laisser en réaction à la perfusion, sans les grades.

M. Le Président.- Y a-t-il une obligation réglementaire pour cela ? On ne le fait pas d'habitude. Parce que ce que l'on est en train de dire là, il faut aussi que l'on l'applique à d'autres médicaments.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Oui, tout à fait.

M. Le Président.- Mais cela me va, parce qu'il y a une part de réactions individuelles, quelles qu'elles soient. Cela me va très bien, mais il faut

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Là, c'est dans le libellé dans la strate. Dans tout le paragraphe tolérance, ce sont les habitudes de rédaction, mais que vous validez, on présente toujours les

grades élevés les trois, quatre, les cinq, les morts, forcément, les choses comme cela. Et cela peut apparaître dans le résumé et discussion, mais la place dans la strate, on souligne les éléments qui vous avez les plus alertés, sans forcément préciser les grades.

M. Le Président.- Très bien. On adopte sur table aussi, peut-être.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Parfait.

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

Index

Nous vous informons que nous n'avons pas pu vérifier l'orthographe ou l'exactitude des noms et termes suivants :

ad integrante, 7

BB21-21, 7

AI2CEL, 7

satisfensus, 10

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