



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 11 décembre 2024

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. Examen - Inscription - PEPAXTI 20 mg (myélome multiple) (melphalan flufénamide) (CT-20956) - ONCOPEPTIDES AB

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- On passe à PEPAXTI. Le chef de projet va présenter le dossier. Sylvie Chevret et Thierry Facon sont les rapporteurs comme experts internes.

Un chef de projet pour la HAS.- Bonjour à vous. Vous allez examiner la demande d'inscription de la spécialité PEPAXTI à base de melphalan flufénamide. Cette spécialité est un alkylant injecté en perfusion intraveineuse toutes les quatre semaines. La forme melphalan seule est déjà utilisée dans le conditionnement de greffe, le melphalan flufénamide est conjugué à un peptide, mais son actif sera aussi le melphalan.

Le laboratoire demande un remboursement dans l'indication de l'AMM obtenue en procédure centralisée le 17 août 2022 : En association avec la dexaméthasone pour le traitement des patients adultes atteints de myélomes multiples ayant reçu au moins trois lignes de traitement antérieur, dont la maladie est réfractaire à au moins un inhibiteur du protéasome, un agent immunomodulateur et un anticorps monoclonal anti-CD38, qui ont présenté une progression de la maladie pendant ou depuis le dernier traitement. Pour les patients ayant déjà reçu une autogreffe de cellules souches, l'intervalle avant la progression peut être d'au moins trois ans à compter de la greffe. 36 patients ont reçu cette spécialité qui a fait l'objet d'une AP nominative et d'un accès compassionnel arrêté aujourd'hui. D'après l'ANSM, il s'agissait de patients lourdement prétraités et sans alternative thérapeutique.

Le laboratoire revendique un SMR important, une ASMR V dans la stratégie thérapeutique et pas d'ISP.

Cette spécialité a tout d'abord obtenu l'indication que nous allons voir aujourd'hui, suite au résultat de l'étude de phase II HORIZON et a ensuite obtenu une autre indication basée sur le résultat de l'étude de phase III OCEAN, dans des lignes antérieures de traitement puisqu'elle concernait des patients ayant reçu au moins deux lignes de traitement réfractaires aux lénalidomide et à la deuxième ligne. La deuxième indication a depuis été retirée par la Commission européenne sur demande du laboratoire.

Aujourd'hui, dans la première ligne de traitement, les patients peuvent recevoir un IMiD, un IP et un anticorps anti-CD38. En cas de rechute ou de progression, le traitement des lignes ultérieures dépend de l'âge du patient, de son état général, de la durée de la première rémission et des circonstances de la rechute chez les patients ayant reçu au moins trois traitements antérieurs, incluant un IMiD, un IP et un anticorps anti-CD38, plusieurs classes thérapeutiques peuvent être utilisées. On retrouve notamment les associations à base d'IMiD, d'IP et d'anticorps anti-CD38, des CAR-T, des anticorps spécifiques, puis NEXPOVIO.

Les données disponibles sont tout d'abord l'étude HORIZON, une étude de phase II non-comparative réalisée chez 157 patients ayant reçu au moins deux lignes de traitement antérieur, y compris un IMiD et un IP, réfractaires au pomalidomide et aux anticorps anti-CD38. L'indication de l'AMM est restreinte aux patients triples réfractaires non-greffés ou ayant eu une greffe de cellules de souffle avec un temps de rechute supérieur à 36 mois, ce qui correspondait à 52 patients dans cette étude, soit 33 % dans la population de l'analyse. Le

critère principal de cette étude était le taux de réponse objective. Dans la population ITT, le TRO était de l'ordre de 30 %, et à titre informatif, dans la population de l'AMM qui est une analyse exploratoire, le TRO était de 25 % dans l'analyse principale et environ 30 % dans l'analyse de suivi. La qualité de vie était exploratoire et la majorité des effets indésirables étaient de nature hématologique.

L'étude OCEAN est une étude de phase III randomisée en ouvert réalisée chez 495 patients qui a pour objectif de comparer l'association melphalan flufénamide plus la dexaméthasone au pomalidomide associé à la dexaméthasone. La population de cette étude correspond à des patients ayant reçu deux à quatre lignes de traitement antérieures et réfractaires à la fois à la dernière ligne de traitement et au lénalidomide à dose supérieure ou égale à 10 mg, administrée dans les 18 mois précédant la randomisation. L'indication de l'AMM étant restreinte, la population correspondante est composée de 22 patients dans cette étude, 12 dans le groupe expérimental, 10 dans le groupe contrôle, soit 4,4 % de l'effectif total de l'étude. Il est à noter qu'aucun patient n'avait eu de greffe de cellules souches hématopoïétiques dans le groupe traitement.

Le critère principal était la survie sans progression. Dans la population ITT, la supériorité est démontrée sur la SSP avec un HR de 0,792. Dans la population de l'AMM composée de 22 patients, l'analyse exploratoire suggère un HR supérieur à 1. Le premier critère secondaire hiérarchisé était le taux de réponse objective. Dans la population ITT, aucune différence n'a été démontrée sur ce critère, donc la séquence hiérarchique est interrompue avant l'analyse de la survie globale. La qualité de vie était exploratoire et les effets indésirables les plus fréquents étaient hématologiques et des infections.

Les points de discussion de ce dossier sont tout d'abord la robustesse des résultats avec une étude de phase II est non comparative et une étude de phase III réalisée chez des patients moins avancés en termes de statut réfractaire aux alternatives disponibles. On peut s'interroger aussi sur l'adéquation des patients des études avec la population de l'AMM, 33 % de l'étude HORIZON et 4,4 % de l'étude OCEAN, et le fait que ce soit des analyses post-hoc exploratoire. Je laisserai le Professeur Facon revenir sur la quantité d'effets et le positionnement de ce médicament par rapport aux autres traitements disponibles.

On peut aussi se poser la question de la pertinence de ce traitement chez des patients déjà réfractaires au melphalan et/ou aux alkylants. Il y a aussi le choix du comparateur de l'étude OCEAN, pomalidomide et dexaméthasone, potentiellement acceptable quand l'étude a été lancée, mais obsolète aujourd'hui. Le profil de tolérance est notamment marqué par une hémato-toxicité importante et le manque de données de tolérance sur la population de l'AMM.

À titre informatif, on peut noter que la FDA a retiré le PEPAXTI qui avait une AMM conditionnelle suite aux résultats de l'étude HORIZON non confirmés par les résultats de l'étude OCEAN.

Ce dossier n'a pas reçu de contribution d'association de patients. Je laisse la parole à nos experts, le Professeur Facon, puis le Professeur Chevret.

M. le P^r FACON, membre de la CT. - Le principe actif du médicament est le melphalan, ce

médicament étant supposé être, si l'on veut caricaturer la discussion, un melphalan amélioré, un melphalan plus performant. On est dans le contexte d'une seule AMM puisqu'une deuxième AMM, suite à l'étude OCEAN, a été retirée. On est dans le cadre de cette AMM d'août 2022 sur l'étude de phase II HORIZON. Le myélome est une maladie bien connue de la Commission de la Transparence. C'est une maladie grave qui engage, à ce stade, le pronostic vital des patients à court terme. C'est aussi une maladie dont la médiane d'âge au diagnostic est d'environ 70 ans, avec environ un tiers des patients qui ont plus de 75 ans, des patients très âgés et fragiles.

J'ai repris l'étude HORIZON de l'AMM. Ce qu'a souligné le chef de projet à juste titre, c'est que la population de la demande est significativement éloignée de la population des études puisque dans HORIZON, on passe de 157 patients inclus à une population de 52 patients dans le cadre de l'AMM. Dans OCEAN, c'est encore plus important puisqu'on passe de 495 à 22 patients. Ce sont les 4 % que le chef de projet a signalés. Il y en a 12 dans le groupe melflufen/dexaméthasone et 10 dans le groupe pomalidomide/dexaméthasone. Si on doit réfléchir à des données d'efficacité, mais peut-être encore plus de toxicité, on se base pour le melflufen/dexaméthasone sur 52 plus 12, donc sur 64 patients, ce qui est un nombre limité.

Sur les résultats, le taux de réponse dans l'étude HORIZON est un peu inférieur à 30 % des patients. Sur l'analyse finale de l'étude OCEAN, qui contribue bien peu à cette demande, la PFS était d'environ deux mois supérieure pour melflufen/dexaméthasone par rapport à pomalidomide/dexaméthasone. Ce n'était pas tout à fait le cas dans la population d'AMM. Il n'y avait pas de différence sur les taux de réponse. On n'est pas vraiment capable d'analyser cette toute petite population d'OCEAN dans le cadre de la demande. Il n'y a pas réellement d'étude de qualité de vie. Sur la tolérance, la toxicité est principalement une toxicité hématologique avec des thrombopénies et des neutropénies, y compris des thrombopénies et des neutropénies de grade 4 chez un pourcentage significatif de patients, avec un pourcentage significatif de patients qui interrompent le traitement pour des raisons d'effets indésirables.

J'avais souligné un point dans l'étude principale, dans l'étude HORIZON, il n'y a pas d'étude de tolérance sur la population d'AMM. On n'a pas cette analyse de toxicité sur les 52 patients qui restent dans le cadre de l'AMM pour l'étude HORIZON.

Il y a des points de discussion. Le premier point, le Professeur Chevret le discutera très vraisemblablement, cette population d'AMM tient compte d'une analyse post-hoc non prévue au protocole. C'est cette analyse post-hoc qui a été d'abord appliquée à l'étude OCEAN, puis reportée sur l'étude HORIZON, qui a consisté à exclure des patients qui ont rechuté suite à une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques dans un délai de 36 mois suivant cette autogreffe. C'est cette analyse post-hoc qui a été refusée par la FDA et qui a fait que l'AMM aux États-Unis a été retirée. Comme on l'a dit, la population de l'AMM est significativement différente et réduite par rapport à celle des essais.

Le troisième point, c'est que le rapport entre le melflufen et les autres alkylants, en particulier le melphalan, n'a été que partiellement étudié et les patients réfractaires au melphalan devraient être exclus de la prescription de melflufen. C'est ce qui est reconnu en excluant les patients qui rechutent dans les 36 mois suivant une autogreffe, puisqu'à l'autogreffe, les patients reçoivent du melphalan à posologie myélo-ablative. L'efficacité de cette association

est modeste. Les données de tolérance ne sont pas présentées sur la population d'AMM. Or, de façon importante, celle-ci est plus âgée que la population des essais. Dans la mesure où la population de l'AMM a exclu des patients autogreffés, elle a exclu des patients un peu plus jeunes, donc on se retrouve avec une population d'AMM « enrichie » en patients plus âgés. Dans cette population, nous gardons des incertitudes sur la tolérance du melflufen.

Les données de qualité de vie sont très limitées. Les effets indésirables hématologiques complexifient forcément le parcours de soins des patients, sachant par ailleurs que ces patients doivent poser une voie veineuse centrale qui complexifie d'une certaine façon leur parcours de soins.

J'avais proposé la recommandation d'un SMR faible sous réserve d'exclusion des patients réfractaires au melphalan quelles que soient ses modalités d'administration, et une ASMR V, sachant que la discussion va être entre le SMR faible et le SMR insuffisant.

Je laisse la parole à Sylvie pour la suite.

M^{me} le P^r CHEVRET, membre de la CT. - J'étais repartie sur l'essai pour resituer l'histoire. C'est un essai mono-bras. J'ai repris le graphe qu'on avait fait avec Thierry l'année dernière pour montrer que dans le myélome, je ne suis pas sûre d'avoir compris qu'il n'y ait pas de comparateur pour ces malades puisque ce sont des malades qui ont été inclus en 2016. Il y avait la possibilité, il me semble, de faire un essai comparatif, Thierry pourra peut-être revenir là-dessus.

On a parlé d'essais à trois bras, là, c'est un essai à bras unique. Il y a des amendements multiples qui ont notamment concerné la population puisque c'étaient des réfractaires ou pas. Est-ce qu'on les regroupe ou on les sépare, il y avait une hypothèse historique qui a été supprimée et tout d'un coup, on garde en post-hoc les triples réfractaires, puis on prend les non greffés. Tout cela est sujet à caution parce qu'on a l'impression d'aller à la pêche et que les faux positifs augmentent. Le critère de PFS en critère secondaire, c'est la version 7 du protocole. Avant, il n'y était pas.

Quand on regarde des populations de triples réfractaires, c'est ce que donne l'article du JCO, je ne comprends pas pourquoi ils mettent les courbes sur la même figure, puisqu'il y en a une qui est incluse dans l'autre, puisque les triples réfractaires, c'est un sous-groupe du total. On a des résultats qui sont ce qu'ils sont.

L'isolement de cette population, c'est ce que je voulais poser comme question à Thierry Facon, je ne suis pas sûre de l'avoir compris. Même si dans le total, il y a le sous-groupe des triples réfractaires, on n'a pas l'impression que ce soit très différent.

Je voulais revenir sur l'essai OCEAN parce que ce qui m'a gênée, c'est que les deux lignes et les trois lignes en font partie aussi. Quand on regarde la recherche d'interaction en fonction du nombre de lignes, on s'aperçoit que l'effet est hétérogène et le test très significatif. On a l'impression qu'il n'y a pas d'effet chez les sujets qui avaient trois lignes de traitement. Je pense que ça va dans le sens de ce qui s'est passé sur le retrait d'AMM pour cette indication. J'ai trouvé que ça pesait sur les résultats des malades en troisième ligne, même si ce n'est pas la sélection des triples réfractaires. Je voulais savoir ce que pensait Thierry comme élément.

C'est un signal encore pas très encourageant sur ce traitement dans cette population avancée.

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- Merci Sylvie. Thierry.

M. le P^r FACON, membre de la CT.- Quelques éléments de contexte. Je reste gêné par ce critère qui arrive à la fin, qui consiste à exclure les patients qui ont rechuté dans les trois ans suivant une autogreffe. J'ai une analyse qui arrive très loin dans le développement de ce médicament, analyse qui reconnaît que le melflufen est du melphalan. Cela veut dire que quand on rechute relativement rapidement après du melphalan à haute dose, on ne répond pas vraiment ou on ne fait pas bien avec du melflufen. Cela reconnaît la nature du médicament. Cette analyse post-hoc pose des difficultés.

Le développement, comme l'a dit Sylvie, est parti de loin. Le premier patient, HORIZON, de mémoire, c'est décembre 2016. HORIZON est un essai conçu en 2015 ou début 2016, à une époque où l'offre thérapeutique était disponible et beaucoup moins importante que maintenant.

Suite à HORIZON, ils ont fait une phase III. Cela posait la question du comparateur pomalidomide et dexaméthasone, que j'ai appelé un comparateur réglementairement pertinent à la date de 2016. Je dis réglementairement pertinent parce qu'un comparateur qu'on aurait souhaité, mais qui n'était pas possible, le melflufen étant basiquement un alkylant. Ce que l'on souhaite savoir en tant que clinicien, c'est que si c'est un alkylant qui fait mieux que les autres alkylants. On pourrait dire que médicalement, c'est sa valeur ajoutée par rapport au melphalan qui serait intéressante à mesurer. Ce type d'essai n'aurait pas été possible. Le comparateur pomalidomide et dexaméthasone était un comparateur acceptable au moment où l'étude OCEAN a été initiée.

La notion de triple classe réfractaire est une notion relativement récente dans le myélome, mais elle a du sens. Ce sont des patients réfractaires à des immunomodulateurs, à des inhibiteurs de protéasome et à au moins un anticorps monoclonal anti-CD38. Cela correspond dans la stratégie thérapeutique à une population de malades bien identifiée, des patients qui vont mal, dont la médiane de PFS va être autour de 5-6 mois et la médiane de survie va être autour d'une année, voire entre 9 et 12 mois. Ils sont partis d'études avec des critères d'inclusion et d'exclusion qui étaient différents entre les deux études. Dans la mesure où l'offre thérapeutique s'est étoffée, ils sont allés restreindre leur population d'intérêt aux triples classes réfractaires, ils ont sorti les autogreffés récents qui ne faisaient pas très bien. C'est vrai que cela fait qu'on aboutit, avec une population très limitée, à une efficacité qui n'est pas nulle mais modeste et une tolérance qui n'est pas parfaite. La tolérance chez des patients aussi avancés, cytopéniques, etc., n'est à vrai dire bonne avec aucun médicament à ce stade.

Il me paraît impossible d'octroyer à ce médicament un service médical rendu supérieur à faible. Je crois que la discussion est entre le SMR insuffisant et le SMR faible. La raison pour laquelle j'ai gardé faible en proposant de réduire encore un peu la population est de dire que certains patients, dans les conditions décrites, peuvent bénéficier transitoirement de ce médicament. Dans une offre de soins qui augmente rapidement en matière de myélome, cela pourrait aussi permettre à certains patients d'être capables d'atteindre la ligne de traitement suivante avec des médicaments qui pourraient être plus efficaces. Je reconnais, à titre

personnel, que j'ai hésité à plusieurs reprises entre le SMR insuffisant et le SMR faible.

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- Étienne.

M. le D^r LENGLINÉ, Vice-Président.- Thierry vient de répondre à ma question, sur le positionnement qu'il voyait éventuellement à ce produit. Dans le SMR, il y a la place dans la stratégie et l'indication AMM aujourd'hui correspond à une place qu'on ne voit pas tellement soutenue.

M. le P^r FACON, membre de la CT.- C'est une bonne question. La place dans la stratégie d'aujourd'hui serait encore plus limitée que cette population qui nous est proposée puisqu'on se mettrait, en plus des triples classes réfractaires, derrière la ligne qu'on appelle les médicaments BCMA, c'est-à-dire des CAR-T BCMA ou des bispécifiques BCMA.

M. le D^r LENGLINÉ, Vice-Président.- Ce serait un truc compassionnel.

M. le P^r FACON, membre de la CT.- Ça amènerait à ce concept qui n'est pas encore écrit comme tel dans le monde du myélome, mais qui va finir par émerger, qui serait des quadruples réfractaires aux IMiD, aux inhibiteurs de protéasomes, aux CD38 et à la famille des médicaments BCMA.

M. le D^r LENGLINÉ, Vice-Président.- Sachant qu'il y a des BCMA qui peuvent être parfois faits après CAR-T. Ce n'est pas non plus très clair.

M. le P^r FACON, membre de la CT.- Les notions de *sequencing*, comme disent les Anglo-Saxons, sont tout sauf claires. Il ne viendrait à l'idée de personne de donner du melflufen avant du teclistamab ou de l'elranatamab ou un CAR-T disponible.

M. le D^r LENGLINÉ, Vice-Président.- L'absence de place et l'efficacité qui est globalement faible, plus la difficulté à savoir si c'est vraiment différent du melflufen, ça m'encouragerait plutôt à donner un SMR insuffisant.

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- Albert.

M. le D^r TRINH DUC, membre de la CT.- D'autant plus, Thierry, avec ce que vous venez de rajouter les uns et les autres, les bispécifiques et les CAR-T, c'est encore moins la population de l'étude. On s'en éloigne encore plus. Seuls quelques patients qui auront pu être analysés.

M. le P^r FACON, membre de la CT.- On s'en éloigne plus. Dans cette population, on ne sait rien de cette population. On ne sait pas quelle aurait été l'efficacité et on n'a pas de données de toxicité. On n'a même pas de données de toxicité qui se focalisent sur la population de la demande. On peut avoir des doutes là-dessus parce qu'en excluant ces patients autogreffés ayant rechuté dans les trois ans, on a exclu des patients plutôt jeunes, donc la médiane d'âge des patients de la demande est un peu plus élevée que la médiane d'âge de la population des essais. Il aurait été utile d'avoir une idée de tolérance chez les patients âgés. On n'a pas ces données-là. Il est probablement juste de dire que la tolérance se restreint à mesure que l'âge des patients avance, quels que soient les maladies ou les cancers. On a des incertitudes sur ces aspects de tolérance aussi.

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- Hugues.

M. le D^r BLONDON, membre de la CT.- Si je comprends bien, la valeur ajoutée par rapport au melphalan n'est pas connue et le melphalan est disponible dans cette pathologie ?

M. le P^r FACON, membre de la CT.- Le melphalan est disponible dans cette pathologie. Le rapport entre le melphalan et le melflufen a été imparfaitement étudié dans le cadre des études. La donnée que propose le laboratoire est de dire que chez les patients qui rechutent relativement rapidement après une autogreffe, le melflufen ne fait pas bien. Il y a quand même, dans les données du CHMP, l'idée que les patients réfractaires au melphalan à dose conventionnelle, ces patients ne font pas bien non plus au melflufen. Il y a des patients dans ces études qui ont reçu du cyclophosphamide, qui est un alkylant différent, mais il y a de grosses incertitudes sur la valeur ajoutée réelle du melflufen par rapport au cyclophosphamide et au melphalan. Il y avait ce schéma qui montre que chez les melphalan, il y a deux catégories de melphalan réfractaires qui sont les deux dernières lignes, c'est la population d'HORIZON, des patients réfractaires au melphalan à haute dose et des patients réfractaires au melphalan à dose standard, la dernière ligne. Cela montre que ces patients ne répondent pas vraiment au melflufen. Les patients réfractaires au melphalan ne font pas bien avec le melflufen. L'autre point, c'est qu'on pourrait se demander si les patients qui ne sont pas réfractaires au melphalan, qu'auraient-ils fait à la réintroduction du melphalan ?

M. le D^r BLONDON, membre de la CT.- C'est ma question, en fait.

M. le P^r FACON, membre de la CT.- En d'autres termes, quelle serait la valeur ajoutée du melflufen dans une population non réfractaire au melphalan ? Ce n'est pas connu, sauf à dire que d'un point de vue du mécanisme d'action, le melflufen a des raisons d'être un peu supérieur au melphalan, mais ce n'est pas démontré sur un plan clinique.

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- Merci Thierry. Je crois que c'est très clair. Les arguments ont été soulevés. Je pense qu'il n'y a pas de raison de ne pas passer au vote immédiatement.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} MASIA, pour la HAS.- Vous étiez 19 votants, 18 votes pour un SMR insuffisant et 1 vote pour un SMR faible et ASMR V, pas d'ISP.

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- C'est un SMR insuffisant.