



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. EMPLICITI - Examen – Inscription

Pierre Cochat, Président.- Nous passons à EMLICITI.

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

Pierre Cochat, Président.- Le chef de projet va nous le présenter puis il y aura deux rapporteurs internes, Sylvie Castaigne et Sylvie Chevret puis une contribution de l'association AF3M.

Un chef de projet, pour la HAS.- Bonjour à tous. Il s'agit de la demande d'inscription d'EMPLICITI qui est l'élotuzumab en 300 milligrammes et 400 milligrammes poudre pour solution à diluer pour perfusion sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication suivante : en association au lénalidomide et à la dexaméthasone dans le traitement du myélome multiple chez des patients adultes ayant reçu au moins un traitement antérieur.

EMPLICITI a obtenu une AMM dans cette indication en 2016 par procédure centralisée avec un début des inclusions dans l'étude en 2011. Dans le cadre de cette demande de remboursement, le laboratoire revendique un service médical rendu important, une ASMR IV par rapport à lénalidomide et dexaméthasone, le comparateur dans l'étude, et pas d'ISP.

Concernant les données disponibles, cette demande repose sur l'étude ELOQUENT-2 qui est une étude de phase 3 de supériorité, randomisée, en ouvert, qui a comparé élotuzumab en association au lénalidomide et dexaméthasone versus l'association lénalidomide + dexaméthasone. Cette étude a inclus 646 patients qui ont un myélome, qui sont traités en deuxième ligne et plus.

En ce qui concerne le nombre de lignes antérieures, la majorité des patients ont reçu une ou deux lignes de traitement antérieurement. Des critères de jugement principaux ont été définis, à savoir la survie sans progression et le taux de réponse objective. La supériorité a été démontrée en termes de survie sans progression avec un gain de 4,2 mois chez la population ITT. La supériorité a été également démontrée en termes de taux de réponse objective avec des taux de réponse de 78,5 % versus 65,5 % en faveur d'EMPLICITI.

La survie globale était un critère de jugement secondaire hiérarchisé. Là aussi, nous avons une supériorité démontrée en termes de survie globale en faveur du groupe EMLICITI avec un gain de 8,7 mois, un hazard ratio de 0,82. Néanmoins, le 1 est compris dans l'intervalle de confiance, ce qui est compatible avec une quasi-absence d'effet.

La qualité de vie était exploratoire dans cette étude. Concernant la tolérance, les événements indésirables graves les plus fréquemment rapportés ont été les infections dans les deux groupes. Deux événements indésirables d'intérêt particulier ont été surveillés. Des réactions à la perfusion ont été rapportées chez 11 % du groupe EMLICITI et des tumeurs malignes secondaires ont été rapportées chez 12 % du groupe EMLICITI versus 8,8 % dans le groupe lénalidomide + dexaméthasone.

Les données disponibles de cette étude ELOQUENT-2 ont démontré la supériorité d'EMPLICITI + l'association légalidomide-dexaméthasone versus l'association légalidomide-dexaméthasone seule en termes de survie sans progression et en termes de taux de réponse objective. On peut noter un bénéfice modeste en survie globale avec une borne supérieure de l'intervalle de confiance du hazard ratio qui est égale à 1. Je laisserai la parole à Madame Chevret pour revenir sur cette étude.

Le deuxième point à discuter est le dépôt tardif de cette demande de remboursement. EMLICITI a obtenu une AMM en 2016, mais depuis 2016 la stratégie a évolué avec la remontée DARZALEX qui est actuellement un standard de traitement en première ligne et l'utilisation de plusieurs trithérapies et quadrithérapies en première ligne.

Par conséquent, la transposabilité des résultats de cette étude clinique à la pratique clinique n'est pas garantie et la place d'EMPLICITI dans la stratégie actuelle non plus.

Enfin, la qualité de vie de cette étude est exploratoire.

Pour ce dossier, nous avons sollicité l'expertise de Mesdames Sylvie Castaigne et Sylvie Chevret. Nous avons reçu une contribution de l'Association Française des malades du myélome multiple pour les deux indications d'EMPLICITI. Je laisse la parole à nos experts.

Pierre Cochat, Président.- Merci. Sylvie Castaigne ?

Sylvie Castaigne, membre de la CT.- Comme demandé, il n'y a pas beaucoup de diapositives. Comme il y aura trois sujets à la suite sur le myélome, je ne reprendrai pas à chaque fois pour tout le monde. C'est donc une demande pour l'inscription d'un nouvel anticorps monoclonal avec une nouvelle cible. C'est ce qui est important à voir. Effectivement, il a eu une AMM en 2016 comme il a été rappelé alors qu'il a eu un début d'étude en 2011. C'est donc un dossier qui vient très tard nous être présenté, mais qui du coup vient avec des données à long terme.

Je ne vais pas vous raconter le myélome que vous connaissez par cœur. Simplement, la médiane d'âge est quand même de 72 ans. C'est une maladie du sujet âgé. La médiane de survie est de 5 à 7 ans et il n'y a que 10 % des patients qui peuvent espérer avoir une espérance de vie comparable à celle de la population normale. C'est quand même une maladie très grave, qui va surtout être caractérisée par une réponse dans 70 % des cas au moins au début au traitement mais ensuite par des rechutes itératives. Il faut donc voir qu'il y aura souvent plusieurs rechutes dans la vie d'un patient qui a un myélome, donc des besoins thérapeutiques dans le cadre de ces rechutes. On peut dire que le besoin médical n'est pas encore couvert pour cette maladie.

Actuellement, la première ligne de traitement consiste très souvent en l'association de plusieurs médicaments de modes d'action différents. On associe ces médicaments sous forme de triplets et bientôt de quadruplets et c'est ce qui fait dire qu'il y a des progrès dans la maladie, c'est-à-dire qu'il y a de nouveaux médicaments par rapport aux chimiothérapies anciennes, qui étaient essentiellement cytotoxiques.

Maintenant, nous avons des immunomodulateurs, comme vous le savez. Il y a la thalidomide, le légalidomide qui est celui que nous allons voir aujourd'hui, le pomalidomide ensuite, des

inhibiteurs du protéasome (bortézomib, carfilzomib, ixazomib), les fortes doses de dexaméthasone, les anticorps monoclonaux avec les anti-CD38 que sont le daratumumab et isatuxumab. Ensuite, il y en a un que nous avons vu il n'y a pas longtemps, qui est TECVAYLI, qui est un anticorps bispécifique et EMLICITI, que nous voyons aujourd'hui, qui est un anticorps sur une nouvelle cible thérapeutique.

Les patients les plus jeunes, c'est-à-dire de moins de 65 ans, en plus de tous ces médicaments, vont recevoir si possible une autogreffe de cellules souches périphériques, donc un traitement lourd.

Ensuite, quand les patients rechutent, c'est la deuxième ligne, puis la troisième ligne, la quatrième ligne, etc. On a tendance évidemment à vouloir donner des médicaments différents. Là, il y a ce qui s'appelle les patients résistants, c'est-à-dire qu'ils n'ont évolué sous le traitement précédent et il faudra trouver, si possible, des médicaments complètement différents. Chez ceux qui rechuteraient à plus long terme, on peut éventuellement redonner des médicaments de la première ligne en disant qu'ils ne sont pas résistants au sens théorique du terme, puisque nous n'avons pas de critère pour définir une résistance totale ou non à un médicament.

Sur cette diapositive, je me suis amusée à faire ce petit tableau. Vous voyez qu'à partir du milieu des années 2010 les choses s'accroissent puis qu'on voit arriver les anticorps monoclonaux. On voit arriver les nouveaux inhibiteurs du protéasome et on voit continuer les IMiD. On a les nouvelles thérapeutiques, l'anticorps bispécifique et les CAR-T que nous avons déjà vus. Nous voyons qu'il y a donc un emballement depuis 2017 et c'est pour cela que nous revoyons tout le temps des dossiers. Nous voyons des dossiers avec des combinaisons variées. Il y a donc un peu embouteillage, si l'on veut dire, surtout au niveau de la deuxième ligne. Là, nous allons tomber pile dans le problème.

Sur EMLICITI, je ne vais pas vous rappeler les résultats de l'étude qui viennent de vous être très bien détaillés. Il s'agit d'élotuzumab + REVLIMID-dexaméthasone avec un départ de l'étude en juin 2011, il y a extrêmement longtemps. Ce sont des résultats positifs, en termes de PFS, avec un résultat qui est correct, et un peu moins bons en survie globale. J'ai oublié de vous le redire, les résultats sont en faveur de l'élotuzumab. C'est un bon rapport bénéfice/risque si on peut dire, dans la mesure où les risques ne sont pas augmentés. Il n'y a pas d'excès de décès ni d'excès d'événements indésirables graves avec l'élotuzumab, qui est bien supporté.

Pour ce qui est de la discussion sur les résultats, quand on regarde le positionnement de la molécule élotuzumab dans l'indication de patients en rechute, on s'aperçoit qu'il y a eu d'autres études qui ont combiné REVLIMID-dexaméthasone plus un nouveau médicament. Dans ces études, vous avez l'étude qui est au milieu, c'est-à-dire celle sur le daratumumab, qui est l'étude POLLUX que nous allons revoir tout à l'heure. Vous voyez qu'il y avait un avantage en PFS qui était important, en survie également. Chez les patients en première rechute, on voit que l'effet était très important.

Il y a une autre étude qui est KYPROLIS + REVLIMID-dexaméthasone où on voit des résultats un peu moins bons que dans l'étude avec le daratumumab mais qui sont quand même assez importants. Finalement, l'élotuzumab se place en dernier, si on peut dire.

Ici, c'est simplement la comparaison des hazard ratios. On ne peut pas en inférer vraiment que les résultats sont parfaitement différents, parce que les populations peuvent être différentes, les manières de faire l'étude également, etc. Bref, il n'y a pas de démonstration stricte mais dans l'idée on dit que l'élotuzumab est peut-être un peu moins performant que les deux autres comparateurs, mais ce n'est pas non plus un effet nul pour moi. Effectivement, il est très difficile de comparer, et il y a d'ailleurs certainement un sujet de méta-analyse pour ce genre de comparaisons pour les statisticiens.

Si on regarde le comparateur, à l'époque où cette étude a été développée, c'est-à-dire avant 2011, le comparateur qui est REVLIMID-dexaméthasone versus élotuzumab-REVLIMID-dexaméthasone est tout à fait pertinent puisque REVLIMID-dexaméthasone est devenu un peu un standard dans les comparaisons. À ce moment-là, le seul médicament qui existait était la thalidomide, donc le fait d'avoir utilisé REVLIMID était une bonne idée. Les patients avaient été habituellement traités par thalidomide en première ligne donc il était logique d'utiliser REVLIMID en deuxième ligne.

Maintenant, évidemment, comme je vous l'ai montré tout à l'heure, il y a de nombreuses associations qui sont apparues en deuxième ligne, ce qui rend difficile d'apprécier le comparateur historique.

Concernant la place dans la stratégie, on retombe sur le même problème en couleur. C'est-à-dire que REVLIMID-dexaméthasone est très souvent utilisé en première ligne maintenant, donc il peut être ennuyeux de l'utiliser en deuxième ligne.

Ma conclusion est que je pense qu'élotuzumab est intéressant à utiliser en rechute. En association avec REVLIMID-dexaméthasone cela ne paraît pas pouvoir être recommandé si les patients sont résistants à REVLIMID, c'est-à-dire s'ils ont évolué sous la première ligne de REVLIMID-dexaméthasone. Moi, j'aurais tendance à dire que là, il ne faut pas donner E-Rd.

Par contre, s'il n'y a pas de résistance prouvée, c'est-à-dire si c'est une rechute à distance ou bien si le REVLIMID n'a pas été utilisé lors de la première ligne, au vu des données que nous avons, il n'y a pas de raison pour moi de refuser d'utiliser cette association élotuzumab + REVLIMID + dexaméthasone.

Ceci dit, compte tenu de la taille d'effet modérée en particulier sur la survie que nous avons vue tout à l'heure et dont nous allons certainement rediscuter et compte tenu du positionnement difficile, même s'il est annoncé pour ce dossier — et ce sera la même chose dans les lignes suivantes avec pomalidomide — une demande du laboratoire de SMR important et d'ASMR IV, j'aurais tendance à proposer un SMR modéré et une ASMR IV seulement.

Pierre Cochat, Président. - Merci beaucoup. Sylvie Chevret ?

Sylvie Chevret, membre de la CT. - Je vais aller vite. Cela repose sur un essai randomisé en ouvert, en deux bras parallèles, qui était stratifié sur le nombre de lignes antérieures, la β -2 et une exposition antérieure aux immunomodulateurs. La population ne devait pas avoir été résistante ou avoir présenté des événements indésirables au REVLIMID antérieurement. Ils se sont même assurés en cours d'inclusion du fait que moins de 10 % des malades inclus devaient

avoir reçu du REVLIMID. Cela veut dire que la majorité des patients n'en ont pas reçu dans cet essai. Nous avons peu d'informations sur les malades qui en avaient.

Je n'ai pas grand-chose à dire sur cet essai d'un point de vue méthodologique. Je trouve qu'il a été bien conduit. La seule chose qui m'a gênée dans cet essai, ce sont les amendements, qui font qu'on change la hiérarchie et les critères de jugements. Au départ, il y avait deux critères de jugement principaux, qui sont la survie sans progression et le taux de réponse objective. La survie globale devait être testée de façon hiérarchisée après les deux critères principaux. En cours de route, ils ont changé. Ils ont fait des analyses de survie en disant qu'elles étaient descriptives, etc. Ces analyses intermédiaires faites sans le dire m'ont un peu gênée, de la même façon que Corinne disait tout à l'heure que quand il y a une hiérarchie on peut continuer les analyses et les tests. Oui, mais c'est un peu contradictoire de vouloir contrôler le risque d'erreur de type 1 de manière explicite et tout d'un coup de ne plus vouloir le faire.

C'est un peu ce qu'ils sont en train de faire. Pour l'OS, c'est pareil quand ils disent « nous ferons une analyse intermédiaire quand il y aura tant de décès, mais à nous faisons une analyse descriptive », et on nous donne tout pour prendre une décision. Je trouve cela un peu étrange. On sent quand même que le laboratoire est en train de regarder ce qu'il se passe. Pour moi, cela s'appelle quand même une analyse intermédiaire masquée.

La dernière chose que je voulais dire c'est qu'ils ont quand même regardé s'il y avait des modificateurs d'effet, mais ils ne font jamais de test d'interaction, ce que je trouve dommage. Il faudrait arriver à ce que les laboratoires nous donnent des tests d'interaction parce que sinon, on ne peut pas interpréter toutes ces recherches d'analyses en sous-groupes qui montraient quand même qu'il pouvait y avoir une différence d'effet entre les malades qui n'avaient reçu qu'une ligne et ceux qui en avaient reçu plus d'une antérieurement.

Je ne sais pas s'il faut parler de l'autre essai qui était beaucoup moins bien. J'ai l'impression que ce n'est plus à l'ordre du jour.

Un chef de projet, pour la HAS.- C'est le dossier suivant. Nous le faisons après.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- D'accord. Je garde mes critiques pour tout à l'heure. Globalement, c'est un essai qui est en ouvert et comme le dirait Albert, « comment est-ce possible ? », mais je trouve qu'il est cohérent sur tous les critères, il a des tailles d'effet qui sont cohérentes avec ce qu'ils ont voulu montrer, donc je vais suivre Sylvie dans ses conclusions.

Pierre Cochat, Président.- Très bien, merci. Il y avait une contribution de l'association AF3M.

Jean-Pierre Thierry, membre de la CT.- AF3M est l'Association française des malades du myélome multiple, qui a 2 700 adhérents. C'est une association agréée. Ils donnent leur position, qui est en faveur de l'accès à l'élotuzumab, présenté comme un anticorps avec un nouveau mécanisme d'action, mais ils commencent par préciser qu'ils n'ont pas retenu de faire une enquête spécifique et de tenir des focus groupes auprès des malades français, pour deux raisons.

D'une part, il y avait très peu de patients, puisqu'ils notent qu'il y a eu 61 patients français inclus dans ELOQUENT-1 en 2011 et 16 patients dans la phase 3 ELOQUENT lancée en 2016 et que le laboratoire n'a pas déposé de demande d'accès précoce ni déposé de dossier à la CT à la suite des AMM de 2016 pour l'association élotuzumab-REVLIMID et en août 2019 pour l'association élotuzumab-pomalidomide en troisième ligne.

Sur l'impact de la maladie, ils ont aussi une enquête récurrente depuis 2013. Le fardeau est important, puisque 56 % des patients ont des difficultés d'ordre physique et 32 % d'ordre psychologique. La dernière enquête de 2021 montre aussi l'importance de la fatigue intense et de l'épuisement pour près de la moitié des patients. Il y a plus de 400 malades qui répondent et 150 proches. 89 % des proches sont impactés, avec un ressenti négatif à la fois en termes psychiques et physiques pour 68 % et 21 % avec un retentissement sur la vie sociale et professionnelle.

Sur les thérapeutiques disponibles, c'est d'abord le traitement adapté puis ils considèrent qu'il y a une hétérogénéité assez forte. Ils redisent qu'à partir de l'enquête de 2021 il y a une demande pour une meilleure prise en charge des effets secondaires et une information plus détaillée sur les soins de support susceptibles d'être proposés.

Sur les thérapeutiques actuelles, ils vont repasser le message sur DARZALEX, ils rappellent l'importance accès aux CAR-T — c'est un peu hors sujet mais c'est vraiment une préoccupation — ainsi qu'aux anticorps monoclonaux bispécifiques, puisqu'en l'absence d'accès à ces traitements disponibles cela reviendrait à accepter une mort certaine à court terme pour les patients, ce qu'ils trouvent inacceptable.

Ils n'ont pas d'expérience avec le médicament évalué aujourd'hui mais la position de l'AF3M est d'être favorable, puisqu'il y a un nouveau mécanisme d'action spécifique. Ils ne sont pas en mesure de remonter d'élément quant à l'utilisation mais ils voient d'un bon œil une alternative utile avec une action différente, en ajoutant « puisque par exemple le CD38 est aujourd'hui accessible dès la première ligne de traitement ». Sur la base des études cliniques disponibles et notamment d'ELOQUENT, ils trouvent que l'accès à l'élotuzumab constitue une réelle alternative pour les patients en rechute devenus réfractaires au REVLIMID ou ceux qui ont d'autres profils.

Ils demandent aussi, si possible, comme pour d'autres médicaments, qu'il y ait une possibilité d'administration par voie sous-cutanée.

Compte tenu de l'ancienneté des essais, je l'ai dit, la position est de demander l'accès à ce médicament d'action spécifique supplémentaire.

Pierre Cochat, Président. - Très bien, merci. Serge Kouzan ?

Serge Kouzan, membre de la CT. - J'avais deux questions. Avons-nous une idée de la raison pour laquelle ce dossier est soumis si tardivement ? En général, dans mon expérience, cela sent mauvais. La deuxième question concerne la cible, le SLAM. Y a-t-il d'autres molécules qui ont la même cible ? Peut-on envisager de combiner un anti-SLAM avec un anti-CD38, etc. ?

Sylvie Castaigne, membre de la CT. - Vous avez posé la première question au laboratoire.

Un chef de projet, pour la HAS.- J'ai la réponse du laboratoire concernant le dépôt tardif. Ils indiquent qu'au moment de l'AMM d'EMPLICITI en 2016, il y avait plusieurs nouvelles alternatives à base de REVLIMID disponibles et pour eux le besoin médical anticipé semblait limité. Depuis 2016 et jusqu'à très récemment, la stratégie a évolué.

Pour lutter contre les mécanismes de résistance aux traitements, la prise en charge du myélome repose sur l'alternance de classes thérapeutiques. Le laboratoire a donc décidé de soumettre cette demande notamment après la confirmation du bénéfice en survie sans progression par les données en survie globale et suite à la sollicitation d'hématologues pour des demandes d'autorisation d'importations parallèles fin 2021.

C'est la réponse du laboratoire pour argumenter le dépôt tardif, en sachant qu'il n'a pas déposé de demande d'ATU entre 2016 et 2022 ni de demande d'accès précoce. EMLICITI n'est pas disponible en France.

Serge Kouzan, membre de la CT.- Pour les cibles SLAM, y a-t-il d'autres développements par d'autres concurrents ?

Un chef de projet, pour la HAS.- Ils disent que c'est le premier médicament de la classe. Je vous laisse compléter, Madame Castaigne.

Sylvie Castaigne, membre de la CT.- Je n'en sais pas plus.

Un chef de projet, pour la HAS.- En tout cas, c'est le premier médicament de la classe dans le myélome multiple qui cible les SLAM. Nous n'avons pas de données sur la possibilité de l'associer avec les anti-CD38.

Sylvie Castaigne, membre de la CT.- Oui parce que les associations d'anticorps monoclonaux, effectivement cela va venir, mais je n'ai pas encore entendu cela avec élotuzumab. Théoriquement, ce sera possible.

Un chef de projet, pour la HAS.- En tout cas, le laboratoire nous indique qu'il n'y a pas de développement en cours dans d'autres études actuellement.

Pierre Cochat, Président.- Merci. Etienne ?

Etienne Lengliné, Vice-Président.- J'ai un commentaire et une question sur la justification d'avoir attendu six ans pour demander une inscription. Je ne comprends pas trop l'argument donné par le laboratoire si l'argument est que c'est maintenant qu'il y a un besoin, alors qu'il y a plus d'options.

Sylvie Chevreton, membre de la CT.- Je pense qu'ils attendaient de voir un effet en survie, parce qu'au début il n'y en avait pas.

Sylvie Castaigne, membre de la CT.- Je m'étais posé la question. Il y a aussi quelque chose qu'ils ne nous diront pas. Ils ont peut-être eu un problème de sous. Cela arrive qu'ils mettent leurs billes sur d'autres médicaments, qu'ils se disent « celui-ci nous ne sommes pas sûrs qu'il ira au bout donc nous n'allons pas mettre la gomme pour les dépôts d'AMM ».

Etienne Lengliné, Vice-Président.- Ils ont une AMM. L'AMM a été donnée.

Pierre Cochat, Président.- En 2016.

Etienne Lengliné, Vice-Président.- Je ne sais pas si tu as une explication, mais il y a quand même beaucoup de données maintenant dans le myélome qui semblent indiquer que la qualité de la réponse peut être considérée comme reliée au risque d'évolution ultérieure et de progression, avec notamment des données sur la maladie résiduelle.

J'imagine que nous n'avons pas de données de maladie résiduelle, mais j'étais étonné du fait que le taux de rémission complète, qui est quand même très faible, à 4 %, est moindre dans le groupe expérimental que dans le groupe RD. C'est quasiment deux fois moins, et nettement moins que les autres médicaments qui se positionnent un peu sur ces lignes. Pour Carfilzomib, c'était quasiment 20 %. Là, on a 4 % de réponse complète. Je me demandais s'il y avait une explication qui pouvait éventuellement expliquer cela.

La question qui se pose, encore une fois, c'est de savoir comment utiliser ce produit. Je comprends qu'il puisse être utile d'avoir plus d'options thérapeutiques, mais maintenant une grande majorité des patients reçoivent REVLIMID + dexaméthasone en première intention. On se demande s'il y a vraiment une place en première rechute de myélome et à quels patients cela va être proposé, en tout cas en première rechute.

Sylvie Castaigne, membre de la CT.- Concernant le taux de réponse, tu signales le taux de réponse complète mais dans le myélome, ce n'est quand même pas très fréquent. Le taux de réponse objective qui est utilisé dans la majorité des études que nous avons vues récemment prend les réponses complètes mais aussi les réponses majeures. C'est un composé avec les very good partial responses, comme tu le sais. Ce que j'avais mis dans mon rapport, c'est qu'à la date d'extraction de la base, le taux de réponse objective dans le groupe élotuzumab-RD était de 78,5 % par rapport à 65,5 % pour le groupe RD seul, et donc une différence statistiquement significative de 12 points. Si tu veux, le taux de réponse objective, qui était le critère principal, était très en faveur du groupe élotuzumab-RD. Je ne me rappelle pas par cœur du taux de réponse complète, mais ce n'est pas beaucoup.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Ce ne sont pratiquement que des réponses partielles, Sylvie.

Etienne Lengliné, Vice-Président.- C'est porté par des réponses partielles.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Les réponses complètes, c'était 1,6 % versus 2,8 %.

Sylvie Castaigne, membre de la CT.- C'est cela, les réponses complètes sont très rares dans le myélome. Ce sont toujours des very good partial responses, les VGPR, c'est-à-dire une disparition du pic. Ce sont quand même de bonnes réponses. Je pense qu'ils ont pris les mêmes standards de réponse que les autres études que nous voyons.

J'ai parlé de méta-analyse tout à l'heure. Il y a une méta-analyse sur toutes ces associations utilisées en rechute pour essayer de voir s'il y en a qui sont meilleures que d'autres. Il y avait élotuzumab-RD dans le panel, si on peut dire. La conclusion était que suivant le critère de réponse que l'on regarde, les résultats des petits chevaux étaient différents. Effectivement,

en taux de réponse, élotuzumab se plaçait bien, donc pour le moment cela ne m'a pas choquée.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Ce qui m'avait gêné, c'était le fait qu'ils mélangent des malades qui ont une ligne, deux lignes ou trois lignes, mais Sylvie m'a dit qu'on s'en fichait.

Sylvie Castaigne, membre de la CT.- Non, ce n'est pas que je m'en fiche. Dans le myélome, je trouve tout à fait logique de parler de première ligne de traitement. Il est évidemment important d'avoir la meilleure ligne de traitement au départ. Après, quand on veut comparer des études dans le temps, dans la mesure où tous les médicaments remontent petit à petit en première ligne, et surtout dans la mesure où l'on utilise des triplets, des quadruplets, etc., et où la première ligne a beaucoup changé, il est très difficile après de positionner des médicaments en deuxième, en troisième, en quatrième ligne. D'ailleurs, à la fin, cela va être un bazar terrible.

J'aurais donc tendance à dire que les patients sont en première ligne et qu'on sait très bien qu'il faut mettre le paquet et on peut faire des comparaisons entre des premières lignes différentes, et qu'après il faut classer les médicaments en rechute. Ce qui est sûr, c'est qu'en plus on a des myélomes qui évoluent de façon variable. Il y en a qui rechutent très vite et après ce sont des rechutes quasiment subintrantes.

Ce n'est pas la même chose qu'un patient qui parfois va rechuter au bout d'un an ou deux ans, etc., et on aura le temps de faire tourner les produits un peu comme dans d'autres maladies. Pour répondre à ta question, Etienne, je pense qu'à ce moment-là, l'élotuzumab peut tout à fait se placer, peut-être pas tout de suite après la première ligne si le patient a reçu REVLIMID-dexaméthasone en première ligne, puisque c'est sûr que ce n'est pas très attractif, mais s'il ne l'a pas reçu ou si cela vient plus tard, je pense que ce n'est pas forcément une association à jeter. Par ailleurs, on sait très bien que REVLIMID-dexaméthasone est une bonne association avec un anticorps monoclonal ou un IP.

Un chef de projet, pour la HAS.- Je voulais juste préciser que ce dossier-là est en deuxième ligne et plus, mais que juste après, nous allons voir l'indication en troisième ligne et plus avec une autre étude.

Sylvie Castaigne, membre de la CT.- D'ailleurs, l'AMM ne parle pas de ligne. C'est pour cela que je l'ai mis sur la première diapositive. Elle ne parle pas de ligne. C'était pareil quand nous avons vu ABECMA et c'était pareil quand nous avons vu TECVAYLI. Maintenant, on dit « chez les patients qui ont reçu tel traitement ou tel traitement ».

On ne sait plus comment dire, d'ailleurs, et on sent bien que les AMM ont beaucoup de mal à être formulées. Une fois on vous dit « c'est quand ils ont reçu deux traitements ». On ne sait pas si ce sont deux lignes ou deux médicaments. Après, on vous dit « c'est quand ils ont reçu un anticorps anti-CD38 + un IMiD + un IP ». Bref, je trouve qu'il serait plus simple de parler de première ligne et ensuite de rechute.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- La deuxième question que je voulais te poser est par rapport à l'âge. Je croyais que chez les myélomes avant 65 ans, comme tu l'as répété, on allait

jusqu'à la greffe. Là, comme la médiane de l'âge dans cet essai de mémoire est de 64 ans, on ne sait pas s'ils ont été greffés ou pas.

Sylvie Castaigne, membre de la CT.- Si, on le sait. Il y en avait au moins 56 % qui avaient été autogreffés. Ils ont beaucoup été autogreffés. C'était des malades traités.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Est-ce considéré comme une ligne à part ?

Sylvie Castaigne, membre de la CT.- À mon sens, cela devrait être une ligne. Tout cela est dans les rapports. Dans les dernières AMM que nous avons vues, on ne voit pas que l'autogreffe est une ligne, on voit cela comme un complément de la première ligne, ce qui est quand même un complément assez costaud.

Pierre Cochat, Président.- Hugues ?

Hugues Blondon, membre de la CT.- J'ai une question rapide pour une réponse rapide. J'aurais aimé que tu me précises tes propositions de vote, Sylvie, parce que tu parles de SMR modéré mais il y a quand même un bénéfice démontré en survie globale et cela me surprend un peu.

Deuxièmement, pour l'ASMR, proposerais-tu une ASMR IV versus le comparateur ou en stratégie ?

Sylvie Castaigne, membre de la CT.- Pour le SMR, si je propose le SMR modéré c'est parce que nous venons de parler de la survie, et l'intervalle de confiance touche la barre du 1. Je laisse Sylvie répondre à cela. C'est pour cela que j'ai pensé que la taille de l'effet n'était pas énorme, peut-être en comparaison aussi avec ce que nous avons, daratumumab, REVLIMID-dexaméthasone.

Ensuite, quelle était ton autre question ?

Hugues Blondon, membre de la CT.- C'était sur l'ASMR. Est-il en stratégie ou versus le comparateur ?

Sylvie Castaigne, membre de la CT.- Personnellement, si on pouvait indiquer mieux la stratégie, je dirais « chez des patients qui ne sont pas résistants à l'association REVLIMID-dexaméthasone », et à ce moment-là, ce serait une ASMR IV.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- C'était les critères d'inclusion dans l'essai.

Sylvie Castaigne, membre de la CT.- Oui, en plus cela correspond. Je ne sais pas ce qu'en pense le groupe.

Pierre Cochat, Président.- Etienne ?

Etienne Lengliné, Vice-Président.- Encore une fois, c'est ce que j'ai dit tout à l'heure, je ne comprends pas bien comment il va se positionner. Je trouve que l'étude nous apporte des informations importantes mais elle ne nous aide pas pour définir une place bien claire dans la stratégie, où maintenant je pense qu'en effet il y a un certain nombre d'options qui ont émergé ces dernières années.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Pourquoi ne mettrions pas « versus le comparateur » ? C'est plus simple, non ?

Etienne Lengliné, Vice-Président.- Encore une fois, la plupart des gens ont eu RD avant. Cela revient à dire qu'il ne sera jamais utilisé.

Sylvie Castaigne, membre de la CT.- C'est un nouvel anticorps monoclonal avec une nouvelle action. On sait que les myélomes passent un peu leur temps à rechuter. Les services d'hématologie sont pleins de patients avec myélome en rechute, malheureusement, et souvent symptomatique. Ce ne sont pas des rechutes où l'on peut attendre. Il serait vraiment dommage de se priver de ce médicament. Franchement, je pense que ce ne serait pas bien surtout que nous avons des études correctes. C'est vrai que le positionnement est très difficile, mais c'est un peu ce que j'ai montré tout à l'heure, ce sont des petits chevaux qui arrivent tous en même temps.

Maintenant, nous n'avons rien non plus qui nous démontre qu'énosuzumab-REVLIMID-dexaméthasone va faire moins bien en rechute que isatumumab-REVLIMID-dexaméthasone, que KYPROLIS-REVLIMID-dexaméthasone et que tous les autres qui sont derrière, parce qu'il y en a plein et ils sont tous avec REVLIMID-dexaméthasone. Il y a un petit embouteillage, mais personne n'est comparé à un autre. Nous n'avons que les hazard ratios, etc.

Etienne Lengliné, Vice-Président.- Les autres traitements donnent quand même des réponses plus profondes.

Sylvie Castaigne, membre de la CT.- Dans cette étude ELOQUENT-2, tu as 20 % de patients de plus de 75 ans, donc ce ne sont pas des très jeunes non plus. Je ne l'ai pas dit mais c'est dans mon rapport, il y en avait 41 % qui avaient des facteurs de risque importants, en particulier une cytogénétique défavorable en particulier, donc ce n'était pas des patients de bon pronostic. Ce n'est pas tout à fait la même population que dans POLLUX, où ils sont un peu moins graves.

Pierre Cochat, Président.- Michel ?

Michel Clanet, Vice-Président.- Sylvie, dans tout ce bazar dont tu nous parles là, il y a deux choses qui me gênent. La première est que nous sommes en train de discuter en première rechute et pas en deuxième rechute ou plus, que nous verrons tout à l'heure. C'est le premier point.

Deuxièmement, si j'ai bien compris ce que tu disais, le comparateur qui a été utilisé était pertinent il y a 10 ans mais il ne l'est plus maintenant. Par conséquent, nous sommes en train d'évaluer un médicament en première rechute avec un comparateur qui n'est plus celui qui devrait aujourd'hui être utilisé dans ce contexte.

Par conséquent, si j'ai bien compris, mais je me suis peut-être trompé, cela me gêne beaucoup dans cette situation de me demander s'il n'y a pas à ce moment-là, par rapport à des patients qui sont à ce niveau-là, d'autres types de traitements qui seraient probablement plus efficaces. N'y a-t-il pas finalement un risque de perte de chances pour les patients à qui on

donnera cela ? Encore une fois, je me situe dans cette première rechute et pas après, dans la deuxième rechute ou plus, que nous allons voir tout à l'heure.

Sylvie Castaigne, membre de la CT.- Je suis tout à fait d'accord avec toi. C'est ce qui est très gênant. C'est d'évaluer élotuzumab + RD maintenant alors que très souvent, RD aura été donné. Après, quand tu regardes par exemple les recommandations de l'ESMO parues en 2021 sur le myélome, donc il n'y a pas longtemps, ils te mettent « traitement des rechutes », et ils te présentent plusieurs cas de figure.

Premièrement, soit il y a une résistance au REVLIMID, et à ce moment-là ils ne mettent pas élotuzumab + RD, soit il n'y a pas de résistance au REVLIMID, et élotuzumab + RD fait partie des choix. La deuxième catégorie qu'ils font est sur le daratumumab. Ils disent que s'il y a une résistance au daratumumab, ils mettent en première rechute élotuzumab + RD.

Si tu veux, cette association est recommandée si les patients ne sont pas a priori résistants, mais je suis d'accord, c'est très compliqué. Il est assez difficile d'avoir à évaluer un médicament si longtemps après alors que de l'eau a passé sous les ponts. C'est cela le problème, effectivement.

Michel Clanet, Vice-Président.- Je fais référence à ce moment-là à un article que nous avons tous lu, ou du moins la majorité d'entre nous, dans le New England je crois, dans lequel on disait que souvent, en cancérologie ou en hématologie, on évaluait des produits avec des comparateurs qui n'étaient plus pertinents et que cela biaisait complètement les évaluations. Faut-il accepter ? C'est la question.

Sylvie Castaigne, membre de la CT.- C'est peut-être aussi parce que ce sont des développements qui sont concurrents ou concomitants.

Pierre Cochat, Président.- Ce n'est pas le cas, là.

Sylvie Castaigne, membre de la CT.- Non, ce n'est pas tout à fait le cas, je suis d'accord, mais les autres fois c'est peut-être le cas.

Pierre Cochat, Président.- Moi, c'est le positionnement en deuxième ligne qui me gêne beaucoup. Autant pour la troisième ligne que nous verrons après c'est logique, autant en deuxième ligne, c'est vrai que nous n'avons quand même pas beaucoup d'arguments pour le recommander aujourd'hui.

Sylvie Castaigne, membre de la CT.- Après, si vous regardez l'AMM, c'est « en association au lénalidomide et dexaméthasone dans le traitement du myélome multiple chez des patients adultes ayant reçu au moins un traitement antérieur ». C'est « au moins ». Comme l'a dit le chef de projet tout à l'heure, c'est en deuxième ligne ou plus.

Pierre Cochat, Président.- Oui, mais dans ce cas, c'est l'extension d'indication qui entre en vigueur. Je ne sais pas pourquoi ils ont fait deux demandes différentes.

Etienne Lengliné, Vice-Président.- C'est parce que ce n'est pas la même association.

Pierre Cochat, Président.- Oui, c'est vrai.

Sylvie Castaigne, membre de la CT.- Les AMM sont différentes et pour l'AMM de 2016, c'est celle que je viens de vous lire, c'est-à-dire chez des patients ayant reçu au moins un traitement antérieur. C'est ce que je voulais dire tout à l'heure. On voit bien que tout le monde est gêné aux entournures avec ces histoires de lignes de traitement. Moi, là, je comprends que cela peut être donné en rechute mais n'importe quand, à n'importe quelle rechute. C'est ce que je voulais dire.

Pierre Cochat, Président.- C'est vrai. Quand ils mettent « deuxième ligne ou plus », c'est vrai.

Sylvie Castaigne, membre de la CT.- Là, ils ne le mettent pas.

Pierre Cochat, Président.- Si, quand ils mettent « ayant reçu au moins un traitement antérieur », cela veut dire en deuxième ligne ou plus, pour moi.

Sylvie Castaigne, membre de la CT.- Oui, on peut traduire cela ainsi. Je veux dire qu'élotuzumab-RD pourrait revenir chez un patient en troisième ligne. Je ne dis pas que ce sera formidable et que le résultat sera la guérison, mais on a aussi l'exemple avec d'autres médicaments qui reviennent. Par exemple le MABTHERA est un bon exemple parce que tu le mets en première ligne dans les traitements de lymphome et tu le revois parfois en deuxième ou troisième ligne.

Pierre Cochat, Président.- Serge ?

Serge Kouzan, membre de la CT.- J'ai un questionnement sur le SMR important ou modéré. Tu disais que l'intervalle de confiance frôlait la 1, mais le p est à 0,04. C'est une question naïve. Je ne comprends pas très bien. Est-ce vraiment significatif et on se fiche du fait que cela frôle le 1 ?

Sylvie Castaigne, membre de la CT.- Il faut demander à Sylvie.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Cela dépend de la façon dont ils l'ont calculé par rapport à la façon dont ils ont calculé l'intervalle de confiance. Cela peut arriver que l'on soit dans cette situation. Cela veut juste dire que les résultats sont compatibles avec une absence d'effet. Moi, je suis bayésienne dans l'interprétation des degrés de signification. 0,048 ou 0,051, est-ce vraiment très différent ?

Serge Kouzan, membre de la CT.- Oui, mais on peut aussi dire que 1, cela pourrait être 0,99, et on ne se poserait pas de question.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Oui. Cela dit, sur la survie j'ai au moins trois analyses différentes qui ont été présentées donc je trouve aussi qu'à force de faire des analyses, ils présentent celle qui est la plus favorable. Je pense que c'est aussi pour cela qu'ils ont attendu. Il doit y avoir plein de choses mais cela doit y avoir contribué parce que les analyses précédentes étaient NS.

Sylvie Castaigne, membre de la CT.- D'ailleurs, le laboratoire n'a pas demandé une ASMR III.

Pierre Cochat, Président.- Que demandait-il, déjà ? Il demandait un SMR important et une ASMR IV versus lénalidomide.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Ce qui me gêne, c'est que si on raisonne dans la stratégie, parlons-nous de l'association aux deux autres drogues ou ne parlons-nous que de l'élotuzumab ? Cela va être marqué comme cela en association ?

Pierre Cochat, Président.- C'est toujours en association.

Etienne Lengliné, Vice-Président.- C'est l'AMM, de toute façon.

Pierre Cochat, Président.- Au vu des discussions, je propose que nous votions sur le SMR en commençant par voter entre suffisant et insuffisant, et nous verrons.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Stéphanie Luzio, pour la HAS.- Vous étiez 22 votants. Il y a 18 voix pour un SMR suffisant, 2 voix pour un SMR insuffisant et 2 abstentions.

Pierre Cochat, Président.- D'accord. Nous allons donc voter le SMR et l'ASMR. Y avait-il une demande d'ISP ? Je ne crois pas.

Un chef de projet, pour la HAS.- Non, il n'y a pas d'ISP. Vous votez versus le comparateur de l'étude, lénalidomide + dexaméthasone. Est-ce bien cela ?

Pierre Cochat, Président.- C'est cela.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Stéphanie Luzio, pour la HAS.- Vous étiez 22 votants. Ce sera un SMR modéré à 16 voix. Il y avait 3 voix pour un SMR important et 3 abstentions. Pour l'ASMR, c'est une ASMR V à 15 voix. Il y avait 5 voix pour le niveau IV et 2 abstentions.

Pierre Cochat, Président.- Patrick Niaudet ?

Patrick Niaudet, membre de la CT.- Je ne comprends pas l'ASMR V si on dit que c'est versus lénalidomide et dexaméthasone, dans la mesure où cette association est meilleure que le comparateur. Je ne comprends pas l'ASMR V.

Sylvie Castaigne, membre de la CT.- Je suis tout à fait d'accord.

Michel Clenet, Vice-Président.- Pour moi, c'est dans la stratégie avec un comparateur qui n'est plus utilisé.

Pierre Cochat, Président.- Non, nous l'avons voté versus lénalidomide + dexaméthasone. Nous l'avons précisé au début.

Etienne Lengliné, Vice-Président.- Après, il y a aussi la robustesse de la démonstration, la quantité d'effet.

Patrick Niaudet, membre de la CT.- Oui, mais à ce moment-là c'est sur le SMR qu'il faut le faire porter.

Michel Clanet, Vice-Président.- C'est exact.

Un chef de projet, pour la HAS.- Avec une supériorité en critère de jugement principal qui est la survie sans progression et le taux de réponse objective, il sera difficile de justifier l'ASMR V.

Pierre Cochat, Président.- C'est vrai.

Etienne Lengliné, Vice-Président.- Dans notre doctrine, nous rappelons qu'une incertitude liée au choix du comparateur, à la qualité de la démonstration, à la quantité d'effet ou sa pertinence clinique qui ne relèverait pas d'un SMR insuffisant peut justifier d'une ASMR V. Je l'ai voté plutôt dans ce sens.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Moi aussi.

Etienne Lengliné, Vice-Président.- C'est simplement qu'on devrait mettre un SMR insuffisant, on ne l'a pas mis, mais on met une ASMR V à cause de ces incertitudes qui ne relèvent pas d'un SMR insuffisant. Une incertitude sur le choix du comparateur, la qualité de la démonstration, la quantité d'effet ou sa pertinence clinique qui ne relève pas d'un SMR insuffisant peut relever d'une ASMR V.

Pierre Cochat, Président.- On parle de la qualité de la démonstration de la comparaison, dans ce cas. C'est uniquement cet aspect-là qu'il faut prendre en compte.

Etienne Lengliné, Vice-Président.- De tous les points qui ont été discutés.

Sylvie Castaigne, membre de la CT.- Sur le NFS, la qualité de la démonstration n'était pas remise en cause. Le comparateur à l'époque était logique. C'était le bon.

Pierre Cochat, Président.- Oui, mais on ne peut pas dire cela puisqu'ils déposent la demande maintenant.

Etienne Lengliné, Vice-Président.- On peut quand même reconnaître qu'il y a un certain nombre d'incertitudes dans ce dossier qui rendent l'évaluation de l'ASMR assez difficile. C'est comme cela que j'ai compris le résultat du vote.

Pierre Cochat, Président.- Est-ce que parmi vous certains souhaitent revenir sur leur vote de l'ASMR ? D'accord.