



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 – Extension d'indication

Pierre Cochat, Président.- Nous allons passer au deuxième volet EMPLICITI, toujours en droit commun et en extension d'indication en troisième ligne.

Un chef de projet, pour la HAS.- Nous avons une demande d'extension d'indication d'EMPLICITI 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 pomalidomide et à la dexaméthasone dans le traitement des patients adultes atteints d'un myélome multiple en rechute et réfractaire qui ont reçu au moins deux traitements antérieurs dont le lénalidomide et un inhibiteur du protéasome et qui ont présenté une progression de la maladie lors du dernier traitement.

EMPLICITI a obtenu une AMM dans cette extension d'indication en 2019 par procédure centralisée avec un début des inclusions dans l'étude en 2016.

Dans le cadre de cette demande, le laboratoire revendique un service médical rendu important, une ASMR IV versus pomalidomide et dexaméthasone qui était le comparateur dans l'étude, et pas d'ISP.

Concernant les données disponibles, cette demande repose sur l'étude ELOQUENT-3, une étude de phase 2 de supériorité qui est randomisée en ouvert, qui a comparé EMPLICITI en association au pomalidomide-dexaméthasone versus l'association pomalidomide-dexaméthasone. Cette étude de phase 2 a inclus 117 patients qui ont un myélome et qui sont traités en troisième ligne ou plus.

Concernant le nombre de traitements antérieurs, la majorité des patients ont reçu deux ou trois lignes de traitement et 39 % ont reçu quatre lignes ou plus. Le critère de jugement principal était la survie sans progression. La supériorité a été démontrée en termes de survie sans progression avec un gain de 5,6 mois en faveur du groupe EMPLICITI.

Les critères de jugement secondaires hiérarchisés étaient le taux de réponse objective et la survie globale. La supériorité a été démontrée en termes de critères de jugement secondaires hiérarchisés avec un taux de réponse objective de 53 % versus 26 % en faveur d'EMPLICITI et avec une supériorité aussi en survie globale et un delta de 12 mois en faveur d'EMPLICITI.

La qualité de vie était exploratoire.

Concernant la tolérance, les effets indésirables graves les plus fréquents étaient des infections dans les deux groupes, notamment les infections des voies respiratoires et des pneumonies. Les deux effets indésirables d'intérêt particulier qui ont été suivis sont les tumeurs malignes secondaires, rapportées chez 4 patients dans le groupe EMPLICITI versus 2 patients, et des réactions à la perfusion chez 2 patients du groupe EMPLICITI.

Les données de cette étude ELOQUENT-3 ont démontré la supériorité en termes de survie sans progression et en termes de taux de réponse objective. Néanmoins, il faut souligner qu'il s'agit d'une étude de phase 2 qui avait un risque alpha élevé, de 20 %, avec une introduction

d'une hiérarchie notamment en termes de survie globale au cours de l'étude par un amendement au protocole.

Il faut également souligner que cette étude a inclus un faible nombre de patients, 60 dans le groupe EMPLICITI versus 57 dans le groupe pomalidomide et dexaméthasone. La transposabilité des résultats de cette étude à la pratique n'est pas garantie dans la mesure où la stratégie a évolué entre la période des inclusions en 2016 et 2022. Enfin, la qualité de vie est exploratoire.

Pour ce dossier, nous avons également sollicité l'expertise de Madame Castaigne et Madame Chevret et nous avons la contribution qui était commune aux deux indications.

Pierre Cochat, Président.- Merci. Sylvie Castaigne ?

Sylvie Castaigne, membre de la CT.- Je vais aller vite. C'est un peu la même chose. Regardez l'AMM qui est de nouveau un peu spéciale parce que finalement c'est pour les patients ayant reçu au moins deux traitements antérieurs dont le lénalidomide et un inhibiteur du protéasome.

Comme vous le savez, on peut recevoir ces deux médicaments en première ligne, ce qui voudrait dire qu'on se trouverait en deuxième ligne, mais on peut dire aussi si ce sont deux traitements que c'est pour la troisième ligne. Il y a un peu cette ambiguïté. Je trouve que ce serait plus simple de dire « en rechute ». L'AMM était d'août 2019, donc c'est un peu plus récent.

Voilà l'étude dont on vient de parler, qui s'appelle ELOQUENT-3. C'est effectivement une petite étude par rapport à l'autre. Dans l'autre il y avait plus de 600 patients et là il y en a 117. Je laisserai Sylvie parler de la méthodologie.

Là, nous avons une différence observée en termes de PFS et de survie qui est en faveur du bras élotuzumab. Il y avait 25 % des patients qui étaient au-delà de 75 ans, donc c'est quand même une population qui n'est pas très jeune.

Je passe directement à la discussion. Pour ce qui est des comparateurs, au moment où l'étude a été mise en place c'est-à-dire à peu près en 2014, le choix de pomalidomide était tout à fait logique parce que les patients avaient reçu la plupart du temps du REVLIMID en première intention, qui avait l'AMM à ce moment-là. Les patients devaient être résistants au REVLIMID et au VELCADE. Tout cela était logique parce qu'il n'y avait pas d'autre inhibiteur du protéasome à part le VELCADE.

Concernant la stratégie, mon premier paragraphe reparle des problèmes d'appellation, deuxième ligne, etc. Je n'y reviens pas parce que je vous ai dit que je trouvais plus logique de dire « rechute ». Ce serait plus simple. Il y a effectivement de nombreuses associations qui existent possiblement en rechute maintenant. Néanmoins, je pense que le positionnement d'élotuzumab-pomalidomide-dexaméthasone en rechute est intéressant puisque finalement il utilise un anticorps monoclonal qui sera la plupart du temps différent de la première ligne, où il y aura eu un anti-CD38, et là c'est un anti-SLAMF7 donc on a une nouvelle classe d'anticorps monoclonal utilisée au moment de la rechute. Le pomalidomide est intéressant

puisque la plupart du temps les patients auront reçu du REVLIMID. La dexaméthasone, c'est classique.

Cette association et indication me paraît presque plus facile à évaluer que l'autre. Néanmoins, c'est une étude de petite taille dont Sylvie va reparler, avec une taille d'effet qui peut du coup en pâtir. Je suis un peu Normande, ici, donc j'ai proposé à nouveau un SMR modéré et non pas important et une ASMR IV.

Pierre Cochat, Président.- Merci. Sylvie Chevret ?

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Je trouve que c'est une étude qui est de moins bonne qualité que la précédente. Tout est résumé dans le fait qu'elle a été intitulée une étude de phase 2 et pas de phase 3. Je trouve dommage qu'on la traite ensuite comme si elle avait été marquée phase 3. C'est une phase 2 avec un risque alpha de 20 %. C'est à dire que l'on consentait à un risque d'erreur de 20 %, ce qui est quand même très haut. Je trouve que ce n'est pas haut, c'est très haut et c'est quand même assez inhabituel. Je ne sais pas si vous vous souvenez avoir vu souvent un risque alpha fixé à 20 % dans les études que nous voyons.

Qu'est-ce que cela veut dire ? Vous allez me dire que le p est inférieur à 5 %. Il est inférieur à 5 %, et encore pas du premier coup puisque, comme c'est une étude de phase 2, le bénéfice attendu était important sur le PFS et avec un risque alpha de 20 %, vous avez besoin de moins de sujets, donc en 1 an ils ont tout inclus, de 2016 à 2017. Les premières analyses ont été faites en 2018. Il devait y avoir une analyse intermédiaire mais je ne l'ai pas trouvée.

Après, ils ont publié en 2018 et ils ont republié en 2022 sur des résultats actualisés. En 2018, là encore, la survie n'était absolument pas significative puisque la borne supérieure du HR était à 1,28. Ce qui me met mal à l'aise, c'est qu'on aboutit effectivement à des résultats significatifs mais qu'on s'est fixé un taux d'erreur très élevé. Cela veut dire que j'ai fait l'essai, mais dans les mêmes conditions, si je recommence en en faisant 5, il y en a un qui sort alors qu'il n'y a pas de vrai essai. C'est ce qui me met mal à l'aise. Normalement, quand on se fixe un taux d'erreur aussi élevé, c'est parce qu'on est en phase 2 et qu'on sait qu'on va confirmer ce qu'on trouve sur un essai plus gros.

Eux s'arrêtent au milieu du chemin, de mon point de vue, pour une qualité de démonstration que je trouve personnellement très insuffisante. Je crois que je vous ai dit ce que je pensais, d'autant plus qu'il y a eu des amendements avec des analyses dites descriptives plutôt qu'intermédiaires. Je trouve que les mots ont encore un sens et une analyse descriptive avec une comparaison des deux bras, pour moi, cela s'appelle une analyse intermédiaire. Dans une analyse descriptive, on fait une analyse groupée des deux bras et on ne regarde pas. Dès lors que vous regardez les deux courbes, vous faites une analyse intermédiaire.

Ce qui me choque le plus, c'est la phase 2 avec un alpha à 20 % sans confirmation ultérieure de l'effet.

Pierre Cochat, Président.- Il y avait là encore l'association de patients. Je ne sais pas s'il y avait des propos différents.

Jean-Pierre Thierry, membre de la CT.- Non, je n'en ai qu'une.

Pierre Cochat, Président.- D'accord, c'était global, ce qui est logique. Avez-vous des questions ou des commentaires ?

Patrick Niaudet, membre de la CT.- J'ai une question à Sylvie. Elle propose une ASMR IV, mais versus quoi ? Est-ce dans la stratégie ?

Sylvie Castaigne, membre de la CT.- Cette fois-ci, c'est dans la stratégie. Cela me paraît être une bonne stratégie. Je pense que cette association sera utilisée. Elle est logique de bout en bout, moins la méthodologie, c'est sûr. C'est pour cela que de nouveau ce serait un SMR modéré et une ASMR IV et pas un SMR important et une ASMR III.

Pierre Cochat, Président.- Je ne dis pas qu'il faut forcément mettre une ASMR IV, mais par contre voter dans la stratégie paraît logique ici.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Je trouve difficile d'avoir une évaluation qui soit quasiment alignée sur la précédente compte tenu des éléments en notre possession quant à la qualité de la démonstration.

Pierre Cochat, Président.- Tu impacterais donc le SMR ?

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Oui, je serais presque partisane de mettre un SMR insuffisant, si tu me pousses un peu dans mes retranchements.

Pierre Cochat, Président.- Si tu poses la question, nous pouvons voter entre SMR suffisant et insuffisant. Il n'y a pas de problème.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Personnellement, je trouve que c'est insuffisant comme démonstration, c'est sûr.

Pierre Cochat, Président.- Dans la mesure où tu le suggères, nous allons d'abord voter cela et nous reviendrons sur la gradation si besoin.

Alexandre Beaufile, pour la HAS.- Je fais juste une petite précision sur le vote. Si on vote dans la stratégie, aujourd'hui le projet d'avis contient les CAR-T dans les CCP à partir de trois traitements antérieurs. En votant dans la stratégie par rapport au projet d'avis, cela veut dire que l'on intègre les CAR-T dans cette stratégie également. Soit on modifie ces CCP d'une part, soit on ne vote pas dans la stratégie parce qu'on considère qu'il n'est pas logique de voter ce produit dans la stratégie par rapport à des CAR-T qui sont dans la stratégie. C'est juste pour vous parler sur cela.

Stienne Lengliné, Vice-Président.- Il faut voter comme nous avons voté pour isatuxumab-pomalidomide-dexaméthasone ou daratumumab-pomalidomide-dexaméthasone, qui étaient en gros le même genre de dossier, ou en tout cas qui se plaçaient de la même façon.

Pierre Cochat, Président.- Ce que tu dis ne me choque pas, Alexandre. On peut très bien voter dans la stratégie en gardant les CAR-T après. Cela ne me choque pas.

Michel Clanet, Vice-Président.- Si tu mets les CAR-T dans la stratégie, ils sont donc en comparateur, et si tu mets une ASMR IV, tu vas dire que cela fait mieux.

Pierre Cochat, Président.- Être dans la stratégie ne veut pas forcément dire qu'ils sont sur la même ligne.

Michel Clanet, Vice-Président.- Si tu mets une ASMR IV dans la stratégie dans laquelle l'un des comparateurs est le CAR-T, c'est que cela fait mieux.

Pierre Cochat, Président.- Si on le formule comme cela, oui, je suis d'accord.

Alexandre Beauvils, pour la HAS.- C'est toute l'ambiguïté. Comme on se positionne à partir de trois lignes ici, pour le moment après trois traitements il y a les CAR-T dans le tableau des comparateurs. C'est justement sur ce point que je voulais vous alerter. Si on vote dans la stratégie, aujourd'hui le projet d'avis contient les CAR-T dans ce tableau des comparateurs. Il faut aussi l'avoir en tête.

Pierre Cochat, Président.- Pour lesquels nous n'avons pas de données comparatives.

Etienne Lengliné, Vice-Président.- Je pense qu'il faut voter par rapport à pomalidomide-dexaméthasone.

Un chef de projet, pour la HAS.- Dans les avis de DARZALEX et de SARCLISA, nous avons voté par rapport à pomalidomide-dexaméthasone. Nous n'avons pas voté dans la stratégie.

Pierre Cochat, Président.- Cela me paraît plus logique. Si nous votons dans la stratégie, cela me gêne de voter par rapport aux CAR-T. Cela ne va bien. Nous votons donc l'ASMR par rapport à pomalidomide-dexaméthasone.

Etienne Lengliné, Vice-Président.- C'est médicalement plus pertinent parce qu'on va probablement aussi avoir pas mal de patients qui vont recevoir en première ligne isatuxumab et daratumumab, qui sont des anti-CD38. Maintenant, les patients éligibles à l'autogreffe et les non éligibles ont des anti-CD38 quasiment d'emblée, donc il est plus pertinent probablement de faire élotuzumab-pomalidomide-dexaméthasone. Par contre, la qualité de la démonstration est vraiment moindre que dans les études que nous avons avec isatuxumab et daratumumab, qui avaient de vraies phases 3 sans grosse réticence méthodologique.

Pierre Cochat, Président.- D'accord. Nous votons d'abord entre suffisant et insuffisant puis nous revenons sur le SMR et l'ASMR.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Stéphanie Luzio, pour la HAS.- Vous étiez 21 votants. Il y a 10 voix pour un SMR suffisant, 10 voix pour un SMR insuffisant et 1 abstention. C'est la voix du Président qui l'emporte donc c'est un SMR suffisant.

Pierre Cochat, Président.- Je suis désolé.

Stéphanie Luzio, pour la HAS.- Je suppose que nous passons au vote pour le SMR et l'ASMR.

Patrick Niaudet, membre de la CT.- Est-ce dans la stratégie ?

Pierre Cochat, Président.- Non, c'est versus pomalidomide-dexaméthasone.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Stéphanie Luzio, pour la HAS.- Il y a 14 voix pour un SMR faible, 5 voix pour un SMR modéré et 2 abstentions. Il y a 13 voix pour une ASMR V, 6 voix pour une ASMR IV et 2 abstentions. C'est donc un SMR faible et une ASMR V.

Pierre Cochat, Président.- Très bien, merci.

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