



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 23 novembre 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. DARZALEX - Examen – Réévaluation SMR et ASMR

Pierre Cochat, Président.- Nous allons essayer de faire DARZALEX. J'espère que nous ne mettrons pas une heure.

Stéphanie Luzio, pour la HAS.- Il n'y a pas de déport sur ce dossier.

Un chef de projet, pour la HAS.- Pour l'évaluation du DARZALEX, c'est le laboratoire qui demande à revoir l'ASMR et la population cible dans l'indication en association avec le lénalidomide et la dexaméthasone ou le bortézomib et la dexaméthasone pour le traitement des patients adultes atteints d'un myélome multiple ayant reçu au moins un traitement antérieur. On est donc dans la même indication qu'EMPLICITI, le premier dossier.

L'AMM a été obtenue pour ce produit en 2017. Il y a eu un avis CT du 21 février 2018 qui avait octroyé un SMR important et une ASMR IV sur la base des résultats de deux études, les études CASTOR et POLLUX, et pas d'ISP. Le laboratoire revendique aujourd'hui une ASMR III dans la stratégie thérapeutique sur la base de nouvelles données de survie globale et une population cible qui intègre les nouvelles données d'incidence de ce myélome multiple en 2018. Par ailleurs, il ne change pas les revendications du SMR et de l'ASP.

Je vous ai rapidement remis les comparateurs cliniquement pertinents qui ont exactement la même indication que ce produit, juste pour montrer que KYPROLIS était le seul jusqu'ici à avoir montré un gain en survie globale versus RD.

En données disponibles, nous avons les deux études CASTOR et POLLUX, l'une versus BD et l'autre versus RD. Dans l'avis de 2018, on avait un gain qui avait été démontré en survie sans progression dans ces deux études. Aujourd'hui, ils viennent avec de nouvelles données. Pour l'étude CASTOR, le suivi médian est de 72,6 mois et nous avons un gain en survie globale qui est démontré avec un hazard ratio de 0,74. Pour l'étude POLLUX, nous avons un suivi médian de 79,7 mois avec un hazard ratio de 0,73.

C'est une actualisation des données de survie globale, avec une amélioration de la survie globale démontrée dans chacun des deux groupes. Il y a eu la possibilité de switcher, pour ces deux études, vers le daratumumab en monothérapie. Je laisserai Corinne Alberti vous dire que cela n'a pas d'impact, a priori, en défaveur de ce produit.

La pertinence du comparateur, de la même manière qu'EMPLICITI, est discutable compte tenu de l'évolution des traitements et de la stratégie thérapeutique. Il était opportun à la date de réalisation de l'étude. Les données de tolérance sont cohérentes avec celles déjà décrites.

Sur ce dossier, nous avons un rapport du Professeur Sylvie Castaigne et de Corinne Alberti en méthodologie. Nous avons aussi une contribution de patients.

Sylvie Castaigne, membre de la CT.- Je vais aller vite aussi. Je redis la même chose. C'est « ayant reçu au moins un traitement antérieur ». C'est le même problème que tout à l'heure. Cela peut être en deuxième ligne, mais cela peut être après.

Je ne vous rappelle pas l'histoire du myélome ni les stratégies thérapeutiques, nous en avons déjà parlé, avec mes petits chevaux.

Il y a l'étude clinique dont nous venons de parler, deux études avec un grand nombre de patients, 569 patients et 498 patients, une médiane d'âge de 64 ans, 20 % de haut risque et 60 % de patients qui avaient été autogreffés. Avec l'élotuzumab dont nous avons parlé tout à l'heure, c'était 54 % des patients autogreffés.

Comme vous le voyez, nous avons des gains de survie de 11 mois et de 15 mois dans les deux études, puisqu'on apprécie aujourd'hui essentiellement la survie pour revoir l'ASMR.

Au niveau de la tolérance, il faut savoir qu'avec le DARZALEX on a quand même un surrisque de toxicité hématologique, de leucopénies et thrombopénies, que nous avons moins tout à l'heure et donc un petit surrisque d'infection, mais pas de surrisque en décès lié au médicament dans leurs études avec daratumumab.

Sur la diapositive suivante, c'est essentiellement pareil, avec la discussion du choix du comparateur. Ces études ont commencé en 2014 et à ce moment-là les comparateurs étaient pertinents, avec le REVLIMID qui était un traitement de référence à ce moment-là puisque la première ligne comportait la plupart du temps de la thalidomide. C'était donc logique. Le choix du VELCADE dans l'étude CASTOR était logique également car il n'existait pas d'autre inhibiteur du protéasome à ce moment-là. Le suivant était KYPROLIS en 2015. C'est donc un comparateur logique.

L'analyse mature de la survie intervient en 2021, 7 ans après le début des études, en sachant en plus qu'un cross-over était possible, ce qui a priori « défavorisait » le bras daratumumab.

Pendant ce temps, DARZALEX a obtenu l'AMM en première ligne depuis que cette étude a été faite en deuxième ligne, et la plupart du temps c'est l'association VRD, c'est-à-dire avec le REVLIMID, qui est préférée à la thalidomide en raison d'une meilleure tolérance. Il est difficile là aussi d'apprécier la place dans la stratégie du VRD en deuxième ligne ou plus.

C'est pareil pour le VELCADE, puisque l'association daratumumab-VD contient le VELCADE qui est très souvent utilisé en première ligne. Ce que j'ai dit, c'est que ces associations ne me paraissaient pas pouvoir être recommandées en cas de résistance observée à ces deux produits, le REVLIMID ou bien le VELCADE, c'est-à-dire si on observe une évolution sous traitement par REVLIMID ou VELCADE.

Par contre, ces associations restent indiquées chez des patients qui n'auraient pas reçu ces produits en première ligne ou bien qui rechutent à distance, et il est quand même tout à fait possible de rechuter un an ou deux ans après. Rien ne dit que le daratumumab, par exemple, s'il a été utilisé en première ligne, ne sera pas de nouveau efficace en deuxième ligne. On ne connaît pas la sensibilité lors d'un retraitement par daratumumab s'il a été utilisé une première fois. C'est pareil pour le REVLIMID et le VELCADE. On ne peut pas dire que les patients ne répondraient pas.

Si on revient en disant « ces associations daratumumab-REVLIMID-dexaméthasone ou daratumumab-VELCADE-dexaméthasone ont montré leur effet lors des études qui ont été

effectuées il y a 7 ans » et que le laboratoire revient pour demander un ASMR III compte tenu de l'amélioration en survie globale par rapport à l'ASMR IV qui avait été octroyée en 2018, l'ASMR III paraît justifiée dans mon raisonnement. Maintenant, vous allez en discuter.

La deuxième demande de la firme était sur la population cible. Ils ont revu à la hausse la population cible de patients susceptibles de recevoir du DARZALEX en rechute au vu de l'augmentation de l'incidence annuelle de myélome parce qu'ils avaient des chiffres antérieurs d'incidence annuelle du myélome qui étaient de 2012 et ils ont maintenant les chiffres d'incidence annuelle de 2019.

Comme l'incidence a augmenté, ils ont revu à la hausse l'incidence des rechutes mais ce raisonnement n'est pas tellement logique dans la mesure où si les patients ont déjà reçu DARZALEX en première ligne et ne le reçoivent pas en deuxième ligne, puisque comme nous l'avons vu il y a d'autres anticorps monoclonaux possibles, il n'est pas tellement logique de revoir à la hausse la population cible. Maintenant, il est très difficile de proposer un chiffre pour cette population cible.

Ma conclusion était de dire que la réévaluation de la population cible n'était pas justifiée ou pas possible compte tenu du fait que DARZALEX aura déjà été largement utilisé en première intention. Je ne sais pas si je suis claire. C'est tout ce que je voulais dire.

Pierre Cochat, Président.- Corinne ?

Corinne Alberti, membre de la CT.- Je dirais que ces deux études m'ont paru de très bonne qualité. Le plan expérimental était clair, les analyses statistiques ont tenu compte des différentes analyses intermédiaires en utilisant des fonctions de consommation du risque alpha.

L'analyse a été faite en ITT. C'est à dire que même s'il y a eu cross-over, la population était traitée dans le bras de randomisation. Ce qu'ils ont fait, ce sont des analyses exploratoires en utilisant des papiers qui avaient été publiés par Branson et Whitehead et par Robins et Tsiatis qui prenaient en compte le fait que par des modèles spécifiques, il pouvait y avoir des cross-overs. Je n'ai rien de spécifique, en tout cas à ma connaissance, à dire de plus. Pour moi, ce sont de bonnes études.

Pierre Cochat, Président.- Merci. Jean-Pierre ?

Jean-Pierre Thierry, membre de la CT.- Nous avons déjà vu AF3M. Pour résumer leur contribution, ils se félicitent d'un accès plus facile à DARZALEX, notamment aussi parce que c'est pris en charge en HAD en sous-cutané. Ensuite, ils sollicitent l'accès aux nouveaux traitements depuis quelques années, avec la liste des traitements que Sylvie Castaigne a présentés.

En fait, ils soulignent leur inquiétude sur la méthodologie utilisée par la CT, notamment parce qu'ils tiennent compte d'une forte hétérogénéité des présentations de la maladie et ils citent le SIRIC ILIAD de Nantes. Ils enjoignent la CT à se rapprocher de l'Intergroupe francophone du myélome. En gros, leur plaidoyer est plutôt d'utiliser des données de terrain, de vie réelle, et le big data est cité, parce qu'ils ont peur que les critères actuels aboutissent à empêcher

d'avoir accès à des combinaisons qui sont assez nombreuses. Les données de vie réelle deviendraient donc indispensables dans l'approche de la CT.

Au passage, ils rappellent que ce qui est fondamental pour eux, c'est l'accès aux CAR-T cells et aux anticorps bispécifiques.

C'est un peu un challenge à la CT et un appel à se rapprocher des groupes collaboratifs, éventuellement dans la recherche translationnelle, et à tenir compte des données de vie réelle dans l'évaluation notamment des combinaisons sans aboutir à des décisions qui en limiteraient l'usage, adapté à chaque type de patient, avec des profils différents.

Pierre Cochat, Président.- C'est intéressant. Avez-vous des questions ou des commentaires ? Clairement, le Bureau suivait la proposition de Sylvie pour une ASMR III en précisant bien la population cible et le fait que ce serait une ASMR III dans la stratégie. Si vous voulez, nous pouvons passer au vote. Je crois qu'il n'y avait pas de demande d'ISP.

Un chef de projet, pour la HAS.- Pour l'ASMR, est-ce que ce n'est pas plutôt par rapport au comparateur ?

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Il va y avoir le même problème avec le CAR. Non ?

Pierre Cochat, Président.- Moi, j'avais compris que c'était dans la stratégie.

Etienne Lengliné, Vice-Président.- N'avions-nous pas dit que quand nous avons une étude randomisée contre un comparateur, nous votons plutôt versus comparateur ?

Pierre Cochat, Président.- C'est vrai, tu as raison.

Etienne Lengliné, Vice-Président.- Je trouve que c'est plus confortable.

Pierre Cochat, Président.- Oui, nous sommes obligés, absolument. Je suis d'accord.

Etienne Lengliné, Vice-Président.- Après, il y a la question de la population cible, qui va varier au cours du temps puisque la plupart des rechutes que nous allons voir apparaître avec le temps vont être de plus en plus chez des patients qui ont déjà reçu un anticorps anti-CD38. La population cible va donc diminuer progressivement avec le temps, en sachant qu'il est difficile d'estimer aujourd'hui combien de patients en rechute ont déjà eu du daratumumab, puisque c'est donné en première ligne depuis quelques années.

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- Ce n'est donc pas en faveur de l'augmenter, alors.

Etienne Lengliné, Vice-Président.- Non.

Pierre Cochat, Président.- Nous passons au vote.

Stéphanie Luzio, pour la HAS.- Nous votons sur l'ASMR.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Stéphanie Luzio, pour la HAS.- Vous étiez 19 votants. C'est donc 19 voix pour un ASMR III.

Pierre Cochat, Président.- Merci à tous.

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