



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 9 février 2022

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. Examen Réévaluation SMR et ASMR : NINLARO 2,3 - 3 - 4 mg (essai pivotal TOURMALINE-MM1) (ixazomib (citrate d')) (CT-19523) TAKEDA FRANCE SAS

M^{me} GATTULLI, pour la HAS.- Concernant le dossier NINLARO, il n'y a pas de déport sur ce dossier. Concernant les liens de Madame Vignon, il n'a pas été identifié de lien susceptible de la placer en situation de conflit d'intérêts.

M. le P^r COCHAT, Président.- Merci, Madame Vignon, de nous rejoindre. Bonjour. On va parler de NINLARO qui nous est présenté d'abord par le chef de projet. Ensuite, on vous écoute et on vous posera les questions nécessaires.

Un chef de projet, pour la HAS.- Bonjour à tous. Aujourd'hui, il s'agit de la deuxième réévaluation de NINLARO, l'ixazomib, en association avec le lénalidomide et la dexaméthasone dans le traitement du myélome multiple chez les patients adultes qui ont reçu au moins un traitement antérieur. C'est un produit qui a été évalué initialement en juillet 2017 pour son inscription sur les collectivités, puis en novembre 2017 sur la liste remboursable aux assurés sociaux. Il y a eu une première réévaluation en 2020. Et aujourd'hui, il s'agit de la deuxième réévaluation.

Je vais vous rappeler ce qui a été fait dans les précédentes évaluations. L'avis initial reposait initialement sur le résultat d'une étude de phase III randomisée versus placebo, l'étude TOURMALINE-MM1 avec une randomisation équilibrée entre le bras expérimental, l'association l'ixazomib/lénalidomide/dexaméthasone et le placebo avec un critère de jugement principal qui était la survie sans progression évaluée par un comité de revue indépendant et les critères de jugement secondaires, avec notamment la survie globale.

Lors de cet avis initial, une différence a été mise en évidence en termes de survie sans progression par le comité indépendant. Au bout d'un suivi médian de 15 mois, on avait 20,6 dans le bras expérimental et 14,7 de médianes dans le bras contrôle. Par contre, cette différence statistiquement significative n'était pas retrouvée sur la PFS évaluée par les investigateurs et n'était pas retrouvée non plus sur une demande d'évaluation de ce même critère de jugement principal, mais post-doc, fait à la demande de la FDA avec environ huit mois de suivi en plus. Vous voyez ici le hazard ratio de l'évaluation par le comité indépendant et celui par l'investigateur. À l'époque, il n'y avait pas de données sur la survie globale puisqu'il y avait une immaturité des événements.

La commission lui avait attribué un SMR important, une ASMR V et pas d'ISP.

L'argumentation sur la SMR, c'est une différence de survie sans progression par rapport à l'association seule, observée uniquement lors de l'évaluation par le comité indépendant. Une absence de différence selon l'évaluation effectuée par les investigateurs et le caractère peu robuste de cette survie sans progression puisqu'il n'y avait pas de différence sur la seconde analyse non prévue au protocole du critère de jugement principal.

Au cours de cet avis initial, la Commission avait demandé à être destinataire des données de tolérance à moyen et long terme. C'est qui a été fait lors de la réévaluation de 2020 sur les données de tolérance. Cette fois, une première analyse intermédiaire de survie globale ne

mettait pas en évidence de différence, des données de tolérance similaires à celles mises en évidence dans l'étude pivot et pas de signal de tolérance sur toutes les autres données de tolérance qui ont été fournies. Le SMR reste important. L'ASMR reste de niveau V et la Commission avait demandé à être destinataire des données finales de survie globale que vous allez évaluer aujourd'hui, puisque vous disposez cette fois des analyses finales de survie globale de l'étude de phase III et d'une mise à jour des données de tolérance.

Le laboratoire a également déposé des données de prescription et des données d'utilisation en France et République tchèque, mais elles ne sont pas décrites dans le document préparatoire du fait de limites méthodologiques.

Je laisse la parole à Marguerite Vignon qui a accepté d'expertiser ce dossier.

M^{me} le Dr VIGNON.- Bonjour. Je vais vous présenter mon expertise au sujet de ces données de réévaluation de survie globale. En introduction, je vous rappelle brièvement le myélome multiple en France, qui est l'hémopathie la plus fréquemment diagnostiquée avec une incidence en augmentation. Des nouveaux médicaments disponibles depuis 2005 ont permis d'augmenter considérablement l'espérance de vie, avec une pathologie encore considérée comme incurable et des patients qui ont une première ligne de traitement, puis des rechutes avec un traitement mis au moment de la rechute jusqu'à progression, donc un traitement au long cours qui fait que les patients ont une pathologie qui s'apparente à une pathologie chronique. Ils vont expérimenter différentes rechutes avec des durées de rémission de plus en plus courtes, jusqu'à éventuellement avoir une pathologie complètement réfractaire.

C'est une pathologie qui touche plutôt les sujets âgés avec un âge médian au diagnostic autour de 68 ans. Dans les études de vie réelle, on considère qu'un tiers des patients ont plus de 75 ans, un cinquième plus de 80 ans, donc des patients chez qui il va falloir prendre en charge les comorbidités. Actuellement, les nouveaux protocoles thérapeutiques tiennent à différencier les patients selon qu'ils sont fit ou non fit, avec des sujets âgés en très bonne forme qui seront traités quasiment comme des sujets jeunes et des sujets âgés plus fragiles, évalués par une évaluation gériatrique chez qui on va essayer de faire une désescalade pour préserver la qualité de vie et éviter qu'ils décèdent des complications du traitement.

Il y a beaucoup de médicaments disponibles, donc c'est difficile de faire la part des choses, mais j'ai résumé les quatre principales classes thérapeutiques. On utilise :

- Des alkylants, en particulier au moment de l'autogreffe de première ligne.
- Des imib : thalidomide, revlimid et le lénalidomide.
- Des inhibiteurs de protéasome. Il y en a trois actuellement disponibles avec des voies d'administration différentes. Le bortezomib est sous-cutané, l'ixazomib est per os et le carfilzomib est IV.
- Surtout l'immunothérapie, en particulier le daratumumab et l'isatuximab maintenant utilisé dès la première ligne :
 - en quadrithérapie chez les patients de moins de 65 ans : aratumumab, thalidomide, dexaméthasone ;
 - en trithérapie chez les personnes de plus de 65 ans : daratumumab, revlimid, dexaméthasone.

Le dossier, c'est l'évaluation de cet inhibiteur du protéasome oral, l'ixazomib, que l'on

connaît depuis 2014 suite à cette étude de phase III réalisée chez des patients en rechute.

L'étude TOURMALINE est une étude très robuste méthodologiquement. C'est une étude randomisée en double aveugle contre placebo multicentrique incluant un grand nombre de malades, 722 patients en rechute et randomisés 1 :1 sur les facteurs de risque de pronostics classiques, le risque cytogénétique et le score ISS.

Le problème de cette étude, c'est la manière dont on va calquer ces résultats sur ce que l'on connaît actuellement en vie réelle. On peut déjà dire que la population incluse dans l'étude est peu fragile puisque l'âge médian est de 66 ans. Ce sont des patients ECOG 0-1, une population moins fragile que ceux chez qui ont prescrit actuellement du revlimid. Le comparateur, c'est le comparateur qui a été utilisé en 2014. Les patients en première rechute avaient du revlimid/dexaméthasone. Le comparateur est celui de référence de l'époque. Ce n'est plus actuellement le comparateur qui serait utilisé si l'on devait faire l'étude maintenant, puisqu'on utilise aujourd'hui une trithérapie en rechute : le revlimid/dexaméthasone, soit avec du bortezomib, de l'ixazomib ou du daratumumab.

L'objectif principal, c'est la survie sans progression qui a déjà été analysée. L'objectif de ce rapport est d'étudier la survie globale avec un suivi de médiane très important de 85 mois, qui est vraiment très important dans cette pathologie. L'information principale, c'est que les résultats sont négatifs et qu'il n'y a pas de différence en survie globale avec une survie globale de 53 mois et 51 mois dans les deux bras sans différences statistiquement significatives.

Le critère d'analyse secondaire considérait les patients à plus haut risque, il n'y a pas de différence significative. Le laboratoire donne des données en essayant d'analyser la survie globale en fonction du traitement ultérieurement reçu. Le raisonnement, c'est que les patients qui n'avaient que la bithérapie ont peut-être reçu un meilleur traitement après et c'est comme cela qu'on explique la différence en survie globale. Je trouve que ces résultats sont assez difficiles à interpréter. Quand on regarde le critère le plus robuste qui est la survie globale, il n'y a pas de différence observée.

Le laboratoire le défend aussi en disant que la survie était très prolongée pour des patients avec myélome, mais je voudrais rappeler quand même que les patients à l'inclusion étaient moins graves que la population des patients myélomes de taux réel.

Dans la même année, 2014 et 2015, il y a eu trois grandes études où l'on comparait RD versus une trithérapie. Il y a eu cette étude TOURMALINE, le carfilzomib/revlimid/dexaméthasone et daratumumab/revlimid/dexaméthasone. On a également les données de suivi pour ces études. En ce qui concerne carfilzomib/revlimid/dexaméthasone, une différence de survie globale a été observée, mais plus courte, à 42 mois. Quand on regarde l'étude daratumumab/revlimid/dexaméthasone, il n'y a pas encore les données de survie globale, mais on a des données de PFS2 très en faveur du daratumumab et probablement dans le (inaudible son 15 – 00 :10 :47).

Pour résumer, c'est une étude qui ne montre pas de différence en survie globale. Par contre, les données de tolérance sont extrêmement intéressantes, avec peu de différences par rapport au placebo et surtout une proportion plus importante d'effets secondaires de grade 3, concernant essentiellement des cytopénies qui sont gérables en hématologie, et des effets

secondaires digestifs. C'est donc une association qui est bien tolérée, qui améliore clairement la PFS, mais qui ne permet pas d'amélioration de la survie globale dans cette population.

Quelques données de vie réelle ont été fournies par le laboratoire. Les données de prescription permettent de mettre en évidence que le médicament est prescrit depuis son remboursement chez des patients plutôt âgés, fragiles, en deuxième et troisième lignes de traitement. On choisit cette association chez des patients peu graves, chez qui on n'a pas besoin d'obtenir une réponse rapide, un petit peu moins rapidement que les autres drogues qu'on peut utiliser. L'étude de vie réelle prospective incluait 413 patients, des patients traités dans l'ATU ou dans l'AMM, avec encore des données de PFS assez intéressantes, de l'ordre de 12 mois et qui ont été évalués par le médecin qui traitait les patients.

Si l'on regarde l'apport du médicament actuellement en pratique clinique dans le traitement du myélome multiple, en rechute, actuellement, on a le choix. Il y a eu ces trois essais où en termes de PFS, l'ixarD était un peu moins bon, mais on ne peut pas vraiment comparer les études, mais la PFS était moins bonne que ce qui était observé dans l'essai POLLUX ou dans l'essai KRd. La difficulté qu'on a actuellement, c'est que les patients en première ligne ont tous du daratumumab et en ce qui concerne les sujets fragiles, ils ont pas d'inhibiteurs du protéasome. Quand ils rechutent, c'est sûr qu'on va choisir cette classe thérapeutique en premier lieu. On aura un traitement qui sera basé sur un inhibiteur du protéasome et on a le choix entre le bortezomib, ixazomib, carfilzomib. Le carfilzomib, au-delà de 75 ans, est très mal toléré, avec en particulier des risques cardiovasculaires qui font que ce n'est pas forcément notre première molécule de choix, surtout si le patient n'a pas une rechute agressive qui nécessite une réponse.

La place actuelle de l'ixazomib, c'est ce qui a été mis en évidence par les études en vie réelle, ce sera plutôt chez les sujets âgés ou les sujets qui ont une neuropathie sous VELCADE, chez qui on aura envie d'utiliser une drogue moins toxique pour préserver la qualité de vie puisque les effets secondaires par rapport au placebo ne sont pas beaucoup plus importants.

En conclusion, les données confirment le profil de tolérance qui avait été mis en évidence par l'étude. Cela modifie vraiment nos pratiques cliniques parce que c'est une association 100 % orale, donc il faut s'adapter pour mettre en place des suivis à domicile, des consultations plus fréquentes et éventuellement des passages d'infirmiers. Cela change notre manière d'organiser les soins. Les données de survie sont vraiment décevantes, mais elles sont difficiles à appliquer actuellement, sachant que les patients n'ont pas le même traitement de première ligne que ce qui a été fait dans l'étude et que les patients, de toute manière, auront une trithérapie en rechute. C'est maintenant exceptionnel d'utiliser juste le revlimid/dexaméthasone en rechute.

M. le Pr COCHAT, Président.- Merci beaucoup. Est-ce qu'il y a des questions ou des commentaires ?

M. le Dr LENGLINÉ, pour la HAS.- S'il n'y a personne, je veux bien poser une question. C'est peut-être un peu provocant. Le médicament a été pris au remboursement sur une évaluation initiale d'une amélioration de la PFS. Aujourd'hui, on a une démonstration qu'il n'y a pas de gain en survie globale dans l'étude, avec toutes les limites que tu as pointées, notamment dans un contexte où l'arsenal thérapeutique s'est bien étoffé au fur et à mesure des années.

Est-ce que c'est un traitement dont on a absolument encore besoin ? J'ai compris que chez les plus fragiles qui auraient besoin d'un IP, cela peut éventuellement répondre aux besoins, mais dans le fond, on n'a pas tellement de données scientifiques en faveur de cette utilisation dans ce sous-groupe.

M^{me} le D^r VIGNON.- Tu as raison. On n'a pas de données. C'est difficile parce que trois médicaments sont arrivés sur le marché en même temps. On fait notre expérience au fur et à mesure et au fur et à mesure qu'on avait les résultats des études qui donnaient les données de PFS. C'est vrai que les données du daratumumab en rechute ont été vraiment bouleversantes et cela a été assez vite le traitement choisi. Le daratumumab est désormais utilisé en première ligne, donc on n'a plus cette option en rechute. D'ailleurs, la part de l'ixazomib, quand on regarde les parts de marché, représente 8 à 10 % des prescriptions. Ce n'est pas énorme. Ce n'est pas un médicament très prescrit, mais cela reste un médicament qui rend énormément service dans certaines situations qui sont plus liées à son mode d'administration orale, à son profil de tolérance extrêmement bon. Ce sont des patients chez qui on aura envie de faire une trithérapie, mais on va être contraint parce qu'il ne veut pas venir à l'hôpital ou parce qu'il a trop de comorbidités qu'on ne peut pas décompenser. Ce sera le traitement de choix, mais les études n'ont pas été faites sur cette population. C'est une place qui s'est créée au fur et à mesure de son utilisation en vie réelle. La population de l'étude n'est pas cette population fragile de plus de 65 ans. Les données tolérance sont vraiment très favorables. C'est très difficile de raisonner sur des études faites il y a six ans lorsque les recommandations en première ligne ont changé.

M. le D^r LENGLINÉ, pour la HAS.- Avec comme l'habitude des études qui incluent des patients à des lignes différentes. Il y avait une stratification à faire, première rechute versus les rechutes ultérieures. Je trouve que c'est toujours très compliqué d'analyser des patients qui sont à des stades différents dans l'évolution de leur maladie.

M^{me} le D^r VIGNON.- Surtout quand après, ils font intervenir le traitement à la rechute pour analyser la survie. C'est compliqué.

M. le P^r COCHAT, Président.- Hugues Blondon.

M. le D^r BLONDON, pour la HAS.- J'avais pratiquement la même question qu'Étienne. La façon dont le chef nous a présenté le dossier, c'était pratiquement un SMR conditionnel ou un SMR qui méritait d'être réévalué, ce qu'indiquait d'ailleurs une ASMR V. Et finalement, les résultats finaux sont négatifs. Est-ce que la conclusion ne serait pas un SMR insuffisant ? C'est la question que je me pose.

M^{me} le D^r VIGNON.- Je suis d'accord avec vous. C'est une étude qui ne montre pas davantage en survie avec un suivi très long parce que 80 mois, c'est beaucoup dans cette pathologie.

M. le D^r LENGLINÉ, pour la HAS.- Ils reçoivent combien de lignes après évolution ?

M^{me} le D^r VIGNON.- Ils disent que 70 % des patients ont eu un traitement après, dont des patients qui n'ont pas eu de traitement. Quelques-uns n'ont pas rechuté, d'autres qui n'ont pas été éligibles pour un autre traitement. Il y en a qui sont décédés de la pathologie, mais je ne sais pas combien ils en ont eu après.

M. le D^r LENGLINÉ, pour la HAS.- Deux lignes après, dans le bras lxaRd et trois lignes de bras placebo RD, de 1 à 9 versus de 1 à 12.

M. le P^r COCHAT, Président.- Avant de donner la parole à Jean-Christophe, Monsieur le chef de projet, avez-vous des données sur l'évolution de la consommation ?

Un chef de projet, pour la HAS.- L'évolution de la prescription ?

M. le P^r COCHAT, Président.- De la prescription ou de la consommation.

Un chef de projet, pour la HAS.- Non, je n'ai pas analysé les données de prescription puisqu'il n'y avait pas de données associées sur l'efficacité et la tolérance. Je ne les ai pas regardées.

M. le P^r COCHAT, Président.- Une question de Jean-Christophe Mercier.

M. le P^r MERCIER.- Ma seule remarque, c'était d'être en contre de mon ami Hugues Blondon, à savoir que s'il n'a pas été démontré, *in fine*, de modifications, j'entends de Marguerite Vignon que c'est un médicament à réserver pour des sujets âgés pour lesquels on ne pourrait pas utiliser d'autres médicaments. Il faudrait lui donner un SMR suffisant pour conserver ce médicament, si je comprends bien. Par contre, on pourrait dégrader son importance. On peut difficilement aller moins qu'une ASMR V, peut-être un SMR modéré à la place d'important qu'il avait. C'est une façon, mais un SMR insuffisant me paraît un tout petit peu trop sévère.

M^{me} le D^r VIGNON.- En tout cas, c'est sûr que ça répond à un besoin de prescription. Il y a des situations où il y a ce besoin.

M. le D^r LENGLINÉ, pour la HAS.- Pour quel bénéfice ?

M^{me} le D^r VIGNON.- On améliore au moins la PFS. Pour le patient, c'est important de ne pas rechuter. Il y a deux choses. On n'a pas l'impression d'aggraver la qualité de vie des patients. Les données de tolérance sont importantes. On peut proposer un traitement plus efficace sans rajouter de toxicité et sans faire venir à l'hôpital, c'est intéressant, et ce n'est pas négligeable pour le patient de ne pas rechuter. Encore une fois, les données de survie sont assez difficiles. On a l'habitude de considérer que la PFS est un bon marqueur de survie. Là, ce n'est pas le cas, mais c'est naturellement accepté comme un point recevable dans les études.

M. le P^r COCHAT, Président.- Albert.

M. le D^r TRINH-DUC.- La difficulté, c'est qu'on ne connaît pas l'usage réel de ce médicament puisqu'on n'a pas les données de prescription. C'est dommage. Vous nous proposez de le mettre à disposition de patients fragiles en nous disant : « Regardez les études, la PFS est améliorée », sauf que vous voulez transposer ces résultats sur des patients fragiles, dont on n'est pas du tout certain que le bénéfice sur ce critère soit établi. Cela rend l'analyse encore plus difficile. Je terminerai en disant : Qu'est-ce qui se passe s'il n'y a pas ce médicament-là et qu'est-ce qui se passait avant ?

M^{me} le D^r VIGNON.- Qu'est-ce qui se passait avant ? On proposait une association Imid/dexaméthasone ou pomalidomide/dexaméthasone. On ne proposait pas de trithérapie. Je pense que ce serait le cas actuellement. Par rapport à l'étude telle qu'elle a été faite, les

patients en première ligne de l'étude TOURMALINE n'avaient pas eu de daratumumab en première ligne, mais en général, ils avaient reçu un inhibiteur du protéasome en première ligne, du VMP dans la majorité des cas. Nos patients ont reçu du daratumumab et du revlimid en première ligne. Utiliser le revlimid en rechute, c'est peu séduisant. Actuellement, on utilise du VELCADE, mais il est plus toxique. C'est ce qu'on ferait si on n'a plus l'ixazomib qui fait venir le patient à l'hôpital, en sous-cutané et qui donne des neuropathies et on utilisera du carfilzomib mais il a un problème de toxicité cardiovasculaire.

M. le Dr TRINH-DUC.- Cela rend encore plus difficile le bénéfice de ce médicament si la même famille a été donnée précédemment.

M^{me} le Dr VIGNON.- Oui, mais actuellement, en première ligne, chez le sujet âgé, on n'utilise pas d'inhibiteur du protéasome. Dexaméthasone/revlimid/dexaméthasone. Plus de 65 ans, c'est l'étude MAIA, le traitement de la rechute repose sur l'inhibiteur du protéasome. Il y a le choix entre le bortezomib, le NINLARO et le carfilzomib.

M. le P^r COCHAT, Président.- Jean-Claude.

M. le Pr LEGA.- C'est une remarque générale. Dans un certain nombre de pathologies, le myélome en est un exemple, on a vu s'accumuler au fil des années les molécules, ce qui est bien dans le principe, il est bon de pouvoir multiplier les actions thérapeutiques. Ceci dit, on a le sentiment qu'on ne revient jamais en arrière. Est-ce bien raisonnable de laisser s'accumuler sans faire le ménage derrière ?

M. le P^r COCHAT, Président.- Sur le principe, je ne peux que te rejoindre. C'est le but d'ailleurs de la démarche qu'on fait en ce moment. Il faut essayer de calquer l'évolution de nos exigences, l'évolution des résultats en vraie. Je ne vous cache pas que le bureau proposait un SMR important et une ASMR V. Je ne sais pas ce qu'en pensent mes deux acolytes, mais c'est vrai que je me pose un petit peu la question du SMRI.

M. le Dr LENGLINÉ, pour la HAS.- En tout cas, pas de dégrader le SMR.

Un intervenant.- Un SMR modéré.

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- Dans ces situations-là, quand on demande quelle alternative vous avez, vous n'avez pas d'alternative évidente. Dans ce dossier, on a la preuve d'une petite efficacité d'un médicament relativement tolérable et dans lequel, dans tous les cas, vous allez mettre en place quelque chose qui pourra être plus toxique, même ce n'est pas plus efficace. J'ai l'impression qu'il y a encore une petite efficacité, même si je reconnais volontiers qu'on est dans une situation un peu ambiguë.

M. le Dr TRINH-DUC.- C'est une petite efficacité pour les bien portants.

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- Il y a quand même quelque chose sur la PFS. Cela veut dire que l'on leur apporte momentanément un petit mieux. Je me posais la question de savoir s'il y avait des données de qualité de vie justement.

Un chef de projet, pour la HAS.- Non, il n'y a pas de nouvelles données de qualité de vie sur la réévaluation et les premières n'étaient pas conclusives.

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- Je reconnais que le SMR insuffisant...

M. le P^r COCHAT, Président.- Dans la mesure où on est en train de parler de notre évaluation, on doit le faire sans l'expert. C'est ma faute, c'est moi qui ai lancé le sujet. S'il n'y a pas d'autres questions, merci beaucoup de votre présentation et de vos réponses à nos questions. Merci et bonne journée.

M^{me} le D^r VIGNON.- Merci beaucoup. Au revoir et bonne journée.

M. le P^r COCHAT, Président.- Désolé, c'est moi qui ai commencé à aborder le sujet.

Hugues, tu avais un commentaire ?

M. le D^r BLONDON, pour la HAS.- C'est un commentaire d'ordre général. On a demandé une réévaluation au vu des résultats finaux de l'étude. Cela ne me paraît pas logique de ne pas en tenir compte ou alors, il ne faut pas demander de réévaluation et dire qu'on continue. Pour moi, il y a une discordance à ne pas voir les résultats qui sont sous nos yeux aujourd'hui.

M. le P^r COCHAT, Président.- Hugues et Jean-Claude, vous êtes sur la même longueur d'onde et je vous rejoins totalement. Je pense que tout le monde vous rejoint. Encore une fois, c'est l'objet de la démarche. Le problème, c'est de voir comment on fait cette réévaluation. Est-ce qu'on sort avec un SMRI ou est-ce qu'on le garde avec un SMR dégradé ? La question est là. C'est dommage qu'on n'ait pas cette donnée de consommation parce que c'est important d'avoir des données sur ce que fait la base, si c'est un produit qui est utilisé, qui sert, qui a sa place. On n'aura pas de détails à qui sont destinés actuellement les prescriptions. Dans ces cas-là, je trouve que c'est intéressant. Dans les réévaluations, c'est intéressant. Du coup, je m'adresse au SEM. Quand on fait des réévaluations, c'est important d'avoir des données sur les consommations.

M. le D^r LENGLINÉ, pour la HAS.- Ce n'est pas parce qu'il est utilisé...

M. le P^r COCHAT, Président.- Je suis d'accord, mais cela donne quand même une idée parce qu'il y a des produits qui font un flop complet.

M. le D^r BLONDON, pour la HAS.- Je rejoins le commentaire d'Étienne. Je n'arrive pas à voir comment on va positionner en termes de niveau de preuve, de consommation et de prescription.

M. le P^r COCHAT, Président.- Cela n'est pas un niveau de preuve, c'est même antagoniste au niveau de preuve, je suis d'accord. Rappelez-vous le DAKIN, cela n'a rien à voir. On avait vu que le produit était extrêmement largement utilisé et dans ce contexte du DAKIN, qui n'avait rien à voir, c'était un élément important pour notre décision. On en a tenu compte, je suis désolé, mais on en a tenu compte.

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- On peut avoir les commentaires et les conclusions d'Étienne et de Sylvie Castagne, de manière qu'ils puissent nous apporter l'éclairage externe.

M^{me} le P^r CASTAIGNE.- Je n'étais pas là puisque c'était avant la nouvelle CT, donc je n'avais pas vu les premières évaluations. En entendant la dernière, on a l'impression qu'on fait un

sauvetage en haute mer d'un médicament qui n'a pas réussi à démontrer quelque chose. Parce que même la PFS, d'après ce que j'ai entendu, d'après ceux qui avaient fait l'étude, n'était pas significative. Il y avait déjà un petit doute là-dessus d'après les investigateurs. On a l'impression qu'on essaye de replacer le médicament longtemps après, en sachant qu'on ne peut plus refaire d'études parce qu'il y a eu des nouveaux médicaments et on essaye de le replacer disant qu'il n'est pas méchant comme médicament. Il y a une bonne tolérance, on le prend per os et cela dépanne. C'est vraiment du dépannage et on a l'impression que cela devient quasiment un médicament de confort puisqu'on a du mal à croire que cela va ajouter quelque chose à une deuxième ligne, que ce soit le pomalidomide et le dexaméthasone comme on le fait souvent. C'est assez efficace comme association.

La place du médicament, je ne la vois pas d'après ce que j'entends. Sur les débats de savoir s'il faut rétrograder le médicament, c'est nous qui avons demandé les évaluations parce qu'on n'était pas sûr que ce médicament soit efficace. C'est pour cela que les évaluations avaient été redemandées. Effectivement, on en reste à : Le médicament n'a pas trouvé sa place. Non seulement, on n'était pas sûr de son efficacité et il n'a pas trouvé sa place en vie réelle. Cela commence à faire beaucoup. Il faudrait peut-être diminuer le SMR. On ne peut pas diminuer l'ASMR. De toute façon, il est déjà bas.

M. le P^r COCHAT, Président.- C'est surtout sur le SMR que tous nos commentaires portent.

M^{me} le P^r CASTAIGNE.- À ce moment-là, il devient effectivement faible. La dernière chose, tout à l'heure, quelqu'un a dit qu'on empilait les médicaments et que c'était embêtant. Dans le myélome, c'est vrai qu'on a empilé des médicaments, mais il faut voir qu'on a empilé quatre classes de médicaments. C'est intéressant parce qu'on en est presque à la quadrithérapie en première intention et c'est important puisque ce sont des médicaments qui agissent de façon complémentaire et différente. Ce n'est pas forcément une mauvaise chose. Par contre, dans chaque classe, on voit arriver un inhibiteur du protéasome numéro un, le deux, le trois, etc. Cela devient difficile. On a beaucoup de médicaments à évaluer.

D'ailleurs, c'était une réflexion que je m'étais faite sur DARZALEX. Est-ce qu'il faut toujours les réévaluer parce que finalement, le DARZALEX, c'est le daratumumab. Est-ce que ce ne serait pas plutôt aux sociétés savantes de trouver les bonnes combinaisons ? Parce que quelquefois, on évalue des combinaisons. On n'évalue plus des médicaments, on évalue des combinaisons. Et là, cela devient plus pour nous.

Pour terminer sur l'ixazomib, je ne vois pas sa place. Je ne suis pas convaincue de son intérêt et je pense que le plus logique est de diminuer le SMR.

M. le P^r COCHAT, Président.- Étienne, tu veux commenter.

M. le D^r LENGLINÉ, pour la HAS.- Je suis d'accord. C'était l'objet de la question que j'avais posée.

Pour répondre à Jean-Claude, l'arsenal thérapeutique a augmenté fortement dans le myélome avec toutes les difficultés d'évaluation qu'on a pointées sur l'aspect combinaison et inclusion dans des études à plusieurs stades de la maladie, l'aspect traitement séquentiel versus traitement combiné, l'aspect modification des stratégies qui fait que le traitement

comparateur est devenu dépassé, etc. ce sont toutes les difficultés que nous avons dans le myélome. Néanmoins, c'est grâce à cela qu'aujourd'hui, l'espérance de vie des myélomes n'est clairement pas celles que l'on voyait quand j'étais interne. Aujourd'hui, les médianes de survie ont plus que doublé les dix, quinze dernières années. C'est au prix de ces petits progrès, pas à pas, que la survie des patients atteints de myélome a augmenté, mais je suis d'accord que l'évaluation est devenue quasiment impossible à faire dans ces contextes-là. Je suis d'accord avec ce qui a été dit par Sylvie à l'instant. Je pense qu'il faut dégrader le SMR. C'est vrai que ce n'est pas logique de demander une réévaluation sur la base d'éléments et de ne pas en tirer les conséquences. Dans les déterminants du SMR, il y a la place dans la stratégie thérapeutique. On peut avancer le fait que compte tenu de l'évolution du paysage thérapeutique, la place dans la stratégie est clairement moins bien définie.

M. le P^r COCHAT, Président.- Albert.

M. le Dr TRINH-DUC.- Le laboratoire savait très bien qu'en réévaluant le dossier et en donnant des données négatives, son seul atout aurait été de dire : « Dans la vraie vie, ce médicament est largement prescrit ». S'il avait des données qui allaient dans son sens, notamment en termes de prescription par les prescripteurs, il les aurait mis en avant. S'il ne les aborde pas, c'est que son médicament n'a peut-être pas trouvé sa place chez les prescripteurs.

M. le D^r LENGLINÉ, pour la HAS.- C'est dans le dossier. C'est juste qu'on ne l'a pas regardé spécifiquement parce que la quantité de médicaments vendus n'est pas forcément en rapport avec son bénéfice-risque et sa place. C'est aussi le marketing, mais le médicament est prescrit.

M^{me} le P^r CASTAIGNE.- Il nous a 8 à 10 %.

M. le P^r COCHAT, Président.- Monsieur le chef de projet.

Un chef de projet, pour la HAS.- C'était pour rebondir sur deux points. Le premier point était sur le fait qu'il faut prendre en compte des données. Quand vous demandez une réévaluation, c'est juste pour vous rappeler qu'il nous arrive en oncologie de mettre des ASMR IV sur des produits qui arrivent avec des analyses conclusives sur la PFS. On demande à être destinataires des données d'analyse finale d'OS. Parfois, l'OS arrive, elle est négative et on ne dégrade pas forcément l'ASMR. On peut laisser l'ASMR au niveau IV puisque c'est ce qui était anticipé dans la précédente évaluation. Comme il n'y a pas d'OS, on laisse au niveau IV. Si jamais l'OS sort, on remonte au niveau III. Si cela ne sort pas, cela nous arrive de laisser le niveau IV. C'était le premier point.

Le deuxième point, c'était simplement pour vous rappeler les données dont vous disposez pour cette réévaluation. Il n'y a pas de données de comparaison indirecte versus les autres protocoles qui peuvent être utilisés maintenant ou les autres protocoles qui pouvaient être utilisés à l'époque, en deuxième ligne ou plus. Ce sont des comparaisons indirectes sauvages. Les seules données de comparaison qu'on ait, c'est versus le bras expérimental de l'essai de phase III. On n'a pas de comparaison d'efficacité ou de tolérance versus les trithérapies utilisées aujourd'hui, pas en termes de données.

M. le P^r COCHAT, Président.- Je propose qu'on passe au vote. Malgré tout, dites-moi si vous n'êtes pas d'accord. Je propose quand même de voter suffisant, insuffisant et on verra.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} GATTULLI, pour la HAS.- Nous avons 6 voix pour un SMR suffisant, 13 voix pour un SMR insuffisant et 2 abstentions. C'est un SMR insuffisant.

M. le P^r COCHAT, Président.- Merci. Malheureusement, je vous laisse et je passe la main à Michel que je remercie. Bonne réunion.

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