



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 18 janvier 2023

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. Observations extension d'indication : EMPLICITI 300 - 400 mg (en rechute et réfractaire) (elotuzumab) (CT-19753) BRISTOL-MYERS SQUIBB

M. le P^r COCHAT, Président.- On passe à EMPLICITI.

Une chef de projet, pour la HAS.- Bonjour à tous. Vous examinez les observations écrites du laboratoire BMS concernant EMPLICITI, elotuzumab indiqué en association au pomalidomide/dexaméthasone dans le traitement des patients adultes atteints du myélome multiple en rechute et réfractaire, ayant reçu au moins deux traitements antérieurs et qui ont présenté une progression de la maladie lors du dernier traitement.

Pour rappel, dans le projet d'avis de la commission adoptée le 7 décembre 2022, la commission a rendu un SMR faible et une ASMR V par rapport à l'association pomalidomide/dexaméthasone, le comparateur dans l'étude présentée. La commission a pris en compte les données de l'étude phase II ELOQUENT-3 qui a suggéré une différence de 5,6 mois en médiane de survie sans progression de l'association EPD versus le comparateur pomalidomide/dexaméthasone.

La commission a également considéré le faible niveau de preuve de ces données issues d'une étude de phase II avec un risque alpha élevé de 20 % qui s'apparente à une preuve du concept qui doit être confirmé par une phase III. La transposabilité des résultats de cette étude à la pratique clinique actuelle ne peut être garantie compte tenu du dépôt tardif de la demande de remboursement, ainsi que l'évolution de la stratégie thérapeutique avec l'arrivée de nouveaux médicaments et l'utilisation de DARZALEX à des lignes de traitement plus précoces. La commission a également considéré le profil tolérance marqué par la survenue d'infections graves et l'absence de données robustes sur la qualité de vie.

Dans le cadre des observations écrites, le laboratoire revendique un SMR important et une ASMR V dans la stratégie.

Pour rappel, lors de l'examen initial d'EMPLICITI, on a eu une égalité des votes entre SMR suffisant et insuffisant et c'est la voix du Président qui l'a emporté.

Les arguments du laboratoire vous ont été transmis en détail. Dans la colonne à gauche, ce sont les arguments et dans la colonne à droite, ce sont les mentions du projet d'avis du SEM. Le laboratoire a fourni une contribution du Professeur Mohamad Mohty, chef de service d'hématologie clinique à l'hôpital Saint-Antoine. Il souligne le besoin médical important, en particulier chez les patients en rechute et réfractaires.

Dans la colonne à droite, ce sont les arguments de la commission qui a reconnu que le besoin est partiellement couvert et qu'il subsiste un besoin médical de disposer de médicaments permettant d'améliorer la survie globale et la qualité de vie. Le laboratoire a souligné que dans une étude observationnelle sur la prescription de traitement du myélome, l'association pomalidomide/dexaméthasone constitue un comparateur toujours adapté, ce qui justifie les revendications de l'ASMR V dans la stratégie.

Pour rappel, la CT a voté une ASMR V par rapport à l'association pomalidomide/dexaméthasone qui était le comparateur dans l'étude de phase II ELOQUENT-3. Le laboratoire rappelle également que le plan de développement d'EMPLICITI comprend l'étude ELOQUENT-2 de phase III qui a étudié une autre association d'EMPLICITI avec le lénalidomide/dexaméthasone. Pour rappel, cette étude concerne une

Commission de Transparence

Observations extension d'indication : EMPLICITI 300 - 400 mg (en rechute et réfractaire) (elotuzumab) (CT-19753) BRISTOL-MYERS SQUIBB

autre indication en deuxième ligne et plus évaluée par la commission dans un autre dossier.

Enfin, le laboratoire rappelle que l'association EMPLICITI/pomalidomide/dexaméthasone fait partie des traitements préconisés dans les recommandations en vigueur. Dans le projet d'avis, la CT a retenu que l'association est une option de traitement et que sa place reste difficile à déterminer compte tenu de l'évolution de la stratégie et du dépôt tardif de la demande de remboursement.

M. le P^r COCHAT, Président.- Je salue la démarche du laboratoire. Avec Sophie, quand on a rencontré les industriels à l'IFIS, on leur a dit que beaucoup d'auditions nous semblaient exagérées et qu'on pouvait renforcer les commentaires par écrit. Depuis, plusieurs laboratoires l'ont fait, notamment dans cette démarche. Il y en a qui auraient demandé une audition pour la même revendication. Je trouve que c'est un gain de temps et que cela ne change pas grand-chose à la décision finale. Je trouve que c'est une bonne attitude.

Je passe la parole à Sylvie Castaigne.

M^{me} le D^r CASTAIGNE, pour la HAS.- J'ai fait une diapositive très courte à propos de cette étude. Les points négatifs viennent d'être rappelés. C'est une étude phase II chez un petit nombre de patients, 117 patients, avec cette histoire d'avoir choisi un risque alpha de 20 %. D'autre part, une difficulté évidente à apprécier les résultats dans la stratégie actuelle puisque les patients ont été traités avant 2019, date de l'AMM, donc ils n'ont pas reçu le standard actuel de première ligne. D'une façon générale, pour les deux dossiers EMPLICITI qu'on a vus, il y avait eu un développement poussif avec des études anciennes qui sont arrivées très tardivement pour qu'on les voie.

Les points positifs, je voulais les signaler. Ce qui m'enlève, c'est que c'est un anticorps qui a une cible nouvelle, différente des cibles des autres anticorps qui sont sur le marché, anti-CD38 ou anti-BCMA. C'est le seul anticorps avec cette cible contre un antigène de surface, à la fois des plasmocytes et des cellules T.

On a eu deux études comparatives à examiner concernant cet anticorps, dont celle-là qui est faible comme on l'a dit, mais qui est quand même une étude comparative, alors que souvent, on a des demandes avec des études non comparatives, des phases II pour des nouveaux produits. La population traitée était d'un âge un peu plus élevé que dans les autres études, 67 ans, avec 25 % des patients au-delà de 75 ans. C'étaient des patients largement prétraités, y compris par autogreffe compte tenu de l'âge. Il y avait 55 % d'autogreffés. Un gain est observé en PFS de 5,5 mois et en survie de 12 mois. La tolérance était correcte.

Enfin, dans les recommandations, l'association elotuzumab/pomalidomide/dexaméthasone reste indiquée dans les recommandations internationales. En pratique, le pomalidomide n'est pas du tout un imide qui est rejeté. Au contraire, il est plutôt bien supporté, ce qui fait qu'il est souvent utilisé. Pour un patient en troisième ligne, puisque c'est l'indication qui est demandée, en sachant que veut dire l'histoire des lignes dans le myélome, cela peut être une association intéressante de rajouter elotuzumab au pomalidomide/dexaméthasone souvent utilisé.

M. le P^r COCHAT, Président.- Sylvie Chevret.

M^{me} le P^r CHEVRET, pour la HAS.- Je voulais rappeler, Sylvie, qu'un risque alpha à 20 %, c'est énorme. Cela veut dire que l'on est prêt à commettre une erreur une fois sur cinq, ce qui me semble très élevé. C'est d'ailleurs pour cela que cela s'appelait un essai de phase II. La différence montrée sur la survie est un critère secondaire et non pas principal, pour lequel une hiérarchie d'analyse a été introduite en cours d'essai, alors qu'elle n'était pas prévue. Des analyses intermédiaires dites descriptives ont été

réalisées sans contrôle de ces risques d'erreurs. Là encore, je voulais insister sur le non-respect du contrôle du risque d'erreur de faux positifs dans cette étude. Voilà pour refroidir ton enthousiasme.

M^{me} le D^r CASTAIGNE, pour la HAS.- Pour avoir une discussion complète, je vais te poser une question qui va peut-être faire bondir tout le monde, toi en particulier. Quand on a une différence de 12 mois – je ne fais pas de comparaison, je ne dis pas que je compare les deux bras – est-ce que c'est une chose qui reste réelle, quel que soit le risque alpha considéré ou pas ?

M^{me} le P^r CHEVRET, pour la HAS.- C'est une observation, c'est sûr. Est-ce qu'on est capable de s'assurer qu'elle est liée de façon causale au traitement ? C'est plus ça, le problème, l'incertitude sur l'attribution de cette différence au traitement.

M. le P^r COCHAT, Président.- Est-ce que vous avez d'autres questions ou commentaires ? Je propose que l'on passe au vote sur maintien ou pas. Je vous rappelle que le laboratoire revendique un SMR important et une ASMR V dans la stratégie. Nous avons au départ voté un SMR faible et une ASMR V pas dans la stratégie versus pomalidomide/dexaméthasone. Là, ils revendiquent une ASMR V dans la stratégie.

M. le D^r LENGLINÉ, pour la HAS.- On n'a pas discuté versus pomalidomide/dexaméthasone ou dans la stratégie. Cela ne me semble pas raisonnable de modifier versus pomalidomide/dexaméthasone compte tenu du dossier. La stratégie inclut un certain nombre d'autres médicaments.

M^{me} le D^r CASTAIGNE, pour la HAS.- En donnant un SMR faible et une ASMR V, on sanctionne deux fois les insuffisances de ce dossier et de façon sévère. D'ailleurs, on a été sévère avec ce produit. C'est pour cela que j'avais mis dans mon rapport que j'aurais proposé non pas un SMR important, mais un SMR modéré et une ASMR V.

M. le P^r COCHAT, Président.- Dans la stratégie ou versus pomalidomide/dexaméthasone.

M^{me} le D^r CASTAIGNE, pour la HAS.- Versus pomalidomide/dexaméthasone.

M. le P^r COCHAT, Président.- Comme on l'avait fait au départ. Je propose qu'on vote. On vote maintien ou pas maintien, puis on reviendra dessus si le non-maintien l'emporte.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} LUZIO.- 22 votants, 17 voix pour le maintien de l'avis et 5 voix contre.

M. le P^r COCHAT, Président.- C'est un maintien de l'avis précédent. Merci.