



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 18 octobre 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. BLENREP - Examen – Réévaluation suite à résultats étude post-inscription

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Nous passons à BLENREP.

Mme DESBIOLLES, pour la HAS.- Sur ce dossier, il n'y a pas de déport.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Nous avons deux rapporteurs. C'est cela ?

M. le Dr THIERRY, membre de la CT.- Il y a une contribution également, Michel.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Il y a une contribution de l'AF3M. C'est cela ?

Un chef de projet, pour la HAS.- C'est bien cela.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Très bien, Allons-y.

Un chef de projet, pour la HAS.- Aujourd'hui, vous allez réévaluer la spécialité BLENREP, un anticorps monoclonal conjugué à une molécule cytotoxique, en solution à diluer pour perfusion, dans son indication AMM qui est la suivante. BLENREP est indiqué en monothérapie pour le traitement des patients adultes atteints de myélome multiple, ayant reçu au moins 4 traitements antérieurs et dont la maladie est réfractaire à au moins un inhibiteur du protéasome, un agent immunomodulateur et un anticorps monoclonal anti-CD38, et dont la maladie a progressé lors du dernier traitement.

Cette AMM a été octroyée le 25 août 2020. Le maintien de cette AMM était conditionné :

- à la soumission des résultats finaux de l'étude DREAMM-2, une étude de phase 2 non comparative ;
- à la réalisation de l'étude DREAMM-3, une étude de phase 3 contrôlée randomisée.

Il est à noter que depuis octobre 2021, BLENREP n'est plus disponible et ce traitement concerne actuellement environ 15 patients. Dans le cadre de cette réévaluation, le laboratoire revendique un maintien des conclusions de la précédente évaluation, donc un SMR important, une ASMR V et une absence d'ISP.

Dans l'indication du myélome multiple récidivant/réfractaire après la troisième rechute, la CT a déjà évalué plusieurs thérapies dont les CAR-T, tels qu'ABECMA et CARVYKTI, les anticorps monoclonaux bispécifiques, tels que TECVAYLI et ELRANATAMAB, et enfin, un inhibiteur sélectif de l'exportation nucléaire, NEXPOVIO.

Pour rappel, la spécialité BLENREP a précédemment été évaluée par la commission en 2020. L'évaluation était basée sur les résultats de l'étude DREAMM-2, une étude de phase 2 chez les patients ayant reçu au moins 3 lignes de traitement antérieures. Dans cette étude, il était rapporté, sur le critère de jugement principal, un taux de réponse globale de 31 % dans la population traitée à la posologie de l'AMM. La commission, sur la base de cette étude, lui a octroyé un SMR important ainsi qu'une ASMR V, sans ISP.

Compte tenu de l'incertitude sur l'efficacité et la tolérance, la commission souhaitait disposer des données finales de l'étude DREAMM-2, des ATU, ainsi que de toutes nouvelles données disponibles dans un délai maximal de 2 ans.

La présente réévaluation repose donc principalement sur l'étude DREAMM-2, précédemment présentée en commission, et l'étude DREAMM-3. Les résultats de l'analyse finale de DREAMM-2 sont similaires à ceux qui ont déjà été présentés lors de la précédente évaluation. Dans l'étude DREAMM-3, une étude de phase 3 randomisée, ouverte, qui a étudié BLENREP comparativement à l'association pomalidomide-dexaméthasone à faible dose chez les patients en rechute après au moins 2 lignes de traitement, les résultats sur le critère de jugement principal, qui était la survie sans progression, n'étaient pas statistiquement significatifs, ce qui a interrompu la séquence hiérarchique de l'analyse.

Concernant les données de tolérance dans l'étude DREAMM-3, les pourcentages d'effets indésirables graves ont été de 43 % dans le groupe BLENREP versus 39 % dans le groupe contrôle. Pour les effets indésirables de grade 3 ou 4, ils étaient de 76 % versus 70 %. Pour les effets indésirables ayant entraîné un arrêt de traitement, ils étaient de 15 % versus 17 %. Pour les effets indésirables de grade 5, donc conduisant au décès, ils étaient de 7 % versus 11 %.

L'indication de l'AMM concerne les patients ayant reçu au moins 4 traitements antérieurs et triples réfractaires aux trois classes de médicaments : inhibiteurs de protéasome, agents immunomodulateurs et anticorps anti-CD38.

Pour ce dossier, les résultats dans la population de l'AMM sont issus d'analyses exploratoires en sous-groupes des études DREAMM-2 et DREAMM-3. Les nouveaux résultats de l'étude DREAMM-2, étude non comparative, sont similaires à ceux de 2020, notamment sur le taux de réponse globale.

L'étude de phase 3 réalisée en ouvert, comparative, n'a pas démontré la supériorité sur le critère de jugement principal, qui était la survie sans progression évaluée par l'investigateur chez 325 patients atteints de myélome multiple en rechute ou réfractaire. En ce qui concerne la toxicité, elle est significative, avec notamment des effets indésirables graves rapportés chez 43 % des patients du groupe BLENREP, versus 39 % des patients du groupe contrôle.

En ce qui concerne les effets indésirables de grade 3 ou 4, ils étaient de 76 % versus 70 %. Pour cette spécialité, il y a une problématique de toxicité oculaire particulière à ce produit.

Il est à noter que la FDA a retiré l'AMM pour cette spécialité. Pour l'AMM européenne, une procédure est en cours. Le CHMP a donné un avis négatif au renouvellement de l'AMM en septembre.

Pour ce dossier, nous avons sollicité l'expertise de Madame Sylvie Chevret et de Monsieur Étienne Lengliné, que nous remercions. Nous avons également une contribution écrite de l'association de patients AF3M. Merci pour votre attention.

M. le Dr THIERRY, membre de la CT.- L'AF3M est une association agréée qui revendique 2 000 adhérents. Elle commence à rappeler sa contribution en 2020. Pour elle, il y avait de bons répondants. Je vais vraiment la résumer, parce que ce qu'il faut retenir c'est que c'est

une charge contre la CT, puisqu'ils ont à dire que depuis l'évaluation où il y a eu l'arrêt de commercialisation, il y aurait une véritable perte de chance, puisqu'ils parlent même de non-assistance à personnes en danger de mort. Après, il y a une critique sur la méthodologie et les compétences de la CT, qui ne tiendrait pas compte de la dimension humaine, notamment la situation de désespoir de ces malades pour qui l'accès à ces progrès constitue la seule chance de survie à court terme. Je n'irai pas plus loin.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Très bien. Merci, Jean-Pierre. La parole est à Étienne, puis Sylvie.

M. le Dr LENGLINE, Vice-Président.- Je vais être assez bref parce que le chef de projet a déjà rappelé pas mal les résultats qui sont à notre disposition. Je ne reviens pas sur la pathologie et son fardeau. C'est une maladie pour laquelle aujourd'hui, on n'a pas de traitement curatif, avec des rechutes itératives. C'est pour cela qu'on observe un nombre de lignes de traitement qui ne fait qu'augmenter, avec la disponibilité de nouveaux traitements. Ce que nous avons à disposition, c'est le rapport final de DREAMM-2, une étude qui ne s'est pas comparée à un autre traitement, puisque c'était en fait le même médicament dont on comparait deux doses différentes. La dose la plus faible avait été retenue pour l'AMM.

Les patients qui étaient inclus dans cette étude étaient des patients très avancés, avec une médiane de 7 lignes de traitement, pour lesquels il y avait à peu près une centaine de patients dans chaque bras, avec des résultats qui sont assez robustes. Les critères de jugement étaient des critères de réponse. On observait une réponse sur des critères biologiques, qui sont néanmoins consensuels, et qui étaient essentiellement des réponses partielles. Il y avait une réponse globale d'environ 30 %, essentiellement des réponses partielles encore une fois, et une PFS qui était entre 3 et 4 mois et qui était similaire dans les deux doses, avec une survie globale autour de 14-15 mois.

Aujourd'hui, nous avons les données finales de cette étude, qui sont cohérentes avec celles que nous avons vues. Nous avons les résultats d'une étude de phase 3 randomisée, contrôlée, qui est l'étude DREAMM-3, qui pose un certain nombre de questions. La première, c'est qu'elle n'a pas été réalisée dans la population de l'AMM parce que les patients, dans DREAMM-3, pouvaient être inclus dès la troisième ligne. Il y a donc environ 20 % des patients de cette étude qui ont été inclus dans l'étude mais qui ne sont finalement pas concernés par notre réévaluation.

La deuxième question est celle du comparateur. En gros, les patients ont été randomisés entre le traitement expérimental par BLENREP et un bras dit de standard de traitement, qui était l'association de pomalidomide et dexaméthasone. Je me suis posé la question de savoir si c'était un comparateur justifié. Il l'était probablement au moment du début de la mise en place de l'étude, mais depuis nous disposons quand même de données d'études randomisées qui ont montré qu'il y avait un bénéfice à faire plutôt un triplet de médicaments, en contexte de myélome en rechute.

Par exemple, isatuximab + pomalidomide-dexaméthasone est meilleur que pomalidomide-dexaméthasone seul. C'est l'étude ICARIA, que nous avons vue, avec un bénéfice en survie globale. Daratumumab + pomalidomide-dexaméthasone est meilleur que pomalidomide-dexaméthasone seul. C'est l'étude APOLLO. L'association pomalidomide-dexaméthasone +

bortézomib fait mieux que bortézomib et dexaméthasone, c'est l'étude OPTIMISMM, que nous avons vue aussi en CT.

On peut donc éventuellement critiquer le comparateur de cette étude. D'ailleurs, dans les études randomisées qui sont développées dans les lignes avancées de myélome — et vous vous rappelez que nous avons vu récemment l'étude KarMMa-3, avec le CAR-T cell ABECMA versus des comparateurs —, il y avait cinq comparateurs possibles, puisque ce sont des situations très hétérogènes, et dans ces comparateurs possibles, le pomalidomide-dexaméthasone était associé au daratumumab. Il n'y avait pas pomalidomide-dexaméthasone dans les possibles.

Dans l'étude de phase 3 avec CARVYKTI, le comparateur était aussi pomalidomide-dexaméthasone + daratumumab ou pomalidomide-dexaméthasone + VELCADE, donc cela ne fait plus partie des comparateurs acceptés ou acceptables dans une étude de phase 3 dans les phases avancées de myélome, d'avoir uniquement pomalidomide et dexaméthasone. C'était la deuxième question.

Ensuite, il y avait la question de la pertinence du critère de jugement, qui est la PFS, qui est mesurée par l'investigateur, avec des analyses de sensibilité qui ont été réalisées parce que l'analyse principale n'est pas significative statistiquement, en modifiant les règles de censure, avec deux analyses de sensibilité qui cherchaient à modifier la définition des événements de PFS, soit l'introduction d'un nouveau traitement, soit la censure quand l'événement de progression survenait entre deux dates d'examen, tout cela n'est pas significatif.

Les analyses en sous-groupes croisent toutes le 1. Quand même, même si c'est totalement exploratoire bien sûr, quand on regarde les patients qui étaient inclus dans l'étude et qui avaient plus de 3 lignes, donc ceux qui pourraient se rapprocher de la définition de la population de l'AMM, ils tirent encore moins bénéfice du traitement expérimental que les patients avec moins de 3 lignes. Vous allez me dire que c'est exploratoire, mais cela ne plaide pas non plus pour l'utilisation de ce médicament dans la population de l'AMM.

Il y avait quelques discordances à noter aussi entre la progression évaluée par l'investigateur et le comité indépendant, qui étaient des discordances assez similaires entre les deux groupes. Enfin, sur la survie globale, même si la séquence hiérarchique s'était interrompue, il n'y a absolument aucune différence entre les deux bras de traitement.

C'est un traitement pour lequel il y a aussi un enjeu de toxicité qui avait été largement discuté lors de l'examen initial, avec notamment une toxicité ophtalmologique et notamment sur la cornée, avec des effets indésirables fréquents dans le bras expérimental qui avaient été également soulignés par l'association de malades lors de l'examen initial.

Enfin, nous disposons d'un rapport final d'ATU qui a concerné 212 patients qui avaient reçu en médiane 5 lignes de traitement. Ils ne ressemblent pas vraiment à la population qui a été incluse dans l'étude DREAMM-3, parce que l'immense majorité avait déjà reçu du pomalidomide et du daratumumab, ce qui n'était pas le cas de la majorité des patients de DREAMM-3. Malheureusement, nous n'avons une fiche de suivi que pour environ la moitié des patients, avec vraisemblablement un biais parce que l'exposition au médicament des patients pour lesquels nous avons une fiche de suivi était de 3 semaines en médiane, alors

que pour l'ensemble de la cohorte, la durée d'exposition rapportée était de 10 semaines, donc il est difficile d'en tirer des conclusions.

Pour toutes ces raisons, il me semble que le SMR ne peut être qu'insuffisant, compte tenu notamment de l'échec de l'étude dite confirmatoire, même si elle a en plus d'autres limites méthodologiques que j'essayais d'évoquer.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Merci, Étienne. Sylvie Chevret ?

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Je ne vais pas ajouter grand-chose. Il y a deux choses. Ce qui m'a frappée, c'est que dans DREAMM-3, que ce soit sur la PFS ou l'OS, il n'y a aucune différence. Par exemple, le HR attendu était de 0,57 en PFS, alors que c'est 1,03 observé. En OS, c'était 0,68 attendu et l'observé est de 1,14. Quand on regarde bien, ce sont surtout les médianes dans le groupe contrôle qui ne sont pas du tout compatibles avec ce qui était attendu. Ils ont planifié un essai avec un comparateur qui me semblait effectivement un peu ancien, parce qu'en fait, l'étude a quand même été planifiée en 2019 pour le protocole et les inclusions ont commencé en 2020. Je pense donc qu'Étienne a raison de dire que le comparateur aurait pu être différent.

En plus, ils s'attendaient, avec le bras pomalidomide-dexaméthasone à des médianes de PFS à 4 mois et de survie à 13 mois qui n'ont pas du tout été observées, puisqu'elles sont identiques dans les deux bras. Ils ont observé dans le bras contrôle la même chose que ce qu'ils attendaient dans le bras traité.

Le laboratoire insiste beaucoup sur le croisement des courbes, et là je dois avouer que je ne suis pas d'accord sur le fait qu'il y ait des croisements. Il faut vraiment les chercher avec une loupe, et puis statistiquement, il n'y a rien qui l'étaye, il n'y a pas de test, il n'y a rien. Ils cherchent un peu à montrer un bénéfice retardé, mais cela me semble vraiment sujet à caution.

Je suis d'accord avec Étienne sur le fait que de toute façon, même s'il n'y a pas de test d'interaction, sur l'effet du traitement en fonction du nombre de lignes — inférieur ou égal à 3 ou supérieur à 3 — il n'y a pas de biais de confusion puisque le tirage au sort était stratifié sur ce critère, mais cela ne va pas dans le bon sens, donc même s'il y a une hétérogénéité, quand bien même elle serait significative, elle est dans le sens opposé à ce qu'en attendait le laboratoire.

Enfin, concernant les censures, il y a des analyses de sensibilité qui rectifient un peu le tir, mais je dois avouer que considérer comme censures à la date de randomisation des malades qui décèdent ou qui progressent après une interruption du suivi me semble aussi assez étonnant. Il y a beaucoup de censures informatives.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Merci, Sylvie. Y a-t-il des questions ? Je n'ai pas l'impression.

M. le Dr LENGLINE, Vice-Président.- C'est une situation un peu particulière, parce que le produit est en passe de perdre son AMM en Europe puisqu'il y a un avis négatif du CHMP au renouvellement de l'AMM, et il a été retiré aux États-Unis également. C'est un contexte particulier.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Je vous ferai la confidence que le Bureau avait l'intention de suivre les propositions d'Étienne, et donc d'aller vers un SMR insuffisant. Je vous propose que nous votions d'emblée sur le SMR et l'ASMR.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M. BEAUFILS, pour la HAS.- Il y a 21 votants pour ce vote et 21 voix pour un SMR insuffisant.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Merci beaucoup.

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