



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 12 février 2025

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. PEPAXTI - Audition – Inscription

M. le Pr LENGLINE, Vice-Président.- Nous passons à l'audition. Nous pouvons faire entrer le laboratoire.

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

(M. Xavier Leleu, M. Stefan Norin, Mme Ulrike Sager et Mme Jessica Schepis Martinez rejoignent la séance.)

M. le Pr LENGLINE, Vice-Président.- Bonsoir, mesdames et messieurs du laboratoire ONCOPEPTIDES. Désolé pour le retard. Nous allons faire l'audition pour votre produit PEPAXTI. Le dossier va rapidement être rappelé par le chef de projet. Ensuite, vous aurez 15 minutes pour nous présenter votre audition, suivie de 10 minutes de débat avec les membres de la commission.

Un chef de projet, pour la HAS.- Bonjour à tous, vous recevez le laboratoire ONCOPEPTIDES qui sollicite une audition suite à l'avis de la commission du 18 décembre dernier et concernant la demande d'inscription aux collectivités de PEPAXTI.

Pour rappel, PEPAXTI a obtenu une AMM dans le myélome multiple réfractaire en 2022, dans l'indication suivante : en association avec la dexaméthasone pour le traitement des patients adultes atteints de myélomes multiples ayant reçu au moins trois lignes de traitement antérieures, dont la maladie est réfractaire au moins un inhibiteur du protéasome, un agent immunomodulateur et un anticorps monoclonal anti-CD38, et 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 doit être d'au moins 3 ans à compter de la greffe.

Pour rappel, la commission avait conclu un SMR insuffisant, prenant en compte notamment :

- une démonstration d'efficacité jugée modeste et non transposable à la population à traiter, qui a été réalisée chez des patients ne correspondant pas à ceux de l'AMM, qui ne représentait que 33,1 % de l'effectif de l'étude non comparative HORIZON et 4,4 % de l'effectif de l'étude comparative OCEAN ;
- plusieurs biais méthodologiques entraînent une incertitude importante sur l'efficacité réelle du traitement pour les patients (étude non comparative pour HORIZON et analyse exploratoire de sous-groupe pour les deux études) ;
- l'impossibilité d'évaluer l'intérêt du traitement chez des patients réfractaires aux alkylants et/ou au melphalan.

La commission de la transparence considère que PEPAXTI, en association à la dexaméthasone, n'a en l'état actuel des données pas de place dans la stratégie thérapeutique. Le laboratoire vient aujourd'hui pour une révision du niveau de SMR et d'ASMR avec comme revendication

un SMR important et une ASMR V dans la stratégie thérapeutique. Je laisse la parole au laboratoire pour la présentation de leurs slides.

M. le Pr LENGLINE, Vice-Président.- Merci.

Mme SCHEPIS MARTINEZ.- Bonsoir, Monsieur le Président, mesdames et messieurs les membres de la commission. Je me présente, je suis Jessica Schepis Martinez, responsable de l'accès au marché pour le laboratoire ONCOPEPTIDES. Je suis accompagnée aujourd'hui de Monsieur le Professeur Xavier Leleu du CHU de Poitiers, expert du myélome multiple, de Madame Ulrike Sager, directrice de l'accès au marché, ainsi que de Monsieur le Docteur Stefan Norin, directeur médical.

Je dévoile rapidement les liens d'intérêt du Professeur Leleu, qui est professeur d'hématologie et chef de service au CHU de Poitiers. Nous sommes réunis aujourd'hui pour avoir ensemble l'avis de notre spécialité PEPAXTI. Comme rappelé précédemment, nous souhaitons passer d'un SMR insuffisant à un SMR important avec une ASMR V.

Pour commencer, je fais une présentation d'ONCOPEPTIDES qui est une petite société de biotechnologie suédoise. PEPAXTI est notre premier médicament ayant obtenu l'AMM et a ouvert la voie à nos produits dans le pipeline.

Concernant l'AMM, nous souhaitons repréciser que la sélection de la population de l'AMM fait suite aux conclusions du groupe indépendant d'experts en oncologie sollicité par l'EMA. Ils ont estimé à l'unanimité qu'il y avait un effet cliniquement pertinent dans cette population et qu'il répondait aussi un besoin médical non satisfait avec des données cliniques claires. D'autre part, une extension de l'indication à une ligne plus précoce a aussi été autorisée par l'EMA. C'est seulement suite à la demande d'ONCOPEPTIDES qu'elle a été retirée afin de se concentrer sur la population qui avait le besoin médical non satisfait le plus important.

Pour la suite de la présentation, je laisse la parole à notre expert, le Professeur Leleu. Merci de votre attention.

M. le Pr LELEU.- Bonjour, merci beaucoup de nous accueillir. J'ai souhaité aider le laboratoire ONCOPEPTIDES dans cette présentation (et mes conflits d'intérêts vous ont été présentés) en grande partie parce que je crois, je pense qu'il y a un besoin pour cette molécule, je pense qu'elle apporte quelque chose dans le traitement des patients atteints de myélome multiple et j'espère, dans les minutes qui arrivent, pouvoir répondre à certaines des remarques et des questions toutes très pertinentes que la transparence a posées et les conclusions que vous avez fournies.

Je vais revenir sur la molécule et sur les données cliniques très brièvement, et je me tiens à votre entière disposition par avance pour répondre aux questions plus en détail dans les dix minutes qui vont suivre, et je vais tenir mon temps.

PEPAXTI ou melflufen — je vais l'appeler melflufen — est une molécule qui, je pense, est très intéressante sur le plan du mécanisme d'action, comme souvent les nouvelles molécules. Il s'agit d'une drogue améliorée qui permet de donner des alkylants, dont on sait depuis très longtemps et depuis bien avant les années 1970 que c'est une merveilleuse molécule du

myélome multiple, mais avec beaucoup d'effets indésirables dans sa forme actuelle, que ce soit le melphalan ou l'ENDOXAN, cyclophosphamide.

Le melflufen a un mécanisme d'action très intéressant parce que c'est une molécule qui est couplée à un peptide lipophile. Le peptide lipophile permet la pénétration dans la cellule et, quand il s'approche du noyau, des enzymes, permet de le cliver et de libérer des alkylants, donc pas un alkylant, mais des alkylants directement dans la cellule. Les cellules tumorales présentent beaucoup plus de ces enzymes qui permettent ce clivage.

Je vais vous montrer que cette molécule, le melflufen, ce n'est pas du melphalan. C'est une molécule qui, j'espère vous le montrer, est meilleure, supérieure au melphalan — c'est une des questions que vous avez posées dans la précédente audition — in vivo et in vitro, et après je vous montrerai des données cliniques.

In vitro, c'est la partie gauche de la diapositive, on voit qu'il faut des doses beaucoup plus importantes de melphalan par rapport au melflufen pour un contrôle de la masse tumorale. Inversement, des doses beaucoup plus faibles de melflufen permettent de mieux contrôler la cellule tumorale par rapport à du melphalan, et ce avec une efficacité supérieure. La quantité d'alkylants intracellulaires avec le melflufen est à peu près 20 fois plus élevée qu'avec le melphalan, donc on a une efficacité améliorée et comme on est ciblé sur la cellule tumorale, on a moins de problématiques dans le profil de tolérance.

In vivo, on retrouve les mêmes données, à savoir que le melflufen est plus efficace que le melphalan dans un modèle animal in vivo, ici des souris à qui on a greffé un myélome.

J'ajoute un dernier point avant de revoir avec vous les données cliniques que vous connaissez. On sait tous qu'il y a un encombrement des hôpitaux de jour et l'hématologie ne fait pas exception. On sait tous qu'il y a une évolution extrêmement favorable, notamment en cancérologie, vers plus d'ambulatoire, plus d'hôpitaux de jour, mais cela a une contrainte sur les hôpitaux de jour.

Le melflufen est une molécule qui est administrée une fois par mois, donc cela ne fait pas partie des molécules où l'on doit venir plusieurs fois par semaine ou toutes les semaines. C'est une molécule qui est perfusable sur une voie veineuse périphérique. Cela ne nécessite pas de poser une voie centrale, une midline, et de passer du temps à cette manœuvre.

Par ailleurs, ce sont trente minutes de perfusion. Nous ne sommes pas sur certaines perfusions qui sont sur quatre heures, une heure trente, etc. J'aurais envie de reconnaître ici que, peut-être en termes d'occupation, d'encombrement des hôpitaux de jour, le melflufen aura un impact plutôt modéré.

Le myélome multiple est une maladie pour laquelle beaucoup de molécules sont passées devant la HAS et beaucoup des molécules ont été validées, approuvées, remboursées grâce à leur audition devant la HAS. Le myélome multiple, bien que la maladie soit toujours incurable puisqu'on ne guérit pas de myélome, est aujourd'hui devenu pour beaucoup de patients une maladie chronique, ce qui, pour un cancer, représente un progrès significatif.

Une des difficultés que l'on a dans le myélome multiple, c'est que pour arriver à ce statut de maladie chronique, certes incurable, mais chronique, il a fallu combiner toutes les familles ou pratiquement toutes les familles qui sont les plus efficaces dans le myélome multiple, ce qui fait qu'aujourd'hui, en première ligne du myélome multiple, cela donne des PFS et des survies globales extrêmement prolongées. Il a fallu combiner les trois familles les plus efficaces, les immunothérapies anti-CD38, les immunomodulateurs et les inhibiteurs du protéasome.

Cela a une excellente conséquence. C'est que les patients vont très bien très longtemps. L'inconvénient, c'est que comme ce n'est pas une maladie guérissable, les patients vont rechuter. Un des inconvénients de cela, c'est que quand les patients rechutent, ils ont immédiatement moins d'accès à des traitements et ce malgré les différentes évolutions thérapeutiques qui ont été proposées. Par ailleurs, comme tous les patients finiront par rechuter, le nombre de patients qui va être ce qu'on appelle triple classe réfractaire ayant reçu un anticorps anti-CD38, un IMiD et un inhibiteur de protéasome va forcément augmenter avec le temps.

Il y a eu les développements vraiment remarquables des thérapeutiques ciblant le BCMA, les anticorps bispécifiques et les CAR-T cells. Malheureusement, on voit aujourd'hui que si cela a permis de prolonger très significativement la survie des patients, les patients finissent malheureusement quand même par rechuter.

La survie des patients qui sont triple classe réfractaire et qui ne peuvent pas recevoir les agents ciblant BCMA, tout comme la survie des patients même après rechute post-agent BCMA, est catastrophique.

Nous cherchons donc aujourd'hui des options thérapeutiques pour ces patients. Vous voyez dans la courbe de droite que quand vous êtes triple, quadruple ou penta-réfractaire, pratiquement réfractaire à tout ce qui existe dans le myélome multiple, vous avez une espérance de vie très clairement inférieure à 1 an et pour beaucoup de patients inférieure à 6 mois.

Aujourd'hui, nous utilisons dans la vie réelle tout un tas de médicaments qui n'ont jamais fait l'objet d'essais thérapeutiques dans la maladie avancée du myélome multiple. Deux seulement ont réellement été évalués correctement en recherche clinique. C'est le sélinexor que vous avez évalué récemment et le PEPAXTI dont nous discutons aujourd'hui.

Deux grandes études ont marqué le développement de melflufen. Je ne vais pas revenir dessus, elles ont été présentées. C'est l'étude HORIZON, qui était une étude de patients très avancés qui correspondent beaucoup à la population dont nous discutons aujourd'hui. Je ne reviendrai pas sur la population, elle a été clairement présentée. L'étude HORIZON a été critiquée immédiatement parce qu'elle était monobras et cela est indiscutable. Il n'y a pas de comparateur. On ne peut pas comparer les données, mis à part les comparer à des données historiques dont on peut toujours critiquer la problématique de biais, de comparaison, de sélection.

Le problème, c'est que quand HORIZON a débuté, trouver un comparateur, trouver un bras-contrôle était difficile, et aurait pu presque être considéré comme inéthique car il risquait d'imposer aux patients des traitements dont l'efficacité était extrêmement discutée.

Dans HORIZON, ce qui est intéressant, c'est qu'un certain nombre de patients ont eu des alkylants, ENDOXAN et melphalan. Je vous montrerai les données.

Le résultat important que je voulais partager avec vous et qui me semble important ici, c'est que dans l'étude HORIZON, il y a eu des données de survie globale. Ce n'était pas l'endpoint primaire, qui était le taux de réponse globale, mais il y a eu des données de survie globale. Les données de survie globale donnent une survie globale médiane d'approximativement 1 an, la moitié des patients étant évidemment au-delà de 1 an. Je pense que ces données sont importantes parce que je vous ai dit que dans cette population, aujourd'hui, la survie est très largement en dessous de 1 an. Si on pouvait donner melflufen à nos patients, alors on améliorerait la survie de nos patients et ils ont très peu d'opportunités, d'options thérapeutiques quand ils arrivent en post-BCMA ou s'ils ne peuvent pas recevoir de BCMA à la place du BCMA.

L'étude OCEAN était une phase 3 randomisée, comparative, multicentrique, internationale. Sur un plan méthodologique, c'est une bien meilleure étude. Elle a une critique malgré tout, c'est que pour arriver à trouver un bras contrôle acceptable, ici le pomalidomide-dexaméthasone, à l'époque un excellent bras contrôle, il fallait traiter les patients plus tôt dans la maladie, donc on n'est pas dans le cadre de la population qui est la population d'intérêt de notre discussion aujourd'hui.

Cependant, dans cette étude, la survie globale dans la population globale était quand même supérieure dans le bras melflufen par rapport au bras-contrôle, donc le melflufen est plus efficace qu'un bras contrôle, et dans la population qui nous intéresse aujourd'hui, il y avait peu de patients dans OCEAN puisque forcément, l'étude était plus précoce dans la maladie. Cependant, l'effet du melflufen était encore plus démontré pour l'endpoint primaire, la survie sans progression.

Vous avez noté et vous avez demandé des données chez des patients qui avaient préalablement eu un alkylant, à juste titre, et un alkylant dont ils étaient potentiellement réfractaires, l'ENDOXAN ou le melphalan. Vous avez ici des données. On ne peut fournir des données que dans OCEAN, mais dans OCEAN, on voit que de recevoir le melflufen quand on est réfractaire, notamment au melphalan dans ce forest plot (dernière ligne dans le tableau du haut pour la survie globale, dernière ligne dans le tableau du bas pour la survie sans progression) le melflufen est efficace chez des patients réfractaires au melphalan et, dans une certaine mesure, à l'ENDOXAN.

Il est important d'évaluer le profil de tolérance, cela a aussi été signifié. En premier, j'ai proposé d'évaluer la totalité des patients qui ont eu du melphalan-dexaméthasone pour leur profil de tolérance. Vous avez ici les quatre études poolées, O12M1, l'étude de définition de la dose, HORIZON, dont nous avons parlé, OCEAN, dont nous avons parlé, et BRIDGE, une étude chez des patients insuffisants rénaux. Vous avez les colonnes totales et les deux populations d'intérêt sur la droite.

Vous voyez que 100 % des patients vont avoir des effets indésirables, malheureusement, comme souvent en cancérologie mais ces effets indésirables sont principalement des thrombopénies, des neutropénies et des événements hématologiques, pas nécessairement compliqués, dont j'aurais envie de penser que les hématologues peuvent les gérer.

Il y a relativement peu d'infections, très peu d'infections comparé à d'autres médicaments que vous avez évalués, et peu d'événements fatals.

Maintenant, si on prend OCEAN, car c'est une étude comparée, même si les patients sont un peu plus précoces que la population d'intérêt d'aujourd'hui, qu'on regarde melflufen comparé au bras de contrôle de l'époque, pomalidomide + dexaméthasone, on se rend compte qu'il y a, sur le plan hématologique, plus de toxicité avec le melflufen, notamment en thrombopénie et en neutropénie, mais moins d'infections et moins d'événements d'infection ayant conduit au décès du patient, donc un profil de tolérance, je pense, du melflufen, qui n'est pas inintéressant dans le contexte de patients qui ont un myélome multiple avancé dans la maladie.

Vous avez pointé du doigt, et c'est souvent une remarque qui est faite à très juste titre, le fait qu'un certain nombre de populations de patients ne sont pas très bien représentées dans les essais thérapeutiques, et notamment les patients âgés. Or, le myélome multiple est une maladie des patients âgés, avec une médiane d'âge de 70 ans, et donc nous avons voulu regarder, nous avons voulu vous présenter les données que nous avons. Il n'y a pas beaucoup de patients dans l'HORIZON de 75 et plus, de 75 à 84, 85 ans.

La population est petite, et donc en soi, elle est difficile à analyser, mais pour ce que nous avons comme données, nous pouvons vous affirmer que sur le taux d'événements indésirables graves entraînant les décès ou non, de réhospitalisations — qui est un réel souci aujourd'hui dans les hôpitaux — ayant entraîné l'arrêt de l'étude, donc l'arrêt du médicament, donc le risque de rechute précoce du cancer, les données ne semblent pas différentes chez les patients de 75 à 84 ans par rapport aux patients plus jeunes dans cette étude.

M. le Pr LENGLINE, Vice-Président.- Exposez-moi, il vous reste une minute.

M. le Pr LELEU.- Cela tombe bien, c'est ma dernière diapositive. Je vous remercie.

Là, je parle en tant que spécialiste du myélome multiple. Il me semble qu'il y aurait une place pour le melflufen dans le myélome multiple chez des patients qui ont reçu un traitement du BCMA, mais qui, malheureusement, ont rechuté et pour qui, aujourd'hui, nous donnons plein de traitements, mais aucun qui n'a été évalué correctement dans le cadre de leur post-BCMA, sauf le sélinexor dont on sait que l'efficacité est modérée.

Il y a quand même 20 % des patients qui ne pourront pas recevoir un traitement BCMA, essentiellement à cause du risque infectieux, et pour qui, peut-être, le melflufen pourrait être une option intéressante vu le peu de risque infectieux associé à cette molécule.

En conclusion, d'abord, je vous remercie de m'avoir écouté, et ensuite, je pense que le melflufen a montré qu'il était efficace et d'une tolérance raisonnable, notamment chez des patients plus âgés et avancés dans la maladie. En ce sens, je suis peut-être en désaccord avec une partie des conclusions des précédentes de l'audition. Le melflufen est différent du melphalan, ce n'est pas du melphalan, et c'est efficace chez des patients qui ont reçu du melphalan et qui ne sont plus efficaces sous melphalan.

Enfin, j'aurais envie de penser qu'il y a une place pour le melflufen. Nous avons besoin de traitements pour ces patients qui rechutent post-BCMA et qui vont très bien, et pour ces patients qui ne pourraient pas recevoir le BCMA, notamment les plus âgés. Chez ces patients, je pense que le melflufen pourrait être d'une grande aide.

Je vous remercie pour votre attention et je suis disponible pour vos questions, si vous en avez. Merci beaucoup.

M. le Pr LENGLINE, Vice-Président.- Merci beaucoup pour ces éclairages. On a bien compris qu'il pourrait y avoir une place dans la stratégie, selon vous, mais nous avons été de notre côté assez gênés par le fait de devoir raisonner soit sur des populations d'analyse post hoc qui réduisaient fortement la possibilité d'interpréter les essais cliniques, soit carrément dans des populations comme ceux qui sont inéligibles au BCMA ou post-BCMA pour lesquels on a zéro donnée. C'est essentiellement ce qui nous avait gênés, il me semble.

Y a-t-il des questions ou des commentaires dans la commission ? Thierry, spécialiste du myélome ?

M. le Pr FACON, membre de la CT.- Je pourrais faire beaucoup de commentaires, mais je vais essayer d'être rapide. Je fais un commentaire très bref sur le fait de savoir si c'est du melphalan ou ce n'est pas du melphalan. Je vais le faire simple, cela s'appelle le melphalan flufénamide donc je vais dire que c'est quand même un peu du melphalan, mais on va arrêter cette partie de discussion.

Après, il y a la question des populations. Ce qu'il faut bien comprendre, c'est que la commission se prononce dans le cadre de l'autorisation de mise sur le marché. Or, on a une situation particulière, puisqu'HORIZON a une autorisation de mise sur le marché de 2022 et OCEAN a eu une autorisation de mise sur le marché, mais cette autorisation de mise sur le marché a été retirée. En fait, le périmètre dans lequel on se prononce est globalement celui de l'étude HORIZON, et encore, ce périmètre fond considérablement, puisqu'entre la population de l'étude et la population de l'AMM, qui est la population de la demande, on passe de 157 patients d'HORIZON à 52 patients.

Si l'on veut importer quand même quelques patients d'OCEAN qui sont considérés comme triples réfractaires et à distance de la greffe, traités par melflufen et dexaméthasone, il y en a 12 à partir des 400 de départ. En fait, la quantité de patients sur laquelle on se prononce est une cohorte de patients qui est extrêmement éloignée des cohortes de patients des études. Il faut quand même se rendre compte de cela, je pense.

Les données d'efficacité sont celles qui ont été présentées. On ne va pas faire de grands commentaires là-dessus. Il y a le fait d'avoir exclu dans ces analyses les patients qui ont rechuté au melphalan haute dose, à l'autogreffe, de façon relativement précoce, c'est-à-dire dans les 3 ans, ce qui reconnaît d'une façon que le médicament a quelque chose à voir avec le melphalan, parce qu'en gros, les patients qui font le moins bien sont les patients qui ont rechuté rapidement après du melphalan donné de la meilleure façon possible.

Toutes ces choses-là gênent l'analyse et aboutissent aussi à enrichir la population en patients âgés, puisqu'on retire finalement des patients qui ont été autogreffés, c'est-à-dire des patients plus jeunes.

Je vais passer de l'efficacité à la tolérance. Les données de tolérance sont ce qu'elles sont, avec quand même une toxicité hématologique qui est significative. Le groupe de patients de plus de 75 ans est extrêmement limité. On analyse une cohorte de patients qui est autour de 20 patients. Par conséquent, conclure sur une base de 20 patients au fait que la tolérance chez les gens âgés ne pose pas de problème est quand même une difficulté, je pense.

Je vais juste donner un commentaire sur la diapositive finale qui suggère une place du médicament chez des patients qui seraient derrière la ligne que l'on va appeler la ligne BCMA, c'est-à-dire des patients triples réfractaires qui ont reçu un médicament ciblant BCMA et qui rechuteraient après ce médicament-là.

Je comprends cela. Je suis à peu près ce raisonnement-là, sauf à dire que cette population n'a pas fait l'objet d'études spécifiquement. En tout cas, cela a une certaine logique clinique. En revanche, je ne partage pas trop la partie de la diapositive qui retrouve 20 % de gens inéligibles aux CAR-T cells ou aux bispécifiques. Je ne sais du reste pas d'où vient cette donnée. Il y a des gens inéligibles aux CAR-T cells, on veut bien le comprendre, mais des gens inéligibles aux anticorps bispécifiques, ce n'est pas une donnée commune.

Je pourrais à peu près suivre l'idée qu'on reconnaît une place chez de rares patients qui sont triples réfractaires et qui sont derrière la ligne BCMA, étant quand même aussi considéré que ces patients ne devraient pas être réfractaires au melphalan.

Cela va être mon dernier point, parce que je pense que les données que vous avez dans l'EPAR montrent que les gens qui sont réfractaires au melphalan, et je dis bien au melphalan, même à posologie conventionnelle, ne répondent pas au melflufen. Ce sont les quelques commentaires que je pourrais faire.

M. le Pr LELEU. - Ai-je un droit de réponse ?

M. le Pr LENGLINE, Vice-Président. - Bien sûr.

M. le Pr LELEU. - Merci beaucoup. Merci, Professeur Facon, de votre analyse et votre réflexion. Je suis complètement d'accord avec vous, sur tout. C'est compliqué aujourd'hui, chez des patients très avancés, de conduire des phases 3, parce qu'il faudrait se mettre d'accord sur un bras de contrôle au niveau international. Le risque, c'est qu'on parte sur un bras de contrôle qui soit consensuel chez tout le monde, donc inéthique et inacceptable.

Il est vrai que le melflufen a été développé avant l'arrivée des BCMA. Aujourd'hui, on ne peut pas montrer des données post-BCMA, mais il y a peu de molécules qui sont capables de le faire, parce que les BCMA sont extrêmement récents et que le développement s'est fait très vite.

Cela n'enlève pas le fait qu'il aurait été beaucoup plus simple d'avoir une étude comparée avec un bras contrôle correct, une phase 3 randomisée, mais il faut peut-être reconnaître que dans le myélome multiple, c'est devenu compliqué aujourd'hui.

Je suis d'accord avec vous, Monsieur Facon. La population où il y a un besoin n'est pas une petite population, en fait, parce qu'aujourd'hui, on ne donne quasiment plus d'alkylants chez les non greffés. On va peut-être greffer de moins en moins le myélome grâce aux CAR-T, grâce à tous ces nouveaux développements fabuleux dans le myélome. Du coup, cette population qui est non réfractaire aux alkylants, au melphalan, qui va être post-BCMA, va en fait grandir dans le temps, à l'avenir, parce qu'on va donner du BCMA à tout le monde, très précocement dans la maladie.

On va se retrouver avec toujours cette problématique de ce que la ligne du BCMA va être extrêmement bonne, de même que la ligne sous trois ou quatre drogues mais si les patients rechutent au-delà de ces lignes-là, et comme la maladie n'est pas guérissable pour le moment, le nombre de patients augmente. Il n'augmente pas forcément énormément, mais il augmente, il existe une vraie population, et pour ces patients-là, on a vraiment un manque de traitement.

Comme ces patients-là ont été très peu traités par des alkylants, melphalan ou melphalan-like, il y a un vrai intérêt à trouver un alkylant qui soit relativement peu toxique. On peut discuter la toxicité, le profil de tolérance, mais qui est un vrai profil d'efficacité chez ces patients et c'est vrai qu'il me semble que le melflufen est une option thérapeutique intéressante.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- C'était juste un commentaire. Je voulais rappeler que vous nous avez dit vous-même qu'aucun des traitements possibles n'avait été évalué correctement. C'est la remarque que j'ai envie de faire. Dans la population qui est celle de votre demande, est-ce que vous considérez que l'évaluation a été faite correctement ?

M. le Pr LELEU.- Votre point est très juste. Vous connaissez la méthodologie bien mieux que moi, et vous m'avez formé aux statistiques il y a bien des années. Ce n'est pas avec vous que je vais discuter la problématique des données historiques, des données de vie réelle comparées à des phases 2, comparées à une phase 3 randomisée, bien homogène. On est complètement d'accord.

La difficulté que nous rencontrons, en tant que cliniciens, aujourd'hui, face à cette problématique méthodologique, c'est d'arriver à trouver un traitement qui soit un contrôle acceptable, c'est-à-dire un contrôle qui n'est pas inéthique, qui peut être donné dans plusieurs pays, qui ait vraiment une vraie chance d'être efficace dans le myélome pour que la drogue à l'étude expérimentale puisse être comparée correctement. C'est vrai qu'aujourd'hui, dans le myélome multiple, c'est extrêmement compliqué de trouver cette molécule miracle qui sert de bras de contrôle.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Il y a des essais contre meilleures options disponibles, par exemple. Vous voyez ? On en a vu. Ce n'est pas forcément une seule molécule.

M. le Pr LELEU.- Oui. Dans le myélome multiple, aujourd'hui, je pense que vous n'en verrez pas beaucoup. Je ne veux pas revenir sur les développements des immunothérapies BCMA qui sont venues avec des phases 2 monobras, en partie parce que c'était le choix des compagnies et il est critiquable.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Quand bien même vous auriez donné au dossier un essai de phase 2 monobras sur la population qui est celle que vous revendiquez, on ne serait pas en train d'en discuter de la même façon non plus. Là, vous avez choisi des sous-groupes de sous-groupes de sous-groupes. C'est un peu ce qu'on est en train de vous répéter. Je pense que c'est la limite principale de la critique des données. Dans une démarche hypothéticodéductive, c'est une sélection a posteriori que vous êtes en train de nous fournir. C'est ce que vient de dire Monsieur Facon.

M. le Pr LELEU.- On est tout à fait d'accord. À un moment, il a été demandé à la compagnie je parle un peu loin de ma zone de compétences — de trouver la population qui bénéficierait le plus de cette molécule, puisqu'HORIZON était une étude monobras et donc méthodologiquement avait ses limites. C'est vrai qu'on pense peut-être avoir identifié la population qui bénéficierait le mieux de cette molécule.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Il manque juste l'essai sur cette population, en fait.

M. le Pr LELEU.- Exactement, nous sommes d'accord. A posteriori, dans les études qui ont été réalisées par la compagnie pharmaceutique il y a déjà quelque temps, cette population existe, mais elle est forcément un peu limitée. C'est vrai qu'aujourd'hui, dans cette population, si on voulait faire une étude, cela resterait quand même compliqué de faire une étude post-BCMA. On se comparerait au sélinexor ou à des traitements comme dexaméthasone seul ou melphalan ou ENDOXAN. Ce ne serait pas forcément le traitement qui serait facile à proposer aux patients, mais cela pourrait être vu comme une excuse et pas comme une explication.

M. le Pr LENGLINE, Vice-Président.- Merci. Si n'y a pas d'autres questions, je vais vous demander de vous déconnecter. Je vous souhaite une bonne soirée.

(M. Xavier Leleu, M. Stefan Norin, Mme Ulrike Sager et Mme Jessica Schepis Martinez quittent la séance.)

M. le Pr LENGLINE, Vice-Président.- Je crois que nous n'avons pas eu tellement un éclairage différent de l'analyse qu'on avait pu faire des données initialement.

M. le Pr FACON, membre de la CT.- Vous vous souvenez du vote initial. D'ailleurs, sur 22 votants, j'étais le seul à avoir voté une SMR faible. L'ASMR était de niveau V, et vous aviez tous voté « insuffisant ». En fait, quand j'ai donné SMR faible, je reconnaissais quelque part la population de sa dernière diapositive qui dit que finalement, quand on soigne ses patients et qu'on est derrière BCMA, on peut trouver éventuellement un usage mais le fait est que la mécanique de ces dossiers fait qu'on n'est pas capable d'évaluer ce médicament.

D'ailleurs, c'est intéressant parce que la compagnie est toujours un peu dans le déni du fait que ce soit du melphalan, alors que cela s'appelle du melphalan quand même. En gros, quand on est résistant au melphalan, il n'y a pas d'évidence que le melflufen soit efficace et quand on n'est pas résistant au melphalan, on ne sait pas si le melphalan ne ferait pas l'affaire d'une certaine façon, puisque le point soulevé par Xavier, c'est qu'en bout de course, on peut avoir besoin d'un alkylant et qui sait, finalement, un vieux alkylant pourrait faire l'affaire. Oui ou non, mais en tout cas, on ne le sait pas. Je vais revoter un SMR faible au regard de cela, mais j'ai compris le vote précédent d'une certaine façon.

M. le Pr LENGLINE, Vice-Président.- Oui. Le principe, c'est qu'il y a toujours une place que j'appelle compassionnelle pour des patients qui ont épuisé tout le reste, mais dès lors qu'on n'a pas de données, y compris des données qui seraient générées plus tôt dans les lignes, c'est quand même difficile de donner une place systématique dans la stratégie après tous les traitements simplement parce qu'on n'a pas de données.

M. le Pr FACON, membre de la CT.- Je suis d'accord avec cela. Le point, c'est que tout médicament ou presque tout médicament va rendre service à quelques patients. Celui-là peut rendre service à quelques patients, mais ce n'est pas parce que cela peut rendre service à quelques patients que, forcément, la solidarité nationale doit le prendre en charge. C'est quelque part la mission de la commission.

Mme le Dr SIMONIN, membre de la CT.- J'ai une question réglementaire. Si on met un SMR insuffisant, est-ce que ce médicament était accessible en compassionnel ou pas du tout et est-ce qu'il ne sera plus accessible en compassionnel ? C'est la question que je pose. S'il y a une place, comme cela vient d'être dit pour quelques patients, il faut peut-être essayer de lui garder la place compassionnelle au niveau de l'ANSM.

Un chef de projet, pour la HAS.- À l'époque, il était en accès compassionnel et il ne l'est plus maintenant depuis quelque temps, aussi avec l'AMM qui a été mise en place. Actuellement, il n'est pas disponible dans le cadre d'un accès dérogatoire de type accès compassionnel. Il l'a été.

M. le Dr BLONDON, membre de la CT.- Le melphalan, lui, est lui disponible de toute façon.

M. le Pr LENGLINE, Vice-Président.- Oui, tout a fait, et l'ENDOXAN également.

Je vous propose de voter entre le maintien ou le non-maintien de l'avis initial qui, je vous le rappelle, était un SMR insuffisant.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Mme LUZIO, pour la HAS.- Vous étiez 16 votants. Il y a 15 voix pour le maintien et 1 voix contre.

M. le Pr LENGLINE, Vice-Président.- C'est donc un maintien du SMR insuffisant.