



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 5 avril 2023

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. Examen inscription (CT) : NEXPOVIO 20 mg (sélinexor) (CT-20195) PHARMA BLUE – Examen POST-AMM Première demande : NEXPOVIO (CT AP-192) PHARMA BLUE

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

M^{me} LUZIO.- Sur ce dossier, il n'y a pas de déport et il n'a pas été identifié de liens susceptibles de placer Madame Vignon en situation de conflit d'intérêts.

M. le P^r COCHAT, Président.- Bonjour. Merci d'être avec nous. On vous voit aujourd'hui pour NEXPOVIO. Nous aurons d'abord la présentation par notre chef de projet. Ensuite, on aura des auditions et une co-audition avec l'IFM. Pendant ce temps-là, vous restez connectés pour que vous soyez au courant de ce qui sera dit, mais vous n'interviendrez pas. Ensuite, les associations de patients, dont l'AF3M, seront auditionnées aussi parce qu'on va discuter de l'accès précoce, donc il y a des auditions de patients. L'IFM sortira après sa présentation, l'association de patients sortira après son audition. Ensuite, on aura votre intervention. Le chef de projet va présenter le dossier. On fera ensuite rentrer l'IFM.

Un chef de projet, pour la HAS.- Bonjour à tous. Aujourd'hui, vous examinez la spécialité NEXPOVIO, le sélinexor, comprimé pelliculé dans le cadre de sa demande d'accès précoce post-AMM, ainsi que pour sa demande d'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités.

L'indication de l'AMM est la suivante. NEXPOVIO est indiqué :

- En association avec le bortézomib et la dexaméthasone pour le traitement du myélome multiple chez les patients adultes qui ont reçu au moins un traitement antérieur.
- En association avec la dexaméthasone pour le traitement du myélome multiple chez les patients adultes qui ont reçu au moins quatre traitements antérieurs dont la maladie est réfractaire à au moins deux inhibiteurs du protéasome, deux immunomodulateurs et un anticorps monoclonal anti-CD38, et chez qui la maladie a progressé lors du dernier traitement.

La spécialité NEXPOVIO a obtenu une AMM européenne conditionnelle le 26 mars 2021. Une extension d'indication de l'AMM a été octroyée le 18 juillet 2022, en même temps que la décision de fin de la conditionnalité de l'AMM initiale.

Dans un premier temps, le vote s'effectuera sur l'évaluation en droit commun et dans un deuxième temps, sur la demande d'accès précoce post-AMM.

Concernant le droit commun, le laboratoire sollicite :

- Pour son indication en association avec le bortézomib et la dexaméthasone, un SMR important et une ASMR V dans la stratégie thérapeutique et pas d'intérêt de santé publique.
- Pour son indication en association avec la dexaméthasone, un SMR important, une ASMR IV

dans la stratégie thérapeutique et pas d'ISP.

Concernant la demande d'accès précoce post-AMM, le laboratoire sollicite un accès précoce dans une indication plus récente que l'indication de l'AMM, à savoir en association avec la bortézomib pour le traitement du myélome multiple chez les patients adultes qui ont reçu au moins quatre traitements intérieurs et dont la maladie est réfractaire à au moins deux inhibiteurs du protéasome, deux immunomodulateurs, un anticorps monoclonal anti-CD38, chez qui la maladie a progressé lors du dernier traitement, lorsque toutes les options thérapeutiques ont été épuisées, hors thérapies cellulaires, sur l'avis d'une réunion de concertation pluridisciplinaire.

Ces demandes reposent essentiellement sur deux études cliniques :

- L'étude BOSTON concernant seulement la demande en droit commun, donc l'indication en association bortézomib/dexaméthasone dans le traitement du myélome multiple.
- L'étude STORM concernant les deux demandes du laboratoire : l'indication en association à la dexaméthasone en dernière ligne de traitement du myélome multiple.

Étude BOSTON

C'est une étude de phase III multicentrique randomisée comparative en ouvert dont l'objectif est de démontrer la supériorité du sélinexor en association avec le bortézomib et le dexaméthasone, le protocole SVd, par rapport à l'association bortézomib et dexaméthasone, le protocole Vd.

Au total, 402 patients atteints de myélome multiple récidivants ou réfractaires et ayant reçu une à trois lignes de traitement intérieur ont été inclus dans l'étude, dont 195 patients dans le groupe SVd et 207 dans le groupe Vd.

Le critère de jugement principal était la survie sans progression évaluée par un CRI. Une supériorité du protocole SVd a été démontrée par rapport au protocole Vd, avec une estimation ponctuelle de gain absolu de 4,47 mois.

Les critères de jugement secondaires avec gestion du risque alpha étaient le taux de réponse global évalué par un CRI, l'incidence des neuropathies périphériques de grade ≥ 2 et le taux de très bonne réponse partielle ou mieux. Sur l'ensemble de ces critères, le protocole SVd a démontré sa supériorité par rapport au protocole Vd. La qualité de vie était exploratoire.

En termes de tolérance, un surcroît d'événements indésirables de grade ≥ 3 , en particulier des EI hématologiques ont été rapportés. À noter que plus de deux tiers des patients ont dû suspendre ou arrêter leur traitement en raison de la survenue d'événements indésirables.

Étude STORM

C'est étude de phase IIB multicentrique non comparative ouverte dont l'objectif est d'évaluer l'efficacité du sélinexor en association avec le dexaméthasone. Au total, 122 patients atteints de myélome multiple ayant reçu au moins trois lignes de traitement intérieur et dont la maladie est réfractaire à au moins un inhibiteur de protéasome, un immunomodulateur et au daratumumab, ainsi qu'à la dernière ligne de traitement reçue ont été inclus dans la population d'analyses ITTM.

Une analyse en sous-groupe de l'étude était prévue a priori dans le protocole afin de refléter la

population de l'AMM, à savoir les patients atteints réfractaires BCAPD, c'est-à-dire les patients atteints d'un myélome multiple réfractaire à deux IP, le bortézomib et le carfilzomib, à deux immunomodulateurs, le lénalidomide et le pomalidomide et un anticorps anti-CD38, le daratumumab. Dans ce groupe, 83 patients ont été inclus.

Le critère de jugement principal était le taux de réponse global évalué par un CRI. Dans le sous-groupe des patients atteints réfractaires PCPLD, une réponse partielle confirmée meilleure a été mise en évidence chez 21 patients, soit un taux de réponse global évalué par un CRI de 25,3 %, dont une réponse complète.

Les autres critères de jugement secondaire étaient exploratoires : la survie sans progression, la survie globale et la qualité de vie.

En termes de tolérance, une survenue quasi-systématique d'EI grade 3-4 ont été rapportées, soit environ 84 % des patients, en particulier les hématologiques. Une suspension ou une interruption de dose a été rapportée chez 98 % des patients et une réduction de dose chez environ 62 % des patients.

Je laisse à présent la parole à nos experts, le Docteur Marguerite Vignon et le Docteur Étienne Lengliné.

M. le P^r COCHAT, Président.- Merci. On ne va pas faire dans cet ordre-là. On va faire rentrer le président de l'IFM. Bonjour Monsieur Avet-Loiseau. On vous auditionne pour 15 minutes au total. Il est important de laisser un temps d'échange, donc si vous pouvez faire une présentation de cinq minutes environ pour qu'on puisse éventuellement vous poser des questions après, ce serait bien. On vous laisse la parole.

M. AVET-LOISEAU.- Je vous remercie de m'auditionner pour l'évaluation du sélinexor. Ce médicament est très peu utilisé aujourd'hui en France. Je centralise à Toulouse à peu près deux tiers des histoires de myélome en France. Je vois très bien qu'il y a très peu de prescriptions.

Je pense que la firme va vous présenter deux essais, l'essai STORM, un essai non randomisé chez des patients avancés qui a montré une durée médiane de réponse de trois mois et demi. Cela montre que simplement avec la dexaméthasone, on aurait fait aussi bien. Il y a le deuxième essai BOSTON. C'est un vrai essai randomisé. Cela va faire plaisir aux méthodologistes. Néanmoins, c'est le sélinexor/dexaméthasone ou le bras bortézomib/dexaméthasone essentiellement chez des patients en deuxième ligne de traitement. Là, on a une différence statistiquement significative. Encore une fois, il faut regarder de près puisque la durée de BFS est de 13 mois dans le bras sélinexor versus 9,5 mois dans le bras bortézomib/dexaméthasone. On sait que le bortézomib/dexaméthasone est loin d'être le meilleur bras contrôle pour des patients en deuxième ligne.

Certes, c'est positif, mais c'est marginal. Je crois que la meilleure preuve que ce médicament est peu utile, c'est qu'il n'est pratiquement pas prescrit en France aujourd'hui. Je n'irai pas plus loin sur les analyses. Je réponds à vos questions si vous en avez.

M. le P^r COCHAT, Président.- Merci beaucoup pour cette prise de position.

Est-ce qu'il y a des questions ? Étienne Lengliné.

M. le D^r LENGLINÉ, pour la HAS.- Je vous remercie. Une question sur le bras contrôle de l'étude BOSTON. À l'époque, on avait déjà eu les résultats de l'étude Vd versus carfilzomib/dexaméthasone qui montrait un bénéfice. Je me suis demandé s'il était légitime de faire une étude versus Vd à l'époque, alors qu'on savait déjà que le carfilzomib faisait mieux.

M. AVET-LOISEAU.- Je pense que ce n'était pas légitime. Le problème, c'est que le Vd à cette époque-là était approuvé par les agences. Bien entendu, tous les laboratoires essaient de prendre le bras contrôle le plus faible pour montrer que leur médicament est plus efficace. À partir du moment où l'EMA et la FDA, avait approuvé le Vd, je me mets à la place des laboratoires, cela paraissait logique qu'ils prennent plutôt le faible bras contrôle. Je suis d'accord avec vous, ce n'est pas le bon.

M. le P^r COCHAT, Président.- Merci. Julien Péron.

M. le D^r PÉRON.- Merci. J'aurai deux questions pour être sûr de bien comprendre la situation. La première, dans l'étude comparative bortézomib/dexaméthasone + /- sélinexor, le taux de neuropathie avait l'air d'être bien plus bas dans le bras expérimental par rapport au bras contrôle, alors que le mode de traitement est identique dans les deux groupes. Du coup, je suis surpris. J'aimerais comprendre comment est-ce possible que rajouter un traitement induise moins de neuropathies.

M. AVET-LOISEAU.- Je n'ai pas de réponse à cette première question. C'est vrai que c'est surprenant. En même temps, pour contrebalancer, le sélinexor a une toxicité essentiellement digestive et d'anorexie, beaucoup de patients ne mangent plus et perdent du poids. C'est un effet indésirable qui fait qu'on ne le prescrit pas. Je n'ai pas de réponse. C'est surprenant. Est-ce qu'on peut imaginer un contre-balancement du sélinexor dans les neuropathies ? Biologiquement, je ne vois pas d'explication.

M. le D^r PÉRON.- Deuxième question sur la notion d'accès aux médicaments. Vous utilisez l'argument comme quoi il n'est pas prescrit, c'est pour bien comprendre. Il est disponible actuellement, si on voulait prescrire le médicament.

M. AVET-LOISEAU.- Il est disponible, mais il n'est pas prescrit. En plus, on a d'autres médicaments. On a les anticorps bispécifiques que vous avez évalués récemment, qui n'ont rien à voir en termes d'efficacité. Ce médicament est toxique et il n'apporte pas grand-chose en termes d'efficacité.

M. le P^r COCHAT, Président.- Merci. Sylvie Castaigne.

M^{me} le D^r CASTAIGNE, pour la HAS.- Oui, une question. J'ai vu dans le dossier, mais je ne pourrai pas les citer de tête, qu'il y avait encore pas mal d'études en cours qui testaient le sélinexor avec d'autres médicaments dans le myélome. C'était pour savoir si vous attendiez quelque chose de plus de ces études ou pas.

M. AVET-LOISEAU.- À ma connaissance, ces études ne sont pas ouvertes en France. Je sais que le laboratoire continue. Honnêtement, on n'en attend rien. L'efficacité a déjà été évaluée sur les deux essais qui vous sont présentés aujourd'hui.

M. le P^r COCHAT, Président.- Merci. Je crois qu'il n'y a pas d'autres questions. Nous vous remercions beaucoup pour votre intervention.

Nous avons l'association AF3M. Bonjour Monsieur Gillot. On va vous donner la parole pour cinq minutes environ, pour garder du temps pour d'éventuelles questions après votre intervention.

M. GILLOT.- Je vais faire très synthétique. Je ne vais pas rentrer dans les détails. Le sélinexor est indiqué dans deux indications, pour les malades en rechute et pour les malades en quatrième ligne avec des malades qui seront souvent en situation d'échec thérapeutique.

Je voudrais juste insister sur la situation de ces malades en échec thérapeutique. Les impacts de la maladie, il faut avoir en tête qu'il y a quatre lignes de traitement, avec un ajout de fatigue, de douleur,

de perte d'espoir et d'atteinte au moral. Dans les enquêtes que l'on a faites, que l'on transmet à chaque fois, c'est l'atteinte physique et l'atteinte morale qui sont les plus impactées chez les malades du myélome avec une constante générale pour tous les malades, qui est la fatigue. Même les malades qui n'ont pas de douleur, la fatigue est là et les empêche souvent de faire les choses telles qu'ils les faisaient auparavant.

Dans l'enquête, il y a aussi l'aspect aidant qui est important pour nous. On l'a déjà transmis plusieurs fois. On s'en sert beaucoup et on la mettra à jour encore cette année. On a fait un parallèle de la position des aidants et la position des malades, avec une atteinte très importante psychique des aidants, notamment une perte de possibilité de se projeter, d'espoir de projet. A la question : « Est-ce que les aidants ont des projets ? ». Non, les aidants n'ont pas de projet. Je caricature un peu, mais c'est vraiment ce qui ressort de l'enquête, alors que les malades arrivent davantage à se projeter dans une vie même à court terme, sans parler des atteintes sociales et professionnelles qui sont réelles pour les aidants et les malades qui sont en situation de travail. Même s'ils sont minoritaires, il y en a.

Sur l'aspect de ce traitement du sélinexor, l'intérêt pour nous, je ne suis pas aussi spécialiste que Bernard qui est habituellement, c'est une nouvelle possibilité d'agir par rapport aux malades réfractaires à tous les autres traitements. C'est un nouveau mode d'action et un nouveau mode de traitement. C'est quelque chose d'important et cela peut être une solution. Cette alternative a fonctionné dans certains cas chez des malades qui se trouvaient en échec après les CAR-T cells.

Dans le myélome d'une manière plus générale, les traitements du myélome ces dix dernières années ont considérablement évolué. Nous avons eu une très grosse amélioration de la qualité de vie, de la durée de vie des malades pour une majorité. C'est pour cela que l'innovation est tellement importante pour nous. On est sur un groupe qui représente peut-être 20 % des malades, peut-être un peu moins maintenant, pour qui les traitements actuels ne fonctionnent pas. Les solutions thérapeutiques nouvelles sont essentielles, quelles qu'elles soient.

Cela ne va pas traiter, le sélinexor en fait partie, un nombre très important de malades. Cela ne va pas répondre, d'après ce que je comprends, à un nombre très important de malades, mais cela peut répondre à des besoins spécifiques, à un sous-groupe de malades. Le myélome est une maladie qu'on appelle multiple. C'est une maladie très hétérogène, d'où l'importance d'avoir un panel très large de médicaments.

J'en viens à insister sur le fait qu'on est très remontés en ce moment pour agir par rapport à l'innovation. Les malades dont on parle aujourd'hui sont des malades pour qui l'innovation est essentielle et vitale. Humainement, il est indispensable que tous ces traitements soient accessibles pour les malades. Le sélinexor se place à côté des CAR-T cells et des bispécifiques dans ce petit groupe de malades. Cette urgence sanitaire pour ces malades nous paraît essentielle. Je ne vais pas revenir sur tout ce qui nous sépare actuellement, je préfère aller sur ce qui pourrait nous relier. Du point de vue des malades, cet accès à l'innovation est essentiel.

Sur l'aspect en deuxième ligne de traitement, à la première rechute, j'ai peu de choses à vous dire. Dans les essais, cela a concerné un tout petit nombre de malades français, 18 de mémoire. J'ai peu de choses à vous dire là-dessus.

M. le P^r COCHAT, Président.- Je vous remercie. Je vous rassure, tout nous relie, puisque c'est l'intérêt des patients. Il y a peut-être d'autres questions, mais j'avais une question à vous poser. On est ennuyé avec ce produit pour les effets secondaires. Vous avez vu qu'il y a beaucoup de diarrhées assez rebelles au traitement. Est-ce que c'est un point qui a été signalé à votre niveau ?

M. GILLOT.- Vu le nombre de malades traités, c'est assez peu. On n'a pas d'éléments à vous donner, si ce n'est que la plupart des malades concernés ont déjà été confrontés très souvent au problème de diarrhée. C'est extrêmement difficile de pointer cela par rapport à l'ensemble de ce qu'ils ont déjà eu.

M. le P^r COCHAT, Président.- Une autre question. Vous avez soulevé un point intéressant, c'est-à-dire la possibilité de traiter les patients après Car-T cells par NEXPOVIO. Qu'est-ce que vous avez comme données là-dessus ?

M. GILLOT.- On a très peu de données là-dessus. On sait qu'il y a eu quelques malaises pour qui cela a fonctionné. Je n'ai pas plus que ce que je vous ai dit. Je pourrais demander l'information. D'après les données que nous avons pu récolter, quelques malades ont eu accès à ce traitement après Car-T cell.

M. le P^r COCHAT, Président.- D'autres questions ou commentaires ? Sylvie Chevret.

M^{me} le P^r CHEVRET, pour la HAS.- Vous n'avez pas parlé des événements indésirables liés à la prise de ce médicament.

M. GILLOT.- Je n'ai pas plus d'informations sur ces effets indésirables. Là encore, on a très peu de malades concernés. Il y a deux études. Il y a une étude sur la rechute, l'étude STORM et une autre dont je n'ai plus le nom en tête. Il y a deux études qui ont été faites avec pour l'une 18, et pour l'autre, quelques dizaines de malades, Français concernés. On n'a pas eu de retour direct de malades concernés. Dans ces cas-là, on est en difficulté. Dans les traitements qui touchent dans les essais beaucoup plus de malades, autant on peut avoir des retours directs de malades, autant sur des situations comme cela, c'est extrêmement compliqué.

M. le P^r COCHAT, Président.- Merci beaucoup pour votre intervention et vos réponses à nos questions. Merci à vous et bonne journée.

Nous allons passer la parole à nos experts, Marguerite, puis Étienne. Je vous rappelle que nous devons discuter du droit commun et de l'accès précoce, donc merci de nous positionner de manière différenciée sur ces deux approches. Je passe d'abord la parole à Marguerite Vignon.

M^{me} le D^r VIGNON.- Je vais surtout discuter du droit commun, puis je dirais un mot à la fin sur l'accès précoce.

Ce qui est compliqué dans le dossier, c'est que l'on étudie NEXPOVIO dans deux indications très différentes :

- En association avec le bortézomib et la dexaméthasone chez des patients peu avancés dans la maladie puisque c'est déjà la première rechute et jusqu'à trois rechutes.
- Chez les patients qu'on dit réfractaires à quatre lignes thérapeutiques ou les patients qui sont au-delà de la quatrième ligne, donc une population de patients qui n'a rien à voir avec l'autre.

Le myélome multiple est une maladie grave avec des patients qui peuvent avoir différentes rechutes et à la fin de vie, des patients au-delà de toute ressource thérapeutique. Sur la diapositive trois, je vous rappelle l'ensemble des thérapies disponibles actuellement, avec les progrès immenses qui ont été faits ces dix dernières années.

Actuellement, il y a quatre grandes classes thérapeutiques :

Commission de Transparence

Examen inscription (CT) : NEXPOVIO 20 mg (sélinexor) (CT-20195)
 PHARMA BLUE – Examen POST-AMM Première demande : NEXPOVIO
 (CT_AP-192) PHARMA BLUE

- la chimiothérapie classique utilisée pour l'autogreffe ;
- des IMiD avec le revlimid qui est le standard en première ligne ;
- les inhibiteurs du protéasome, essentiellement le bortezomib et le carfilzomib ;
- l'anti-CD38.

Actuellement, en première ligne dans le myélome, les patients reçoivent tous un anti-CD38 et un IMiD, le daratumumab et du revlimid et chez les patients jeunes en associant en plus le bortezomib et une autogreffe. Au-delà de la première ligne, les recommandations sont d'utiliser un inhibiteur du protéasome, d'où le bortezomib et le carfilzomib.

Là-dessus, arrive une nouvelle classe thérapeutique qui sont les anti-BCMA que l'on peut qualifier de thérapie cellulaire, que ce soit les Car-T cells ou les anticorps bispécifiques que vous avez étudiés récemment, qui ont une place chez les patients qui ont tout reçu avec des résultats extrêmement encourageants. Il y a deux médicaments qui essaient de se placer dans cet arsenal :

- Le NEXPOVIO qu'on évalue aujourd'hui, qui a un mode d'action très différent. C'est un inhibiteur d'export. Ce n'est pas de la chimiothérapie à proprement parler, cela permet d'exporter certaines cellules et de rétablir la réparation de l'ADN.
- le melflufen, chimiothérapie.

Ces deux médicaments sont actuellement disponibles en compassionnel depuis plusieurs années. On a tous une petite expérience de l'utilisation de ces médicaments qu'on a utilisés surtout avant que l'on puisse avoir accès aux anti-BCMA.

Dans le paysage du patient myélome multiple en première rechute, actuellement, il y a beaucoup de possibilités. Les patients vont essentiellement avoir un inhibiteur du protéasome, le VELCADE s'ils n'en ont pas eu en première ligne ou du carfilzomib s'ils en ont eu en première ligne. Cet inhibiteur du protéasome est toujours donné en association. Il n'y a plus de bithérapie, donc de l'anti-CD38, de l'imnovid, un adjuvant, selon ce qu'ils ont reçu en première ligne.

J'ai résumé l'ensemble des études qui ont utilisé le Vd comme comparateur. C'est la question qui a été posée. Effectivement, les études qui ont eu lieu en 2016, 2017, comme l'étude BOSTON, l'ont utilisé comme comparateur. En première rechute et plus, cela fait à peu près sept mois ou neuf mois de réponse. On a donné des AMM pour le daratumumab, le KRYPOLIS et l'imnovid également en association avec Vd avec des PSF obtenus entre 11 et 16 mois.

Chez les patients réfractaires, actuellement, le grand espoir, ce sont les anti-BCMA avec des études qui ont été présentées récemment, dont une étude de phase II. Ces études montrent des taux de réponse globale sur des patients penta-exposés de l'ordre de 73 % et des PSS autour de 12 mois. Ces médicaments sont préférés par les cliniciens actuels.

Pour revenir au dossier, je vais parler d'abord de l'étude BOSTON chez des patients peu avancés. L'étude est bien menée. C'est une étude randomisée multicentrique où le critère de jugement principal était la survie sans progression, ce qui est acceptable dans cette population. L'essai est positif avec une survie sans progression de neuf mois dans le groupe Vd, ce qui est attendu, et de 13 mois dans le bras

sélinexor. Le résultat a été retrouvé dans tous les sous-groupes d'intérêt.

La question qui a été posée, c'est la bonne question, du choix du comparateur puisque actuellement, on ne peut pas considérer que Vd est un comparateur acceptable. L'étude (inaudible son 4, 00'07'00) avait déjà montré que KRYPOLIS était supérieur au VELCADE dans cette situation.

Pour revenir sur le sélinexor, chez les patients en phase très avancée, les patients au-delà de la quatrième ligne, 83 patients sur les 123 étaient dans le cadre de l'AMM. On a un taux de réponse global de 25 %, ce qui n'est pas extraordinaire si on préfère aux 73 % des anti-BCMA évalués récemment avec des médianes de PSF à trois mois, donc des patients qui n'ont pas un gain de survie sans maladie très important.

Pour résumer, la tolérance, c'est un médicament qui n'est pas bien toléré avec des effets concrets particuliers, un taux de thrombopénie très important. Et surtout, je voulais souligner, ce ne sont pas tellement les diarrhées, le problème, c'est qu'il y a vraiment un effet sur le métabolisme avec des patients qui décrivent une fatigue qui n'a rien à voir avec une fatigue habituelle, 42 % versus 18 %. Ce sont des patients qui ne peuvent plus sortir de leur lit. Une anorexie, une perte d'appétit, il faut surveiller le poids et des hyponatrémies qui ne sont pas très bien expliquées, mais qui nécessitent que les patients mangent riches en sel pour éviter ces hyponatrémies. Des effets secondaires très particuliers qu'il faut savoir gérer parce que ce n'est pas que gérer les effets secondaires habituels de la chimiothérapie.

En conclusion, dans ces deux études, l'étude BOSTON a comme principale faiblesse un comparateur obsolète. Chez les patients réfractaires, il est un peu tard parce que les anti-BCMA ont pris cette place que le sélinexor revendique. On aimerait avoir les données du sélinexor post-anti-BCMA chez les patients chez qui il y a un besoin non couvert. À ma connaissance, il n'y a pas de données disponibles. C'est un médicament dont la tolérance est difficile, mais il reste vrai que c'est un médicament innovant, avec un mécanisme d'action probablement intéressant. Il a peut-être une autre place à trouver en termes de dose.

Concernant l'accès précoce, si on prend les cinq points recommandés par la Commission de la Transparence, c'est une maladie grave dont la prise en charge ne peut pas être retardée. Le médicament est innovant. Le point qui n'est pas répondu, c'est l'alternative thérapeutique. Les anti-BCMA sont présentes chez les patients réfractaires à tout, notamment les anti-CD38. Actuellement, il sera préféré par les cliniciens.

M. le P^r COCHAT, Président.- Avant les questions, on va écouter Étienne Lengliné.

M. le D^r LENGLINÉ, pour la HAS.- Merci. Je n'ai rien à ajouter puisque la position de l'IFM et de Marguerite est déjà en ligne. J'avais noté rapidement l'indication rechute. En effet, on a parlé du comparateur de la stratégie thérapeutique qui a bien évolué. J'avais la question sur la légitimité d'utiliser ce comparateur au moment où l'étude a été menée. À partir de 2017, on savait déjà que ce n'était pas forcément un comparateur légitime. Cela a été confirmé.

Je me suis interrogé sur le fait qu'il y avait pas mal de censures très précoces les six premiers mois qui étaient possiblement informatives sur les courbes de PFS et de survie globale. Je me suis demandé quelle était la raison. Je n'ai pas trouvé de raison dans le CSN. La quantité d'effets est assez modeste, cela a été souligné, avec une question sur la pertinence de cette quantité d'effets, surtout qu'il n'y a pas de différence en survie globale, ni sur les analyses de suivi.

Sur l'indications rechute en droit commun, j'étais plutôt en faveur de proposer un SMR insuffisant.

Pour la dernière ligne, on commence à être habitué à cette méthodologie d'études. On a des patients extrêmement avancés ayant reçu en médiane huit lignes de traitement, entre quatre et 18 lignes de traitement. Je ne sais pas comment on peut aller jusqu'à 18 lignes de traitement, dont certains patients sont penta-réfractaires. C'est une partie de la population de l'étude qui correspond à l'AMM.

Sur la pertinence du critère de jugement qui est la réponse globale, nous l'avons déjà discuté à de maintes reprises pour des dossiers similaires. Dans les réponses globales, il y a assez peu de réponses complètes et surtout une progression assez rapide. En définitive, ce qui reste, c'est ce qui a été souligné par l'association de malades, c'est essentiellement un besoin médical chez des patients qui resteraient en bon état général avec un myélome qui aurait rechuté malgré l'ensemble des traitements, mais pour lesquels nous n'avons pas de données après les anti-BCMA.

Sur l'accès précoce, on est sur un dossier proche des dossiers bispécifiques et de CAR-T cell, avec comme principale différence qu'il arrive plus tard. Sur l'absence de traitement approprié, c'est compliqué, même si on considère qu'il y a toujours une dernière ligne. Après tout le reste, ils sont tous positionnés sur cette dernière ligne, donc comment les hiérarchiser, c'est compliqué. Et surtout, la quantité d'effets est nettement moindre, même si ce sont des comparaisons très naïves de ces études de phase II non comparatives. Il y a un enjeu de toxicité avec ce médicament à prendre en compte dans notre décision.

M. le P^r COCHAT, Président.- Merci à tous les deux. Est-ce qu'il y a des questions ou des commentaires ?

Sylvie Chevret.

M^{me} le P^r CHEVRET, pour la HAS.- J'ai lu que les patients étaient censurés quand ils changeaient de traitement. C'est peut-être l'explication aux censures nombreuses. J'ai lu dans le document que la censure intervenait sur les données quand les malades changeaient de traitement, ce qui peut sans doute expliquer.

M. le D^r LENGLINÉ, pour la HAS.- Quand ils changeaient de traitement avant d'avoir progressé.

M^{me} le P^r CHEVRET, pour la HAS.- Ils ont dit quand le traitement est interrompu, quelle que soit la raison.

M. le D^r LENGLINÉ, pour la HAS.- S'il y a une progression avant le changement de traitement, normalement, cela fait un événement de PFS.

M^{me} le P^r CHEVRET, pour la HAS.- Ils l'ont aussi censuré. Ils disent les progressions survenues après deux visites manquées.

M. le D^r LENGLINÉ, pour la HAS.- Deux mois après l'inclusion dans un essai clinique, c'est rare. Ce n'est pas très bien précisé toutes les censures très précoces sur les courbes de PFS. C'est un des changements de traitement liés à des problématiques de toxicité qui méritent d'être prises en compte.

M^{me} le D^r VIGNON.- La durée de traitement est très courte, deux ou trois mois.

M. le P^r COCHAT, Président.- Serge.

M. le D^r KOUZAN.- J'ai été également très frappé par le taux extrêmement important d'interruption assez précoce du traitement. Je voulais savoir d'abord s'il y avait une quantification de l'air sous la

courbe du traitement pour les différents patients et avoir votre sentiment si le fait que l'effet thérapeutique est peu important, s'il est plutôt lié au fait qu'une grande majorité de patients ont très peu de traitements. Ou si on pouvait régler ces histoires de tolérance, le médicament aurait une aptitude intrinsèque plus importante si le rapport bénéfice-risque n'était pas aussi plombé par le risque.

M^{me} le D^r VIGNON.- Il y a des données pour dire que le sélinexor est efficace. Il n'a pas une efficacité zéro. Après, je ne suis pas sûre qu'en réduisant la dose, on arrive tellement à gérer le risque. Sur les quelques patients que l'on a traités, on a débuté d'emblée à de plus petites doses que recommandé, en étant déjà bien prévenu, lors des consultations, du (inaudible son 4, 00'17'07). Les patients réclament l'arrêt du traitement. À mon avis, c'est lié à un effet métabolique du métabolisme.

M. le P^r COCHAT, Président.- Julien Péron.

M. le D^r PÉRON.- Je suis confus puisque j'ai ressenti le représentant des patients très remontés comme s'il n'y avait pas d'accès à des solutions thérapeutiques chez les patients en rechute ou réfractaires. J'ai eu l'impression qu'au contraire, il y avait eu plusieurs médicaments récemment évalués où des accès précoces où des valorisations avec un SMR positif avaient été données. En pratique, y a-t-il accès aux CAR-T cells et aux anti-BCMA ?

M^{me} le D^r VIGNON.- Le vrai problème, c'est l'accès aux CAR-T cells. Les anti-BCMA, on y a accès.

M. le D^r PÉRON.- Ce n'est pas un problème d'accès.

M^{me} le D^r VIGNON.- La revendication des patients est d'avoir accès. En pratique, on est dans une situation où un accès précoce a été donné pour ABECMA, mais on n'a pas accès aux médicaments parce qu'il n'y a pas assez de centres agréés par le laboratoire pour traiter les patients.

M. le P^r COCHAT, Président.- Albert.

M. le D^r TRINH-DUC.- Est-ce que je peux avoir quelques explications sur le VELCADE et KRYPOLIS ? Ils ont eu un développement concomitant. Et pourtant, c'est le VELCADE qui a été choisi comme bras comparateur. Quand j'ai repris la fiche de l'évaluation du KRYPOLIS, on a mis une ASMR V. Certes, le comparateur ne devait pas être le VELCADE pour qu'on ait mis une ASMR V, alors que vous avez l'air de dire que le KRYPOLIS est mieux que le VELCADE. Vous aviez dit que le VELCADE n'était pas le bon comparateur. Vd, c'est VELCADE.

M^{me} le D^r VIGNON.- Il y a eu toute une histoire sur l'autorisation du KRYPOLIS. Il y a eu cet essai ENDEAVOR qui a montré une supériorité KD versus Vd. Il y a eu un autre essai qui était KRd versus Vd qui a aussi montré une supériorité. Le médicament était disponible en accès précoce dans les années 2017, 2018, on l'a pas mal utilisé. Cette ASMR V a coupé le remboursement, donc on ne pouvait plus l'utiliser. Finalement, le remboursement a été donné relativement récemment, je crois surtout pour des problèmes de toxicité. C'est un médicament qui a une toxicité cardiaque très inquiétante, mais qui l'est beaucoup moins maintenant parce qu'on arrive à gérer. C'était surtout lié à l'hydratation et aux doses de dexaméthasone, qu'on arrive à gérer avec moins de problèmes. Le KRYPOLIS n'a pas été immédiatement utilisé suite à des soucis d'autorisation.

M. le D^r TRINH-DUC.- Et vous le considérez vraiment comme supérieur au VELCADE ?

M^{me} le D^r VIGNON.- Oui. Il y a un effet. ENDEAVOR, c'était KD versus Vd, il a eu une supériorité en première rechute chez des patients qui n'ont pas reçu des inhibiteurs du protéasome. Même les

patients qui en ont reçu, le KRYPOLIS est utilisé en rechute largement.

M. le P^r COCHAT, Président.- Merci. Monsieur le chef de projet.

Un chef de projet, pour la HAS.- C'est une précision par rapport au plan de développement et à l'accès précoce. Nous n'attendons pas de nouvelles données. Il n'y a aucune étude en cours qui pourrait répondre à ces questions.

M^{me} le D^r VIGNON.- Je ne sais pas. Je n'ai pas vu de choses écrites. Je sais qu'il y a eu un grand essai en Chine où plusieurs bras d'associations VELCADE/sélinexor, etc. C'est en première et deuxième rechute. Je n'ai pas vu d'essai post-anti-BCMA.

M. le P^r COCHAT, Président.- Est-ce qu'il y a d'autres questions ou commentaires ? Madame Vignon, nous vous remercions beaucoup pour votre topo et vos réponses à nos questions.

Est-ce que vous avez des questions ou des commentaires complémentaires ? Albert.

M. le D^r TRINH-DUC.- Par rapport à la mortalité, on gagne à peu près trois ou quatre mois en moyenne, parfois cinq mois de survie sans progression en fonction des différentes stratégies, mais au bout du compte, les dix dernières années, est-ce qu'il y a eu une franche amélioration de la mortalité avec l'arrivée de la multiplicité de ces médicaments-là et est-ce qu'on est capable de le quantifier ?

M. le D^r LENGLINÉ, pour la HAS.- Dans le myélome, la survie a nettement augmenté et a quasiment doublé les 15 dernières années. Objectivement, les patients du myélome, cela a été rappelé par l'association de malades, vivent plutôt mieux et plus longtemps.

M. le P^r COCHAT, Président.- On va se prononcer sur l'AP post-AMM. On va voter le droit commun d'abord avec les deux indications, la deuxième ligne et la dernière ligne. Se posera ensuite la question de l'AP, qui est un AP de dernière ligne pour lequel la question des comparateurs est toujours à prendre avec des pincettes. Si on est en dernière ligne, mais il n'y a pas de comparateurs, si ce n'est les traitements palliatifs, c'est plutôt vis-à-vis de cela qu'il faudra se prononcer en dernière ligne. Marguerite Vignon a mis comment réserve l'existence d'un comparateur par principe, pas spécialement pour ce produit-là. Dès qu'on parle de dernière ligne, il n'y a pas de comparateur.

M. le D^r BLONDON.- Ce n'est pas en dernière ligne, c'est après quatre traitements antérieurs.

M. le P^r COCHAT, Président.- Après quatre traitements antérieurs, il y en a qui vont jusqu'à 18, hors CAR-T.

M. le D^r LENGLINÉ, pour la HAS.- On n'a pas de données.

M. le P^r COCHAT, Président.- On n'a pas de données, je suis d'accord.

M^{me} KELLEY.- On n'a pas de plan de développement adapté à cette indication revendiqué.

M. le P^r COCHAT, Président.- Je propose qu'on vote d'abord le droit commun SMR, ASMR. Il n'y a pas de demande d'ISP. La revendication du laboratoire en deuxième ligne, c'est SMR important et une ASMR V dans la strate. Il y aura deux votes. On va faire d'abord le droit commun, deuxième ligne et dans la foulée, la dernière ligne pour laquelle la revendication du laboratoire était importante et une ASMR IV, là aussi dans la strate. La proposition qui avait été annoncée par Étienne, c'était plutôt un SMRI en deuxième ligne. Et pour la dernière ligne, je vous laisse juge.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} LUZIO.- Pour le premier vote :

- SMR : 20 voix pour insuffisant, une voix pour faible, une abstention.
- ASMR : 9 voix pour une ASMR V et 13 abstentions.

Le deuxième vote :

- SMR : 11 voix pour faible, 8 voix pour insuffisant et 3 abstentions.
- ASMR : 15 voix pour une ASMR V et 7 abstentions.

M^{me} KELLEY.- En conclusion, on a un SMR insuffisant en deuxième ligne, un SMR faible et une ASMR V en dernière ligne.

M. le P^r COCHAT, Président.- On va voter globalement l'accès précoce. Si c'est négatif, il faudra qu'on revienne sur les quatre items. Je vous rappelle le cadre de l'accès précoce qui est indiqué ici, en association avec la dexaméthasone pour le traitement du myélome chez les patients adultes qui ont reçu au moins quatre traitements antérieurs et dont la maladie réfractaire a au moins deux inhibiteurs du protéasome, deux immunomodulateurs et un anti-CD38, et chez qui la maladie a progressé lors du dernier traitement lorsque toutes les options thérapeutiques ont été épuisées (hors thérapies cellulaires) sur l'avis d'une réunion de concertation multidisciplinaire.

Un intervenant.- Le tout implique les anti-BCMA.

Une chef de projet, pour la HAS.- Il y a une petite coquille sur la diapositive pour le quatrième item, la mise en œuvre de ce traitement. C'est « la mise en œuvre de ce traitement ne peut pas être différée ».

Pour le présumé innovant, il faut que cela remplisse les trois sous-critères qui vous sont présentés, notamment le plan de développement adapté dans l'indication revendiquée.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M. le P^r COCHAT, Président.- 22 votants, 19 voix contre l'autorisation d'accès précoce, une voix pour et deux abstentions.

M. le P^r COCHAT, Président.- Il faut que l'on revote chaque critère.

- Maladie rare, grave ou invalidante, il n'y a pas de discussion.
- Le traitement qui ne peut être différé, cela va dépendre du reste, on ne peut pas le voter tout seul.
- L'absence de traitement approprié, *a priori*, dans la ligne où on se trouve qui n'est pas la dernière ligne ici, il y a les anti-BCMA. Je vous donne mon avis, chacun l'interprétera comme il voudra.

- La présomption d'innovation, au moins du fait de l'absence de plan de développement. Là encore, à vous de voir.
- La mise en œuvre ne peut être différée. Si l'on répond au reste, on répond non à celle-là évidemment.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} LUZIO.- 22 votants :

- Pour le premier critère : 20 oui, 2 abstentions.
- Pour le deuxième critère : 20 non, 2 abstentions.
- Pour le troisième critère : 20 non, 2 abstentions.
- Pour le quatrième critère, 20 non et 2 abstentions.

M. le P^r COCHAT, Président.- Merci beaucoup.