



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 30 mars 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. Réévaluation SMR et ASMR, audition : NINLARO 2,3 - 3 - 4 mg (essai pivotal TOURMALINE-MM1) (CT-19523) TAKEDA FRANCE SAS

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- On reçoit le laboratoire TAKEDA.

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

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- Bonjour, Mesdames et Messieurs de TAKEDA. Nous allons commencer par un rappel par notre chef de projet concernant NINLARO. On vous donnera la parole pour un quart d'heure précisément et vous répondrez ensuite aux questions pendant une dizaine de minutes.

Un chef de projet, pour la HAS.- Merci. Bonjour à tous. Le laboratoire sollicite une audition suite à l'avis de la Commission du 9 mars concernant la deuxième réévaluation de NINLARO, l'ixazomib, dans son indication 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.

Je vous rappelle brièvement l'historique de ce dossier. Il y a eu l'avis d'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités en juillet 2017, auquel la Commission a octroyé un SMR important et une ASMR par rapport à l'association lénalidomide/dexaméthasone. Cet avis reposait principalement sur les données d'une étude de phase III TOURMALINE-MM1. La Commission avait souhaité être destinataire des données de suivi de tolérance à moyen et long terme dans un délai de deux ans. En novembre 2017, il y a également eu un avis favorable pour l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux. En septembre 2020, la première réévaluation. La Commission a maintenu ses précédentes conclusions, considérant l'absence de mise en évidence d'un nouveau signal avec les données de tolérance. Elle avait cependant souhaité être destinataire des données finales de l'analyse de survie globale, de l'étude phase III dont je vous ai parlé.

C'est la deuxième réévaluation dont il est question aujourd'hui. Elle repose sur :

- l'analyse des données de survie globales demandée par la Commission lors de la précédente réévaluation ;
- la mise à jour des données de tolérance, des données d'utilisation en France et en République tchèque ;
- des données de prescription.

Suite à cet examen, la Commission a considéré que le SMR était insuffisant pour justifier d'une mise en charge par la solidarité nationale, compte tenu :

- des données peu robustes en termes de survie sans progression ;
- de l'absence de mise en évidence de différences en termes de survie globale ;
- une toxicité digestive, neurologique et cutanée plus importante par rapport au placebo.

Je laisse à présent la parole au laboratoire.

M^{me} THOREN.- Monsieur le Président, Mesdames et Messieurs, bonjour. Merci de nous

donner l'opportunité d'échanger aujourd'hui au sujet de notre spécialité NINLARO et de sa place dans l'arsenal thérapeutique du myélome multiple. Je suis Anne-Charlotte Thoren, Directrice de l'accès au marché pour la division oncologie de chez TAKEDA et je suis accompagnée du Professeur Philippe Moreau, chef de pôle hématologie clinique au CHU de Nantes, président de l'Intergroupe français du myélome et vice-président de l'*International Myeloma Society*. Du côté Takeda, sont également présents à mes côtés le Docteur Vanessa Barué, Directrice médicale Oncologie, et Monsieur Philippe Jacquot, Directeur général de la division Oncologie.

Merci également pour le résumé très clair du dossier. Comme cela a été mentionné, nous souhaitons aujourd'hui revenir sur la place de NINLARO dans l'arsenal thérapeutique du myélome multiple et son intérêt de maintenir le remboursement et l'accessibilité du produit sur le marché. Dans cet objectif, nous sollicitons le maintien du niveau du SMR et de l'ASMR qui avaient été octroyés lors de l'inscription du produit, ainsi que lors de sa réévaluation il y a deux ans, à savoir un SMR important et une ASMR V.

Avant de donner la parole au Professeur Moreau, je souhaitais vous rappeler l'usage actuel du produit. Selon les données GERS, les données nationales, aujourd'hui, 450 nouveaux patients sont mis sous ixazomib chaque année. Cette utilisation représente 15 à 16 % des parts de marché des patients en rechute. Ces prescriptions sont réparties de façon uniforme sur le territoire français et de façon homogène en fonction de la typologie du centre prescripteur. Toujours selon les données GERS, le 1er décembre 2021, nous comptons 490 patients en cours de traitement sous ixazomib. L'ensemble de ces chiffres sont stables depuis 2019, ce qui prouve l'intérêt du produit et le besoin de le maintenir accessible sur le marché.

Je vous remercie et je laisse la parole au Professeur Moreau.

M. le Pr MOREAU.- Bonjour. Je vous remercie de me donner occasion de parler de l'association ixazomib/lénalidomide/dexaméthasone. Vous savez que le myélome multiple est une pathologie considérée comme incurable avec des patients qui vont présenter des rechutes successives. Tant pour les patients jeunes que pour les patients âgés, on considère les patients âgés au-delà de 65 ans, les patients recevront, dans leur vie de malade, au minimum trois lignes de traitement, voire davantage pour les patients les plus jeunes. Il est très important pour nous de définir les séquences optimales de traitement en tenant compte des différentes classes thérapeutiques actuellement disponibles : les immunomodulateurs, les inhibiteurs du protéasome, les anticorps CD38 et d'autres classes comme les alkylants ou la dexaméthasone. Il est très important pour nous de disposer d'un arsenal thérapeutique large pour adapter les séquences thérapeutiques et répondre au mieux à des profils patients qui peuvent être différents : un patient jeune, un patient âgé, un patient représentant des comorbidités ou non.

L'essai TOURMALINE-MM01 est un essai prospectif randomisé multicentrique international de phase III qui a comparé revlimid/dexaméthasone plus placebo – revlimid/dexaméthasone étant considéré comme un des standards de traitement en rechute quand l'essai a commencé – versus revlimid/dexaméthasone/ixazomib donnés per os, une association à trois médicaments oraux.

Les patients étaient stratifiés avec des critères de stratification extrêmement bien définis. Les

patients avaient une à trois lignes de traitement antérieur et le critère principal d'évaluation est la survie en progression. C'est tout à fait habituel dans des essais testant des combinaisons thérapeutiques dans le myélome en rechute avec un critère principal qui est la survie globale.

Les médicaments dans les deux bras étaient administrés jusqu'à la progression. Il est très important de savoir que la plateforme revlimid/dexaméthasone est une plateforme habituelle de traitement de myélome en rechute qui a été testée dans quatre essais différents : revlimid/dexaméthasone/ plus ou moins ixazomib, plus ou moins carfilzomib, plus ou moins elotuzumab, plus ou moins daratumumab. Mais cet essai TOURMALINE-MM01 est le seul essai randomisé double aveugle versus placebo, donc une méthodologie extrêmement robuste.

Voici les caractéristiques cliniques des patients. Plus de 720 patients ont été randomisés en tenant compte des critères de stratification : exposition ou non à un traitement antérieur par des inhibiteurs du protéasome, nombre de lignes de traitement antérieures, le score international ISS. Les deux bras de cet essai sont bien équilibrés en termes de caractéristiques principales.

Il est très important de regarder les critères d'âge, notamment les âges maximaux des patients inclus dans cet essai. C'est à ma connaissance le seul essai qui inclut des patients au-delà de 90 ans dans des protocoles de rechute et un pourcentage significatif de malades était âgé de plus de 75 ans dans cet essai. C'est un critère très important pour notre pratique quotidienne.

Voici les résultats du critère principal d'évaluation, qui est la survie sans progression. Cette survie sans progression a été analysée selon les critères les plus stricts des recommandations du groupe international IMWG. Ces critères les plus stricts sont ceux qui sont analysés par la FDA et par l'EMA. La date de rechute a été analysée par un comité d'experts indépendants. Cette date de rechute est extrêmement précise selon la définition internationale. C'est la première date à laquelle on observe une progression clinique ou biologique. Cette date est ensuite confirmée par un examen clinique ou biologique qui va arriver immédiatement après. Le critère de PFS a été analysé selon la méthodologie la plus stricte – ce n'est pas du tout une évaluation floue de la PFS, bien au contraire – par un comité d'experts indépendants. Vous voyez le bénéfice significatif sur l'objectif principal de six mois. Cette analyse, qui était prévue, a été positive. Il n'y a pas eu d'autres analyses supplémentaires puisque l'objectif avait atteint son *end point* principal.

On discute maintenant de la survie globale dans cet essai. Il n'y a pas de survie globale différente entre le bras revlimid/dexaméthasone/placebo et le bras revlimid/dexaméthasone/ixazomib. Néanmoins, la médiane de survie observée dans cet essai avec revlimid/dexaméthasone/ixazomib de 53 mois est la plus longue qui a été observée dans un essai testant revlimid/dexaméthasone/une troisième drogue :

- Dans revlimid/dexaméthasone, c'est 48 mois.
- Dans revlimid/dexaméthasone/elotuzumab, c'est 48 mois.
- Dans le revlimid/dexaméthasone/daratumumab, les données ne sont pas matures et n'ont pas encore été rapportées.

Après sept ans, donc un suivi tout à fait significatif, la survie est identique, mais il y a des facteurs confondants qui peuvent expliquer pourquoi il n'y a pas de différence de survie. Les

malades dans le bras placebo ont reçu ensuite davantage de lignes de traitement, une ligne de traitement supplémentaire par rapport au bras ixazomib. La survie est la même au prix, dans le bras placebo, d'une ligne de traitement supplémentaire. D'ailleurs, davantage de malades ont reçu du elotuzumab dans le bras placebo que dans le bras ixazomib. On sait bien que les traitements ultérieurs vont impacter la survie, donc il n'y a pas de surprise. Quand on voit cette courbe, les données sont extrêmement robustes pour la PFS, qui est l'objectif principal. Elles sont attendues pour la survie globale. Il n'y a pas de perte de chances pour les malades qui ont pu recevoir des traitements ultérieurs. Plus de 70 % des malades ont eu une ligne supplémentaire.

Quand on parle de la toxicité, sur un plan clinique, elle est équivalente dans les deux bras en termes d'événements indésirables, d'événements indésirables de grades supérieurs ou égaux à trois. Je vous rappelle également que l'analyse de la qualité de vie que vous avez observée dans les évaluations précédentes, montrait que la qualité de vie des patients était maintenue. Ce sont des données qui, pour nous, sont extrêmement importantes en termes de *safety*. Il n'y a pas de nouveau signal négatif de tolérance de cette association.

Quand on regarde les guidelines internationales qui ont été revues en 2021, elles ont été actualisées par un panel d'experts internationaux faisant tout partie de groupes coopérateurs au niveau européen. Ixazomib/lénalidomide/dexaméthasone est proposé quel que soit le type de rechute, à partir de la première rechute chez les patients, quel que soit le traitement antérieur.

Pour vous donner un exemple, vous prenez la case du milieu. Un patient qui va être retraité par lénalidomide/dexaméthasone/daratumumab en première ligne, l'association MAIA approuvée ET remboursée en France. Un de mes patients âgé de 77 ans a été traité par l'association DRD selon le protocole MAIA. Au bout de six mois, il a fait une infection très sévère. Cette infection sévère a mis plus de trois mois avant qu'il puisse récupérer. Ce patient a ensuite réévalué par absence de traitement. Ce patient au moment de sa réévaluation, patient âgé sensible au lénalidomide, après discussion avec le patient et sa famille, nous a dit : « Je ne veux plus revenir à l'hôpital pour recevoir du daratumumab tous les quinze jours. Je préfère un traitement tout oral, si est disponible, qui m'apportera un bénéfice clinique ». Après discussion avec lui des différentes options, on l'a traité par ixazomib/lénalidomide/dexaméthasone. Ce patient est toujours en réponse et il vient à l'hôpital tous les trois mois. C'est un patient âgé qui a fait, en accord avec le médecin, le choix de recevoir un traitement oral dont il tire un bénéfice.

Les guidelines sont vraiment claires sur la possibilité d'utiliser. Cela fait partie de notre arsenal thérapeutique. Il ne faut pas nous le supprimer.

Pour conclure, il existe, comme je vous l'ai décrit, une hétérogénéité des patients au moment de la rechute, selon l'âge, selon les comorbidités. Nous avons à notre disposition – c'est tant mieux et merci au développement clinique – différentes combinaisons possibles, mais il ne faut pas supprimer une combinaison utilisée et utile. Je ne comprends pas, à titre personnel, le SMR insuffisant sur la base d'un essai robuste en termes de PFS, l'objectif principal. On ne peut pas faire mieux en termes de méthodologie. Il n'y a pas de différence de survie, mais c'est attendu.

Si on n'a plus l'ixazomib demain avec le revlimid/dexaméthasone, qu'est-ce qu'on va utiliser ? Parce que c'est un inhibiteur du protéasome et pour vous, peut-être qu'il y en a plusieurs. On pourra utiliser le bortézomib à la place, mais il induira des neuropathies et nécessitera le passage à l'hôpital pour les administrations sous-cutanées. On sait qu'on ne peut pas donner du IRD de manière prolongée à des patients, notamment des patients âgés. Vous me direz qu'on peut utiliser le carfilzomib, OK, mais le carfilzomib, ce sont deux injections IV par semaine, trois semaines sur quatre. Ce sont six passages à l'hôpital pour recevoir cette perfusion de carfilzomib, qui a également une toxicité cardiaque et rénale particulière. Donc ne pas mettre tous les malades sous IRD, il y a d'autres alternatives, mais c'est une alternative importante.

Pour terminer, je vous rappelle que dans cette période difficile de Covid, nous avons émis des recommandations au niveau de l'IEFM pour des sous-groupes de patients particuliers, favoriser un traitement oral, réduire le nombre de visites à l'hôpital. L'IRD nous a aidés pour certains patients, pour un profil de patients particuliers, à les maintenir à la maison et ne pas les exposer à des passages incessants à l'hôpital.

Je souligne également, ce n'est pas seulement un traitement qui doit être réservé aux patients âgés et comorbides, que nous avons des patients jeunes qui retravaillent, qui souhaitent travailler et qui reçoivent de l'IRD parce que cela leur permet de continuer leur activité. À l'heure actuelle, en 2022 en France, 60 % des patients jeunes porteurs de myélome souhaitent retravailler. C'est une option thérapeutique qui, pour nous, est importante et intéressante. On ne comprendrait pas pourquoi vous proposeriez la non-utilisation de cette association importante pour nos patients. Je vous remercie de votre attention. Pour moi, il n'y a pas de perte de chance et j'espère que je vous ai convaincus dans ma démonstration de l'intérêt de cette association à trois drogues toutes orales. Merci beaucoup.

M. le Pr COCHAT, Président.- Nous vous remercions. Des questions, des commentaires ?

M^{me} THOREN.- Merci professeur pour cet exposé. Je vous rappelle notre sollicitation, à savoir le maintien du remboursement et de la disponibilité du produit sur le marché, d'avoir un SMR important et un niveau d'ASMR V. Je vous remercie.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Sylvie Castaigne.

M^{me} le Pr CASTAIGNE.- Une question. Je suis tout à fait convaincue de l'intérêt d'avoir une forme orale d'inhibiteurs du protéasome et l'intérêt de laisser des patients à domicile pour leur traitement de rattrapage, surtout si ces traitements sont efficaces. Je me posais une question. L'ixazomib par rapport à l'efficacité du bortézomib ou du carfilzomib, tu le places comment ? Au niveau efficacité et de tolérance, est-ce qu'on peut voir la comparaison de ces trois inhibiteurs ?

M. le Pr MOREAU.- On n'a aucune comparaison en face-à-face entre ixazomib et VELCADE et entre ixazomib et carfilzomib. Une étude de phase III randomisée qui compare cet inhibiteur du protéasome orale par rapport aux deux autres, l'un sous-cutané et l'autre IV, n'existe pas. En termes d'efficacité pure, la comparaison directe n'existe pas. On sait que le carfilzomib est mieux que VELCADE en termes de taux de réponse, de durée de réponse et même en termes de survie, puisqu'on a un essai en rechute. C'est ENDEAVOR qui a fait une comparaison

directe, carfilzomib/dexaméthasone versus VELCADE/dexaméthasone et carfilzomib/dexaméthasone était mieux que VELCADE/dexaméthasone avec des profils de toxicité différents à la neuropathie pour le VELCADE et pour le carfilzomib, une toxicité rénale et cardiaque un petit peu plus importante. L'ixazomib n'a pas cette toxicité rénale, n'a pas cette toxicité cardiaque et un taux de neuropathie inférieur au VELCADE. Il y a quelques cas très modérés d'éruption cutanée et, comme tous les inhibiteurs du protéasome, des cytopénies modérées tout à fait gérables pour des hématologues, comme tu le sais, Sylvie.

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- Serge Kouzan.

M. le D^r KOUZAN.- Je suis toujours gêné par l'absence de traduction de la PFS en mortalité. Sur les données de mortalité, même si ce n'est pas très orthodoxe sur le plan méthodologique, est-ce qu'il y a eu une recherche de sous-groupes pouvant en bénéficier par rapport à la totalité des patients inclus ?

M. JACQUOT.- Il y a eu des recherches de sous-groupes dans des analyses exploratoires. Ce qui ressort, c'est que les patients avec un pronostic défavorable du point de vue cytogénétique ont obtenu un bénéfice proportionnellement plus important que la moyenne des malades. Les malades traités avec une troisième ligne et plus ont eu aussi un bénéfice plus important. En général, il semble que le bénéfice se soit amplifié chez les malades les plus sévères, mais je ne pourrai conclure plus avant puisque ce sont des analyses secondaires par rapport au critère principal. Je rappelle que ce qui compte, c'est que la PFS ait été positive, comme l'a décrit le Professeur Moreau, selon une méthodologie extrêmement astringente et validée.

M. le P^r MOREAU.- La différence de PFS, qui ne se traduit pas en différence de survie, est vraiment très fréquente dans le myélome. Maintenant qu'on a davantage de lignes de traitement, il y a des possibilités différentes de rattrapage au moment de la rechute. C'est quelque chose d'assez habituel. Dans quelques jours, à l'EHA, on aura la présentation d'un essai américain qui a comparé greffe versus pas de greffe, avec une différence de PFS en faveur de la greffe de quasiment deux ans. Il n'y a pas de différence de survie en finale parce que les combinaisons thérapeutiques, c'est tant mieux d'en avoir de nombreuses à notre disposition avec davantage de classes thérapeutiques, permettent de rattraper les malades. Là, l'analyse de survie globale montre qu'il y a eu une ligne de traitement supplémentaire dans le bras placebo par rapport au bras ixazomib. La survie est identique au prix d'une ligne de traitement supplémentaire pour les malades qui n'ont pas reçu l'ixazomib. Ce n'est pas du tout surprenant maintenant. Pour montrer un bénéfice en survie, cela va devenir de plus en plus difficile dans le domaine du myélome et c'est tant mieux pour les malades. Cela veut dire qu'ils sont capables de recevoir des drogues et des combinaisons davantage actives et de manière plus prolongée. Là où, il y a 15 ans, les malades recevaient deux lignes de traitement au maximum, maintenant, les patients reçoivent quatre le plus souvent en moyenne.

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- Est-ce qu'il y a d'autres questions ou commentaires ?

M. le D^r THIERRY.- S'il n'y a pas d'amélioration en survie globale, l'un des critères vraiment importants, c'est la qualité de vie parce que c'était mieux qu'exploratoire. Est-ce qu'on a demandé l'expérience patient ou des PROM pour montrer quel était l'intérêt d'avoir une ligne en moins ?

M. le P^r MOREAU.- Effectivement, c'est quelque chose d'important, mais je retiens quand même la survie sans progression qui est un critère incontournable d'enregistrement des combinaisons. Toutes les combinaisons que vous avez approuvées récemment ont été approuvées sur la PFS. La PFS est significativement prolongée dans cette étude, avec une analyse la plus fiable possible de la PFS. En parallèle, comme dans l'essai ASPIRE avec le carfilzomib, comme dans l'essai ELOQUENT, comme dans l'essai POLLUX avec le daratumumab, l'essai TOURMALINE montre que la qualité de vie est maintenue. Quand on rajoute une troisième drogue, on ne s'attend pas à avoir une transformation de la qualité de vie, mais la qualité de vie n'est pas impactée. C'était exactement la même chose avec le carfilzomib. On donnait du carfilzomib IV où on avait même une qualité de vie un petit peu inférieure dans les premiers mois à cause justement du nombre de passages à l'hôpital. Cette publication, que vous aviez évaluée précédemment, a été faite dans un grand journal et elle a été signée en premier auteur par Xavier Leleu, le chef de service de Poitiers qui était l'investigateur de l'essai TOURMALINE.

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

Un chef de projet, pour la HAS.- C'était pour apporter une précision par rapport à la question de Jean-Pierre Thierry sur la qualité de vie. Sur cette deuxième réévaluation, on n'a pas de nouvelles données par rapport aux données initiales qui avaient été analysées en 2017. Je me permets de vous relire la conclusion faite en 2017, c'est que justement, on ne peut pas retenir une conclusion fiable sur ce critère.

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- Je ne vois plus de questions ou de commentaires. Nous vous remercions de votre présentation. Nous allons vous demander de vous déconnecter et nous allons délibérer sur cette présentation. Merci pour votre demande.

Qui veut prendre la parole ?

M^{me} le P^r CHEVRET, pour la HAS.- Je voulais bien revenir sur le critère de PFS dans le myélome. Il me semblait que la progression dans le myélome était plus difficile à définir que pour une leucémie. Je me demandais ce qu'en pensaient les hématologues. Est-ce que ce n'est pas simplement une augmentation du pic, quelque chose qui ne soit pas forcément préjudiciable ou mal vécu par le patient ? Est-ce que c'est une pertinence clinique pour vous ?

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- Sylvie Castaigne.

M^{me} le P^r CASTAIGNE.- D'ailleurs, il a dit que c'était sur des critères clinico-biologiques. Certainement, il y a le taux du pic ou le dosage des chaînes légères dans le sérum pour les myélomes à chaînes légères, qui devait être surveillé tous les mois. Je ne connais pas par cœur le protocole, mais cela devait être surveillé. C'est facile à voir. Après, il y a des critères de pourcentage de taux d'augmentation du pic. Clinique, c'est un petit peu plus dur parce que ce sont souvent des douleurs osseuses, de la fatigue, etc. Honnêtement, je ne connais pas le design de l'étude, mais il a dit que cela a été fait sur des critères astringents. Le critère biologique est très important dans le myélome.

M. le P^r COCHAT, Président.- Étienne.

M. le D^r LENGLINÉ, pour la HAS.- La question de Sylvie, si j'ai bien compris, est plutôt de savoir quel était le bénéfice clinique. En effet, les critères de re-évolution ou d'évolution ont été définis par un consensus international et sont ultraprécis de telle sorte que ce soit analysé de la même façon chez tout le monde. Pour certains patients, il peut y avoir des rechutes biologiques sans avoir une influence sur leur santé ou leur besoin médical.

M^{me} le P^r CASTAIGNE.- À partir du moment où tu prends les mêmes critères pour tout le monde, il peut y avoir des patients qui vont rejeter biologiquement et moins cliniquement, et inversement. Mais si tu prends les mêmes critères pour tout le monde dans les deux bras et que tu le fais comme il faut, cela évite de se tromper dans l'analyse.

M^{me} le P^r CHEVRET, pour la HAS.- Et les patients qui rechutent biologiquement, on leur fait quoi ?

M^{me} le P^r CASTAIGNE.- Il ne l'a pas défini. Il y a d'autres lignes thérapeutiques. C'est ce qu'il a dit d'ailleurs, qu'ils avaient d'autres lignes.

Je voudrais revenir sur l'histoire de la PFS et de la survie, en particulier dans le myélome, une maladie assez épouvantable, où il a montré les rechutes successives. Ce sont souvent des clones qui d'ailleurs sont présents parfois dès le début qui prennent leur tour. C'est de plus en plus difficile à traiter et de plus en plus résistant. Ce sont des maladies qui se terminent mal, si on peut dire, mais dire que ne pas donner une chance à ce médicament d'être sur le marché dans les conditions qu'il a dites, c'est-à-dire chez des patients qui justement peuvent bénéficier d'un traitement à domicile, qui est un traitement efficace puisque c'est per os. C'est le seul inhibiteur du protéasome per os qui existe. C'est l'intérêt principal. C'est embêtant de mettre à la poubelle, si l'on peut dire, ce médicament au prétexte qu'il n'y a pas d'amélioration de la survie alors qu'il y a une amélioration de la PFS et que du coup, on dit : « Comment cela se fait que l'on remette en doute l'efficacité du médicament ».

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- Serge Kouzan.

M. le D^r KOUZAN.- Je voudrais revenir sur ce déséquilibre PFS/survie. Est-ce que dans le myélome, cela a la même gravité de passer, je dis n'importe quoi, de 10 gr de pic à 15 gr de pic qui pourraient être étiquetés progression, versus pic non détectable ? Est-ce qu'il y a eu, dans cet essai ou en général dans le myélome, une catégorisation en maladie résiduelle indétectable ? Est-ce qu'on peut avoir une petite idée des données avec cette association de ce point de vue-là, si c'est pertinent ?

M. le D^r LENGLINÉ, pour la HAS.- Tu veux dire : Est-ce que les critères de refus sont pertinents ?

M. le D^r KOUZAN.- Oui. Est-ce que toutes les rechutes se valent ?

M. le D^r LENGLINÉ, pour la HAS.- Non. Si tu identifies une rechute très précocement ou une révolution très précoce, ce sera moins grave qu'au moment où le patient aura une hypercalcémie, des trous dans les os et une compression modulaire. L'influence sur la santé est moindre quand tu diagnostiques le début d'une rechute. Dans le fond, le besoin médical est porté par la survie de ces patients et la qualité de vie. On n'a pas montré, avec cette étude,

qu'il était important, pour que les gens survivent plus longtemps, de décaler la rechute d'après, avec la seule limite qu'il y ait des crossovers. Le médicament est quand même utilisé dans les rechutes des patients du groupe contrôle.

M. le D^r KOUZAN.- Est-ce que la non-disponibilité future de ce médicament posera un problème à la communauté hématologique ?

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- C'est ce qu'on nous avait dit, le Docteur Vignon. Elle avait considéré qu'il y avait encore une place.

Albert.

M. le Dr TRINH-DUC.- Par rapport aux autres comparateurs, par exemple le bortezomib, j'ai cru comprendre qu'aucune molécule n'avait montré son efficacité sur la mortalité.

Étienne ou Sylvie.

M. le D^r LENGLINÉ, pour la HAS.- Le daratumumab a montré son efficacité sur la mortalité. Le bortezomib est utilisé essentiellement en première ligne. Par contre, ce qui est vrai, c'est que la plupart des évaluations qu'on a rendues dans le myélome ont été rendues sur la base d'analyses de PFS parce qu'on n'avait pas la survie globale.

M. le Dr TRINH-DUC.- C'est pour cela que c'est difficile de le retoquer.

M. le D^r KOUZAN.- L'intérêt de la PFS en général, c'est que c'est un substitut de la survie globale. Si ce n'est pas un substitut de la qualité de vie, leur démonstration, c'est vraiment dommage qu'ils ne l'aient pas parce que leur argumentaire repose sur la diminution d'une ligne. L'intérêt pour le patient, c'est vraiment dommage de ne pas l'avoir, de ne pas avoir eu d'enquête de satisfaction, de qualité de vie et de PROM.

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- Hugues.

M. le D^r BLONDON, pour la HAS.- Pour bien comprendre, j'ai l'impression que le myélome est une maladie dans laquelle il y a une succession de lignes thérapeutiques qui peuvent être variables d'un patient à l'autre. De ce fait, il est extrêmement difficile, pour une monothérapie, de faire une démonstration d'une survie globale du fait de cette succession de lignes. En même temps, le fait de se priver de cette ligne sous prétexte qu'on n'a pas la survie globale, est-ce que ce ne serait pas une perte de chance sur les patients et les priver d'une ligne qui permet d'avoir à terme cette amélioration globale de la survie. Je ne sais pas si je me suis bien fait comprendre. En gros, ce serait plutôt un bénéfice entre eux qu'un bénéfice en positif.

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- Monsieur le chef de projet, un dernier commentaire.

Un chef de projet, pour la HAS.- Je voulais rappeler toutes ces données. C'est un essai de phase III versus placebo pour lequel, comme l'expert l'a dit, le critère de jugement principal était la PFS évaluée par un comité indépendant. Ces données étaient disponibles au moment de la première évaluation. Ce qui peut se faire habituellement en cas de PFS, le delta était de plus de six mois, c'est de donner une ASMR IV. Or ce qui s'est passé, les résultats étaient

disponibles au moment de la première évaluation, c'est que cette même analyse de la PFS par les investigateurs, en aveugle, trouvait un résultat non significatif. À l'époque, la Commission avait considéré, compte tenu du caractère peu robuste de cette survie sans progression – notamment la FDA avait demandé des analyses exploratoires avec un suivi un peu plus long, qui s'est avéré non significatif à la fois par le comité indépendant et par l'investigateur – il y avait eu une ASMR V. Cet ASMR V a été maintenu lors de la première évaluation. On avait des données intermédiaires de survie globale non significatives. Et là, vous avez la confirmation que ces données sur l'analyse finale sont non significatives en survie globale. C'est vrai que le fait de dégrader encore une fois et de passer au SMRI alors qu'on n'a pas forcément de nouvelles données pour le faire, puisque les données de PFS étaient déjà disponibles la fois précédente. Nous avons la confirmation que la survie globale ne sort pas, ce qui était déjà connu la dernière fois.

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- C'est ce qui nous semblait hier dans la discussion. Il nous avait semblé que le SMRI était vraiment sévère. Les éléments que nous avions ne suffisaient pas pour retirer le médicament. C'est ce que l'on a pensé hier. On va voter maintien ou pas maintien.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} GATTULLI, pour la HAS.- Nous avons 1 voix pour le maintien et 16 voix contre le maintien des conclusions précédentes.

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- Il faut qu'on revote le SMR et l'ASMR. Il y a deux solutions. On vote retour à l'évaluation antérieure ou non, ou on grade le SMR et l'ASMR. L'ASMR était V. À mon avis, on pourrait voter le retour aux conclusions antérieures, oui ou non, les conclusions antérieures étant un SMR important et une ASMR V. C'était robuste sur la PFS quand elle avait été évaluée.

M^{me} le P^r CHEVRET, pour la HAS.- Les objectifs de réévaluation ne sont pas très clairs pour moi.

Une intervenante.- Qu'est-ce qui empêchait de mettre une ASMR IV initialement ? Je n'ai pas compris.

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- Monsieur le chef de projet, vous pouvez le rappeler.

Un chef de projet, pour la HAS.- Je pense que c'est le fait que le critère de jugement principal ne sortait pas sur l'analyse par l'investigateur, alors que cela sortait avec le comité indépendant dans un essai sous placebo. Le deuxième point, c'est qu'une analyse complètement exploratoire et post-hoc a été demandée par la FDA avec un peu de suivi. Et là, la PFS ne sortait ni avec le comité indépendant, ni avec l'investigateur. C'est pour cela que la Commission avait dégradé l'ASMR de IV à V.

M. le Dr TRINH-DUC.- On le savait déjà pour l'ASMR ?

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- Oui, c'est depuis le début.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} GATTULLI, pour la HAS.-

- Concernant le SMR, nous avons 12 voix pour un SMR important, 4 voix pour un SMR modéré, 1 abstention.
- Concernant l'ASMR, nous avons 16 voix pour une ASMR V et une abstention.

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- C'est un SMR important et une ASRM V.

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