



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 22 avril 2020

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. DARZALEX

M. LE PRÉSIDENT.- Marion Malphettes a donné un rapport écrit.

M^{me} GATTULLI pour la HAS.- Il n'y a pas de déport.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Vous avez trois dossiers : deux inscriptions et une réévaluation. Nous avons préparé une slide envoyée ce matin par [REDACTED], pour remettre la stratégie et expliquer où nous en sommes. [REDACTED] va partager son écran.

[REDACTED], **pour la HAS.-** Je pense que je l'ai fait.

Nous reprenons les évaluations pour cadrer avant d'entrer dans le vif du sujet, dès que vous pourrez voir la slide. Dans les évaluations précédentes de DARZALEX dans le myélome, vous l'avez déjà évalué en 2017 en troisième ligne du myélome en monothérapie.

Pour ceux avec la diapositive sous les yeux, nous avons mis DARZALEX en orange en bas.

En 2018, vous avez réévalué DARZALEX en deuxième ligne, en remontant dans la diapositive, à la fois en association au VELCADE et à la dexaméthasone et au REVLIMID et à la dexaméthasone.

Enfin (en haut à droite), vous avez réévalué l'année dernière DARZALEX en première ligne, chez les patients non éligibles à une autogreffe en association au protocole bortézomib, melphalan, prednisone.

Les associations d'aujourd'hui sont toutes en première ligne du myélome. Il y a une extension d'indication chez les patients éligibles à l'autogreffe. C'est le protocole D-VTd (DARZALEX en association au bortézomib, thalidomide et dexaméthasone). Vous allez également évaluer une extension d'indication (en haut à droite) chez les patients non éligibles à la greffe : DARZALEX, REVLIMID et dexaméthasone (protocole DRd). Enfin, vous allez réévaluer DARZALEX en association à bortézomib, melphalan, prednisone (protocole MPV) chez les patients non éligibles à la greffe.

C'était pour resituer les évaluations DARZALEX.

a. DARZALEX – Extension d'indication

[REDACTED], **pour la HAS.-** Nous commençons chez les patients non éligibles à la greffe, extension d'indication.

C'est une demande d'inscription aux collectivités en association avec lénalidomide et dexaméthasone dans le traitement des patients adultes atteints d'un myélome multiple, nouvellement diagnostiqué et non éligible à une autogreffe. Dans cette indication, DARZALEX

est administré en perfusion selon un schéma d'administration par cycle de quatre semaines, jusqu'à progression de la maladie ou toxicité inacceptable. Il en est de même pour la durée de traitement de lénalidomide et dexaméthasone.

Le laboratoire revendique un SMR important, une ASMR IV par rapport à l'association REVLIMID-dexaméthasone et un ISP.

Concernant les données à l'appui de la demande, elles reposent sur une étude clinique de phase III, MAIA, étude randomisée comparative en ouvert. L'objectif principal de l'étude était de démontrer la supériorité de DARZALEX en association au lénalidomide et à la dexaméthasone (protocole DRd) par rapport au protocole Rd chez les patients ayant un myélome multiple nouvellement diagnostiqué et non éligibles à une chimiothérapie associée à une autogreffe.

L'étude a été réalisée chez 737 patients, randomisés pour recevoir le protocole DRd ou le protocole Rd jusqu'à progression de la maladie. L'âge médian des patients était de 73 ans. Tous avaient un myélome multiple non préalablement traité, diagnostiqué depuis un mois en médiane. À la date du gel de base, les arrêts de traitement étaient moins nombreux dans le groupe avec DARZALEX : 67 % de patients toujours sous traitement versus 43 % dans le groupe Rd. Les raisons les plus fréquentes des arrêts de traitement étaient la progression de la maladie (15 % dans le groupe DARZALEX contre 25 % dans le groupe contrôle) et les événements indésirables (7 % dans le groupe daratumumab versus 16 %).

Le protocole prévoyait deux analyses intermédiaires et une analyse finale pour le critère de jugement principal. Les résultats présentés sont issus de la deuxième analyse intermédiaire après un suivi médian de 28 mois.

Le critère de jugement principal de l'étude était la survie sans progression évaluée par un comité indépendant. La médiane de survie sans progression dans le groupe Rd était de 32 mois et non atteinte dans le groupe DRd. La comparaison entre les deux groupes a montré une diminution du risque de progression ou de décès de 44 % en faveur du groupe daratumumab avec un hazard ratio entre 0,43 et 0,73. La deuxième analyse intermédiaire étant significative, elle a été considérée comme l'analyse principale de la survie sans progression. Ces résultats ont été confirmés lors d'une analyse exploratoire réalisée à la demande de l'EMA avec un suivi additionnel de neuf mois.

En cas de différence significative sur le critère principal, les critères de jugement secondaires étaient évalués par un comité indépendant, selon l'ordre hiérarchique suivant : la réponse complète incluant les réponses complètes stringentes. Il y a eu 48 % de réponse complète dans le groupe daratumumab versus le groupe contrôle, 25 %.

L'autre critère secondaire était la très bonne réponse partielle, 79 %, versus 53 %. La maladie résiduelle minimale indétectable était de 24 % versus 16 %. Le taux de réponse globale était de 93 % versus 81 %. Et enfin, il y avait la survie globale.

Les résultats sur les quatre premiers critères de jugement secondaires hiérarchisés (tous sauf la survie globale) ont montré une différence statistiquement significative en faveur du groupe DRd par rapport au groupe Rd.

Concernant la survie globale, à la date de l'analyse principale sur la survie sans progression, les données de survie globale n'étaient pas matures. La médiane n'était atteinte dans aucun groupe. Il y avait 17 % des patients décédés dans le groupe daratumumab versus 21 % dans le groupe Rd. Les données de survie globale n'étaient pas matures lors de l'analyse exploratoire à la demande de l'EMA avec un suivi médian de 36 mois.

Concernant la qualité de vie, elle a été évaluée dans l'étude à l'aide de deux questionnaires, un spécifique du cancer et un général. Les résultats suggèrent que les douleurs sont moins importantes dans le groupe avec daratumumab, mais ne sont pas robustes sachant qu'il s'agit d'une analyse exploratoire en absence de méthode de contrôle du risque alpha et compte tenu de la réalisation de l'étude en ouvert.

Concernant la tolérance, il y a eu plus d'événements indésirables de grade III-IV dans le groupe daratumumab (90 % versus 83 %), avec notamment davantage de neutropénies sévères (50 % versus 35 %) et de pneumonies graves (13 % versus 7 %).

J'y reviendrai dans le rapport de l'expert.

Il n'y a pas eu de contribution d'association de patients.

M. Lengliné est rapporteur. Nous avons sollicité M^{me} Malphettes, hématologue à l'hôpital Saint-Louis. Nous avons tous reçu son rapport. Enchaîne ?

M. LE PRÉSIDENT.- Oui.

██████████, pour la HAS.- Elle est d'accord avec le comparateur de l'étude, REVLIMID-dexaméthasone qui est l'un des deux traitements de référence utilisés en première intention dans cette indication. Le choix doit se faire en fonction du profil de tolérance des patients et peut se faire aussi en fonction de la durée du traitement, puisque d'un côté, il y a REVLIMID-dexaméthasone administré jusqu'à progression, et de l'autre, VELCADE-melphalan-prednisone administré pour une durée fixe.

La population de l'étude est représentative de la population concernée par cette indication :

Elle remet en question la pertinence de la survie sans progression comme critère de jugement principal. Selon elle, la question clinique la plus pertinente est de savoir s'il vaut mieux utiliser daratumumab en première ligne ou de l'attendre et garder pour la rechute. Dans ce contexte, l'objectif devrait être la survie globale et non la survie sans progression afin de tenir compte des effets des traitements ultérieurs, y compris des régimes à base de daratumumab dans le groupe témoin.

La MRD négative, critère secondaire, aurait également pu être proposée comme un critère principal, car d'un point de vue clinique, le critère apparaît comme un marqueur précoce de la survie globale. Elle trouve que le résultat de la survie sans progression est pertinent. Elle souligne que la médiane de survie sans progression du protocole Rev-Dex dans le bras contrôle, de 32 mois, dans cette étude, est supérieure à celle observée dans l'étude FIRST, de 26 mois, alors que les caractéristiques des patients à l'inclusion sont proches. Selon elle, cette différence serait liée à l'optimisation de l'utilisation du protocole Rev-Dex au cours du temps, notamment une meilleure gestion des toxicités, qui permet aujourd'hui de réduire les interruptions de traitement.

Malgré le fait que la qualité de vie soit un critère exploratoire, elle souligne que les douleurs ressenties par les patients peuvent être importantes dans le myélome et semblent moins importantes dans le groupe traité par DARZALEX.

Concernant la tolérance, elle souligne les infections plus fréquentes sous daratumumab notamment les pneumonies. C'est le vrai problème, selon elle : les patients sous daratumumab font des hypogammaglobulinémies fréquentes et profondes. Ce point n'est pas mis en évidence dans les études, car les immunoglobulines ne sont pas mesurées et c'est peu traduit sur le plan clinique par manque de recul. Elle dit que les hypogammaglobulinémies durables peuvent être observées sous traitement prolongé par daratumumab, ceci participant vraisemblablement au surrisque de pneumonies. Il n'y a pas eu d'étude des gammaglobulines dans cette étude. Le déficit immunitaire après daratumumab peut être tel qu'il justifie l'instauration d'une supplémentation en immunoglobulines au long cours pour protéger les patients de la survenue de pneumonies.

Sur ce point, elle ajoute qu'il aurait été intéressant d'étudier l'intérêt de l'ajout du daratumumab à REVLIMID-dexaméthasone pour une période plus courte, par exemple une phase d'induction de 6 mois, ce qui aurait permis de limiter la profondeur du déficit immunitaire.

Dans sa conclusion, elle est d'accord avec l'ASMR IV demandée par le laboratoire par rapport au protocole REVLIMID-dexaméthasone dans l'attente des résultats de la survie globale.

M. le D^r LENGLINE. Merci. Beaucoup a été dit. Nous avons évalué quasiment dans le même contexte, il y a un an, daratumumab avec l'autre association utilisée dans ce contexte. En quelques mots, je rappelle la prise en charge en première ligne du myélome.

La première question que les cliniciens se posent est l'éligibilité ou la possibilité de faire d'une chimiothérapie intensive suivie d'une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques, qui a toujours montré un bénéfice à être réalisée, même dans les études récentes qui voulaient de l'éliminer. L'éligibilité a varié au cours du temps, 60, 65 ans et maintenant 70 ans, s'il n'y a pas de comorbidité et que l'état général est satisfaisant.

Si le patient est considéré comme inéligible à une autogreffe, jusqu'aux années 2000, nous faisons le protocole melphalan-prednisone. Dans les années 2000, il y a eu des études randomisées, principalement académiques, contre placebo bien faites et des méta-analyses

montrant que si nous ajoutons un IMiD, notamment le thalidomide, nous avons un gain en survie globale.

Puis il y a une divergence entre les cliniciens. Ce schéma melphalan, prednisone et thalidomide a été comparé dans l'étude FIRST en 2014 à deux bras expérimentaux, le bras REVLIMID-dexaméthasone administré pour une durée limitée et un autre bras REVLIMID-dexaméthasone administré jusqu'à progression (c'est le bras comparateur de l'étude d'aujourd'hui). Cette étude montrait un gain en survie globale de quasiment 10 mois. On passait 49 à 59 mois de survie globale dans l'analyse finale, d'où un ASMR III au REVLIMID dans ce contexte.

Une étude concurrente avait été menée en parallèle, une autre étude de phase II randomisée, comparant melphalan, prednisone sans thalidomide, avec melphalan, prednisone et administration de VELCADE. C'est l'étude VISTA qui avait montré également un gain en survie globale à peu près de la même ampleur, 43 mois versus 56 mois. Avec ce fait, melphalan, prednisone + VELCADE est devenu un autre standard de traitement.

Avant DARZALEX, pour les patients inéligibles, les cliniciens avaient deux standards possibles, utilisés de façon différente en fonction des pays, du type de patients et du type de myélome : VELCADE, melphalan et prednisone ou REVLIMID-dexaméthasone. On a vu l'adjonction de DARZALEX au VMP, et là, on voit l'adjonction de DARZALEX au REVLIMID-dexaméthasone.

L'étude est bien faite. La population d'inclusion est une population standard de myélomes non éligibles à une autogreffe. Nous pouvons discuter, comme sur le dossier il y a un an, sur les critères d'inéligibilité à l'autogreffe et sur le fait que certains patients peut-être avec un point de vue plus actuel auraient pu être éligibles à une autogreffe. Sinon, le bras comparateur est un standard de traitement. C'est peut-être même le plus utilisé en France aujourd'hui. Par-dessus ce traitement, nous ajoutons du daratumumab.

Il y a 360 patients dans les deux groupes. Les résultats ont été donnés. L'analyse est intermédiaire. Bien évidemment, nous aimerions des résultats de survie globale, non disponibles encore, parce que le délai de suivi médian est de 16 mois.

En revanche, comme dans l'autre étude, nous voyons que des réponses sont plus profondes. La pertinence clinique de la rémission complète dans le myélome est beaucoup plus discutable que dans la LAM. Être en rémission complète n'est pas un besoin de santé, mais on observe une diminution de la maladie.

Nous pourrions dire qu'aujourd'hui, il y a des arguments pour dire que la maladie résiduelle (et non pas la réponse complète stringente) a été associée, dans des études rétrospectives, à des gains de survie globale. À la limite, si nous avons un surrogate à prendre, ce serait la maladie résiduelle, critère secondaire de l'étude, qui est nettement meilleur dans le groupe daratumumab, 24 % versus 7 %.

La survie sans progression : nous pouvons discuter de la pertinence, comme l'a fait le docteur Malphettes dans son rapport, mais je pense quand même que c'est plus pertinent que la

réponse. Décaler une rechute, sachant que dans les deux bras, il y a un traitement continu, ce n'est pas forcément non pertinent. Après, en effet, nous aimerions bien avoir des données de survie globale.

La quantité d'effet est quand même importante. Le hazard ratio est à 0,5. En tout cas, c'est du même ordre d'idée que dans l'étude ALCYONE, cousine.

Cela me va d'aligner, en gros, l'analyse que nous avons faite de l'étude ALCYONE, l'autre standard de traitement avec adjonction de daratumumab, à cette étude et de proposer une ASMR IV, comme revendiqué par le laboratoire. C'est assez raisonnable.

En termes d'effets secondaires, je ne discute que dans les grandes lignes, puisqu'il n'y a rien de nouveau par rapport à ce que nous avons dit il y a un an concernant l'adjonction de daratumumab à d'autres traitements.

Un point pourrait peser pour cette étude dans la stratégie. Le bras standard n'est pas à durée limitée. Nous disions la dernière fois que nous comparions un bras à durée limitée avec un traitement expérimental jusqu'à progression. Les deux traitements proposés sont jusqu'à progression. Il a été montré que REVLIMID-dexaméthasone à durée limitée faisait moins bien que REVLIMID-dexaméthasone jusqu'à progression. Cela ne répond pas à la durée optimale d'utilisation ou de nécessité d'avoir du daratumumab pour avoir un gain. C'est un médicament qui entraîne une toxicité en termes d'immunodépression et de risque infectieux. Il est possible que les patients qui reçoivent avec durée illimitée jusqu'à progression du daratumumab aient plus d'effets secondaires que de bénéfice à continuer longtemps le traitement. L'étude ne permet pas de répondre à la question de savoir s'il aurait mieux valu donner du daratumumab pendant un temps plus limité que jusqu'à progression.

Je propose un SMR important, une ASMR IV. Pour le coup, je ne vois pas d'ISP. Il n'y a pas de gain dans le parcours du patient, pas de bénéfice, selon la doctrine, à réclamer un intérêt de santé publique.

M. LE PRÉSIDENT.- Quand tu parles de la surveillance au long cours, et Françoise pose la question aussi, tu penses à l'hypogammaglobulinémie dont parle Marion Malphettes ou à autre chose ? Il faudra peut-être le surveiller.

M. le D^r LENOGLINÉ.- Les patients au long cours ont souvent une hypogammaglobulinémie liée à leur maladie. De base, ils ont un déficit de l'immunité tumorale, mais il est probable que nous la aggravons avec ce traitement. Ce n'est pas « l'hypogamma » qu'il faut surveiller. Il n'est pas sûr d'avoir une bonne technique d'immunosurveillance. Le moins non pertinent serait de surveiller des quantités de sous-classes d'immunoglobuline. Des électrophorèses, ils en ont tous les mois.

M. LE PRÉSIDENT.- Cela vaut la peine de surveiller les sous-classes ou c'est fait systématiquement ?

M. le D^r LENGLINÉ.- Je pense que c'est surveillé de façon assez systématique. La surveillance n'empêche pas le risque.

M. LE PRÉSIDENT.- Tu penses à quoi en disant « surveillance au long cours » ? C'est un traitement qui peut être très prolongé.

M. le D^r LENGLINÉ.- Il n'y a pas de durée limitée. Il est probable que le déficit immunitaire s'aggrave avec le nombre d'injections. Nous sommes plus longtemps exposés à un sur-risque infectieux. Nous ne savons pas si le bénéfice est aussi... Je serai réticent à interrompre précocement. Nous avons déjà montré qu'un traitement interrompu précocement peut être délétère par rapport au même traitement fait au long cours. Sur REVLIMID-dexaméthasone durée limitée versus REVLIMID-dexaméthasone jusqu'à progression, il y a un bénéfice pour le faire jusqu'à progression. Je n'arrêterai pas forcément le daratumumab sauf à avoir des inquiétudes très importantes sur le risque infectieux.

M. LE PRÉSIDENT.- Françoise va compléter la question.

M^{me} le D^r DEGOS.- Marion n'aime pas tellement les traitements d'entretien. Je l'ai bien repéré. Mais y a-t-il dans les tuyaux un protocole qui étudierait avec une durée de traitement limitée de daratumumab versus un traitement d'entretien jusqu'à progression ?

M. le D^r LENGLINÉ.- C'est vraiment la question. Je ne crois pas que cette étude soit prévue.

M^{me} le D^r DEGOS.- Il faudrait peut-être que vous y pensiez, Messieurs les cliniciens, non ?

M. le D^r LENGLINÉ.- Oui, cela peut être tout à fait le genre d'étude à promotion académique.

M. LE PRÉSIDENT.- C'est une bonne idée.

M. le P^r NIAUDET.- Simplement pour demander : quid des supplémentations en IVIG ?

M. le D^r LENGLINÉ.- Un patient qui est hypogammaglobulinémique, qui s'infecte et qui n'a pas d'immunoglobuline monoclonale à des taux importants, puisqu'il faut se méfier de la viscosité, ce sont des traitements habituellement réalisés.

M. le P^r GUILLOT.- Ce protocole va modifier la physionomie des deuxième lignes. On se coupe du daratumumab en deuxième ligne avec ce protocole. Cela gêne de ne pas avoir de survie globale. Est-ce qu'il faut l'introduire tôt ou tard ? Nous ne savons pas répondre à la question.

M. le D^r LENGLINÉ.- C'est la principale difficulté de tous les dossiers que nous avons vus récemment sur le myélome. Nous n'avons aucune idée de l'importance de la séquence par rapport à l'importance de la molécule. Globalement, l'impression, c'est que de plus en plus, en tout cas, il y a plus de bénéfice à donner la plupart des traitements tôt, plutôt que d'attendre l'évolution clonale, etc. Mais nous n'avons pas de réponse. Plus nous faisons un traitement en première ligne, moins nous l'utilisons après.

M. LE PRÉSIDENT.- Nous aurons les résultats de survie globale en 2024, non ?

M. le D^r LENGLINÉ.- L'analyse finale n'est pas prévue tout de suite.

[REDACTED], pour la HAS.- Oui, elle est prévue en 2024.

M. le D^r PÉRON.- En absence de bénéfice en survie globale démontré, quid de la pertinence de ce qui est montré en qualité de vie ? J'ai cru comprendre que c'était un point fixe mesuré sur la qualité de vie, au troisième cycle. Est-ce pertinent ? Est-ce que l'ampleur d'effet démontrée est considérée comme pertinente ?

M. le D^r LENGLINÉ.- Il me semble que la qualité de vie était un critère de jugement même pas dans les critères secondaires. C'était vraiment exploratoire. La comparaison entre les groupes n'est pas très simple.

M. le D^r PÉRON.- D'accord.

M. le D^r LENGLINÉ.- En plus, dans les études réalisées en ouvert, en général, nous tenons assez peu compte de cette subjectivité d'évaluation de la qualité de vie.

M. LE PRÉSIDENT.- Nous allons bientôt passer au vote. Dans la surveillance au long cours de ce traitement de durée indéterminée, est-ce que, dans la stratégie thérapeutique, tu souhaites qu'on parle de hypogammaglobulinémie, de la surveillance d'un indice particulier ou cela entre dans le cadre du traitement habituel ?

M. le D^r LENGLINÉ.- Je mettrai une phrase. Je pense que le risque infectieux n'est pas que porté par l'hypogammaglobulinémie. Je mettrai un message de vigilance vis-à-vis de l'immunodépression pouvant être induite par le traitement au long cours, pour réévaluer régulièrement la pertinence, notamment chez les patients qui sont en très bonne réponse. Je mettrai un message générique plutôt que recommander de surveiller des points particuliers dont nous ne sommes pas sûrs qu'ils sont corrélés au risque infectieux. Nous ne savons pas.

M. LE PRÉSIDENT.- Nous parlons de la surveillance de l'immunodépression au sens large du terme.

M^{me} le D^r DEGOS.- Il a raison, puisque cela comprend le tout.

M. LE PRÉSIDENT.- Oui.

M^{me} TRANCHE, pour la HAS.- Nous pourrions proposer une réponse dans la stratégie que tu pourras valider.

M. LE PRÉSIDENT.- Nous pouvons passer au vote sur le SMR suffisant ou insuffisant.

(Il est procédé au vote par appel nominal.)

Résultat du vote :

SMR suffisant : 21 voix

Merci. Nous passons au vote suivant, en commençant par l'ISP. Il n'y a pas de réelle modification de prise en charge et c'est de la voie intraveineuse. Étienne disait qu'il n'y avait probablement pas d'ISP, ce que je pense, mais chacun est libre.

Nous votons ISP, grade du SMR et ASMR.

(Il est procédé au vote par appel nominal.)

Résultat du vote :

Absence d'ISP : unanimité (21 voix).

SMR important : 21 voix — unanimité.

ASMR IV : 21 voix — unanimité.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Il est important de préciser que c'est une ASMR IV par rapport au comparateur de l'étude, donc Rev-Dex.

M. LE PRÉSIDENT.- Exactement. D'accord. Tout le monde est d'accord. Merci.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Cela vaut la peine d'ajouter dans vos recommandations le fait de souhaiter être destinataire des résultats de survie globale. Cela permettra, le cas échéant, de procéder à la réévaluation du médicament.

M. LE PRÉSIDENT.- Merci de le rappeler. Tout à fait. Par ailleurs, est-ce que nous parlons de surveillance de ce traitement au long cours ou est-ce évident ?

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- J'ai compris que vous aviez demandé à le mentionner dans la stratégie thérapeutique avec une phrase validée par Étienne.

M. le D^r LENGLINÉ.- Oui.

[REDACTED], pour la HAS.- Voulez-vous l'adopter sur table ?

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Nous pourrions le proposer, oui.

b. DARZALEX – Réévaluation SMR et ASMR

[REDACTED], pour la HAS.- Vous avez toujours la stratégie. Nous sommes toujours en haut à droite de la diapositive, c'est dans le myélome multiple en première ligne, chez les patients non éligibles à la greffe. C'est le protocole en association au bortézomib, melphalan et prednisone.

Vous l'avez déjà évalué l'année dernière et vous lui avez octroyé un SMR important et une ASMR IV versus le protocole VMP (bortézomib-melphalan-prednisone) compte tenu de la supériorité démontrée en termes de survie sans progression et dans l'attente des résultats de la survie globale des patients.

Dans cette indication, DARZALEX est administré en intraveineux selon un schéma d'administration de six semaines jusqu'à progression. Le protocole VMP est administré pour une durée fixe.

Les revendications du laboratoire pour ce dossier sont un SMR important et une ASMR III versus bortézomib-melphalan-prednisone.

La demande de réévaluation repose sur l'actualisation des résultats de l'étude clinique de phase III, l'étude ALCYONE déjà évaluée. Pour rappel, l'étude est une étude comparative en ouvert. Elle avait pour objectif d'évaluer l'ajout de daratumumab au protocole VMP pendant neuf cycles de traitement, suivi d'un traitement d'entretien par daratumumab en monothérapie jusqu'à progression versus le protocole VMP administré seul pendant neuf cycles chez les patients nouvellement diagnostiqués et non éligibles à une autogreffe.

Cette étude a inclus 706 patients, d'âge médian de 71 ans. Les résultats précédemment évalués étaient issus de la seconde analyse intermédiaire prévue au protocole, avec un suivi médian de 16,5 mois.

Cette analyse était considérée comme l'analyse principale de la survie sans progression, critère principal de l'étude, en raison de la supériorité démontrée de l'ajout de daratumumab au protocole VMP par rapport au protocole VMP seul en termes de survie sans progression. La médiane était de 18 mois dans le groupe VMP et non atteinte dans le groupe daratumumab-VMP. Le hazard ratio de 0,50, compris entre 0,38 et 0,65. À ce moment-là, les résultats de survie globale, critère de jugement secondaire de l'étude hiérarchisé, n'étaient pas matures.

Les résultats à la base de la réévaluation de DARZALEX sont issus de la troisième analyse intermédiaire de l'étude, réalisée avec un suivi médian de 40 mois. À cette date, tous les patients du groupe VMP avaient terminé ou interrompu le traitement. 42 % des patients du groupe daratumumab-VMP étaient toujours traités par daratumumab en monothérapie en entretien.

Le nombre de patients décédés dans le groupe daratumumab était de 24 % versus 36 % dans le bras contrôle lors de l'analyse.

La médiane de survie globale n'était atteinte dans aucun groupe. Une réduction de 40 % du nombre de décès a été observée avec un hazard ratio entre 0,46 et 0,80, ce qui est significatif.

Les résultats de l'analyse finale de l'étude sur la survie globale sont attendus pour fin 2021.

Les résultats de l'analyse finale de la survie sans progression sont fournis à titre confirmatif, puisqu'ils viennent confirmer ceux que vous aviez déjà évalués lors de l'analyse principale. Nous avons une médiane de survie de 36 mois dans le groupe daratumumab versus 19 mois dans le groupe VMP, donc un gain absolu de 17 mois en faveur de l'association avec un hazard ratio de 0,42, compris entre 0,34 et 0,51.

La qualité de vie évaluée dans l'étude, mais comme dans le dossier précédent, ne peut pas être prise en compte en raison du caractère exploratoire de l'analyse et de la réalisation de l'étude en ouvert. M. Lengliné en a parlé dans le dossier précédent, mais là, une limite méthodologique avait déjà été signalée lors de la précédente évaluation sur les patients inclus. 10 % des patients avaient moins de 65 ans et 60 % avaient entre 65 et 74 ans. Cela correspond une proportion de patients non négligeables qui auraient pu recevoir une greffe, d'autant si nous regardons les critères d'éligibilité, plutôt basés sur l'état général et les comorbidités que sur l'âge, qui permettent de greffer un patient en bonne santé jusqu'à quasiment 70 ans.

Une autre limite méthodologique concerne le schéma d'étude qui prévoyait un traitement d'entretien par DARZALEX en monothérapie après les neuf premiers cycles associant DARZALEX et VMP dans un contexte où aucun traitement d'entretien n'était prévu dans le groupe VMP. Cela fait que nous ne pouvons pas distinguer l'effet propre de DARZALEX en entretien au regard de ce schéma.

Sur la tolérance, il y a eu plus d'événements indésirables graves avec l'association daratumumab, 48 % versus 33 %, notamment davantage de pneumonies graves, 12 % versus 3 %.

Il n'y a pas eu de contribution patients pour ce dossier ni d'expertise externe. M. Lengliné est rapporteur.

M. le D^r LENGLINÉ. - Merci [REDACTED]. Tout a été dit. Cette étude, nous l'avons vue il y a un an. Nous en avons discuté assez largement. C'est l'étude parallèle à celle que nous venons de voir, un peu en avance. Nous avons maintenant plus de recul que l'étude MAIA. C'est l'adjonction de daratumumab à un autre standard de traitement de patients inéligibles.

Comme limite non résolue par l'année de suivi en plus, nous pouvions discuter de l'indication de patients à une autogreffe. C'était une limite identifiée par l'EMA. L'autre limite était également sur la durée de traitement par DARZALEX, compte tenu que le bras standard est un bras à durée limitée.

En gros, avec ce suivi, ces limites ayant été mentionnées, nous avons la confirmation d'un gain en survie sans progression de 17 mois avec un hazard ratio à 0,42, ce qui n'est pas négligeable. Nous avons de façon intéressante le même pourcentage de maladie résiduelle indétectable que dans l'étude MAIA, le bras daratumumab. C'est quand même important : plus de 20 % de maladie résiduelle indétectable. Dans un myélome, c'est important.

Puis, ils ont maintenant, avec cette troisième analyse intermédiaire, des données de survie globale, avec un bénéfice en survie globale pour le bras expérimental avec DARZALEX, avec quand même (je retrouve les chiffres) un hazard ratio autour de 0,60, significatif.

Ils demandent à réévaluer l'ASMR. Nous avons mis IV, en disant que nous aurions aimé des données de survie globale. Comme nous l'avons dit tout à l'heure, c'est le critère de jugement le plus pertinent dans ce contexte, ils demandent de réévaluer à III. Je suis plutôt favorable à cette demande, compte tenu des données de survie globale.

M. LE PRÉSIDENT.- D'accord. Merci beaucoup Étienne.

Y a-t-il des questions ?

M^{me} le D^r DEGOS.- Étienne, finalement, nous allons nous retrouver avec le dilemme, est-ce que nous faisons Rev-Dex-daratumumab ou daratumumab-VELCADE-melphalan-prednisone ? Y a-t-il des protocoles pour les comparer ?

M. le D^r LENGLINÉ.- C'est le même dilemme qu'aujourd'hui, soit Rev-Dex, soit VELCADE-melphalan-prednisone. Le daratumumab n'induit pas plus de confusion dans cette décision. Je ne crois pas qu'il y ait d'étude comparant ces deux standards de traitement qui ont un peu évolué de façon parallèle depuis déjà un moment. En gros, le choix des cliniciens se porte sur l'un et l'autre, en fonction de plusieurs critères, notamment de critères assez pratiques. Est-ce que le patient va plutôt habiter pas loin et venir longtemps faire du VELCADE ? Est-ce qu'il a de la neuropathie et, dans ce cas, nous aurons du mal avec le VELCADE et nous allons plutôt faire Rev-Dex ? Est-ce que le myélome est à haut risque génétique et là, il y a probablement plus de bénéfice à faire du VELCADE ? Nous ne savons pas très bien comment les décisions sont prises.

Globalement, dans un sondage fait en France, il y avait environ deux tiers, de mémoire, de patients recevant Rev-Dex et un tiers VELCADE-melphalan-prednisone. Je pense que les deux études ne modifient pas beaucoup le pourcentage, mais je ne pense pas que ce soit comparé, pour répondre à la question.

M. le P^r GUILLOT.- Je vais demander aux méthodologistes de se boucher les oreilles.

Les essais ne sont pas face à face, mais dans le VMP seul, la SSP est de 19 mois, donc très inférieure au Rd, de 32 mois. Est-ce différent parce que ce n'est pas les mêmes patients ? C'est bizarre.

Par contre, avec DARZALEX, il y a SSP de 36 mois, avec les données actuelles, soit un tout petit peu supérieur à ce que nous avons avec Rd. C'est de la comparaison indirecte, qui ne veut pas dire grand-chose, mais je suis surpris de la différence dans les deux stratégies thérapeutiques.

Tu as une explication, Étienne ?

M. le D^r LENGLINÉ.- Non, je n'ai pas d'explication. En effet, la PFS du bras standard semble plus mauvaise que quand c'est un autre bras standard dans d'autres études, notamment dans l'étude VISTA qui avait consacré ce traitement comme un standard de traitement. Je ne suis pas à quoi c'est dû.

M. le P^r GUILLOT.- Est-ce que cela remet en cause la revendication d'un ASMR III versus le IV que nous avons donné ?

M. le D^r LENGLINÉ.- Parce qu'on ne comprend pas pourquoi le bras standard donne une impression plus mauvaise ?

M^{me} le D^r DEGOS.- Tu as dit que les méthodologistes devaient se boucher les oreilles.

M. le D^r LENGLINÉ.- L'étude était randomisée. Les deux avaient le même traitement.

M. le P^r GUILLOT.- Je comprends que les études doivent être prises séparément. Mais quand nous avons différentes stratégies, nous aimons que les résultats de ces différentes stratégies à peu près semblables, sinon il faut en abandonner une, parce qu'elle est moins bonne, même si ce n'est pas du face à face.

Là, nous avons des résultats de survie globale, que nous n'avions pas, donc nous sommes contents, mais les résultats de la survie sans progression sont à peine que la bithérapie Rd (sans comparaison face à face). La revendication du III est assez formelle.

M. le D^r LENGLINÉ.- Je me méfie du benchmarking des bras standard de traitement entre études. Nous aurions pu dire que le bras Rd de l'étude MAIA, c'est l'inverse. De façon étonnante, il n'est pas bien discuté par les investigateurs. Il ne fait pas mal mieux que le bras Rd de l'étude FIRST. Les patients ne sont pas tout à fait les mêmes. Comment sont maniés les traitements ?

M. le P^r GUILLOT.- Ton interprétation serait à l'inverse de la mienne : le résultat de SSP dans l'étude MAIA serait étonnamment élevé ?

M. le D^r LENGLINÉ.- Il est meilleur, oui. Les auteurs disent qu'avec le temps, nous avons appris à gérer les modifications de doses, etc. C'est assez discutable.

M^{me} le D^r DEGOS.- Est-ce que, dans un centre hyper compétent, nous avions simultanément les deux protocoles ou un centre faisait l'un ou l'autre ? Y aurait-il un biais d'inclusion dans un traitement plutôt que l'autre pour expliquer le choix des malades d'un protocole ou l'autre en fonction de la gravité de la situation ?

M. le D^r LENGLINÉ.- Je ne peux pas répondre à la question, mais je ne pense pas que les deux essais étaient en ouvert dans les mêmes centres. Les groupes qui font REVLIMID-dexaméthasone... Je ne pense pas. À vérifier.

M. LE PRÉSIDENT.- Pour répondre à Bernard, c'est compliqué et dangereux, ces comparaisons indirectes. Nous sommes tous tentés de le faire, mais nous l'évitons pour des évaluations formelles et sur critères objectifs.

M. le D^r LENGLINÉ.- Nous le faisons en premier.

M. le P^r DUFOUR.- Un élément important, c'est le taux de MRD très élevé avec DARZALEX. L'ait-on déjà observé avec d'autres protocoles ? Sinon quelle est la place des autres protocoles sans DARZALEX ? Le taux de MRD est impressionnant.

M. le D^r LENGLINÉ.- Nous n'avons jamais eu de réponses aussi profondes avant. 24 % de maladie indétectable, dans cette population, sujet âgé sans autogreffe. C'est excellent. J'évite d'en parler, car ça vient d'études rétrospectives, de cohorte. Mais il pourrait y avoir des données indiquant que cela pourrait être un pas mauvais surrogate global.

M. le P^r DUFOUR.- En complément, y a-t-il, dans ce contexte, une place pour des traitements sans DARZALEX ?

M. le D^r LENGLINÉ.- Je pense que c'est un standard de traitement d'avoir du daratumumab en première ligne.

M^{me} le D^r DEGOS.- J'ai posé une question à [REDACTED] sur l'utilisation de la MRD comme critère de jugement intéressant. Elle m'a donné l'état de l'art à l'EMA. Il est intéressant de le dire.

[REDACTED], pour la HAS.- Cette évaluation de la possibilité d'utiliser la MRD comme surrogate est également faite au niveau réglementaire pour les AMM. Cela permettrait, si nous pouvons obtenir plus rapidement ces données sur la MRD, de donner des AMM plus précoces. Maintenant, jusqu'à présent, le guideline qui est en train d'être développé par l'EMA va plus dans le sens de l'utiliser comme un critère intermédiaire et non pas un surrogate et de confirmer les AMM précoces par les données de survie globale. L'obtention des données de survie globale reste la règle, mais nous pouvons avoir des AMM plus précoces sur la base de la MRD. C'est en réflexion à l'EMA et il n'y a aucune étude correctement menée d'un point de vue méthodologique pour valider le fait que la MRD soit un surrogate, pour l'OS ou la PFS. Il y a énormément de publications sur ce sujet. Pour l'instant, nous n'avons pas atteint le niveau méthodologique suffisant pour considérer comme un surrogate.

M. LE PRÉSIDENT.- Nous pouvons espérer que ce soit à l'étude. C'est très intéressant. Cela nous aide beaucoup.

[REDACTED], pour la HAS.- Pour obtenir la « surrogative », il faut les données de survie globale ou de PFS et de MRD. Finalement, nous sommes dans une situation où le seul intérêt potentiel, c'est des AMM plus précoces. Pour l'évaluation, avec la survie globale, comment interpréter la MRD ? Qu'est-ce que cela apportera en plus par rapport à la survie globale ? C'est une autre question.

M. le D^r LENGLINÉ.- Je suis très favorable à garder dans nos critères d'évaluation des critères qui correspondent aux besoins de santé.

M. LE PRÉSIDENT.- Oui. Est-ce que quelqu'un d'autre veut prendre la parole ?

(Réponse négative)

Alors, nous pouvons passer au vote.

(Il est procédé au vote.)

Résultat du vote :

SMR suffisant : 21 voix — unanimité.

Nous passons au vote ISP, SMR et ASMR.

M. le P^r CLANET.- Est-ce qu'il avait un ISP ?

M^{me} BROTONS, pour la HAS.- Non, et il ne revendique pas d'ISP. Nous pouvons voter directement. La demande d'ASMR est une ASMR III.

(Il est procédé au vote par appel nominal.)

Résultat du vote :

SMR important : 21 voix — unanimité

ASMR III : 20 voix

ASMR IV : 1 voix

SMR important et ASMR III

M^{me} BROTONS, pour la HAS.- C'est une ASMR III versus le comparateur, VMP.

M. LE PRÉSIDENT.- Nous aurons la survie globale fin 2021. Est-ce que nous spécifions que nous pouvons revoir le dossier à cette date ?

M^{me} BROTONS, pour la HAS.- Pour chaque dossier, nous pouvons spécifier que vous souhaitez évaluer chaque indication à la lumière des données de survie globale.

M. LE PRÉSIDENT.- Ce serait intéressant de les avoir.

M^{me} BROTONS, pour la HAS.- Nous les aurons à l'analyse finale.

c. DARZALEX – Extension d’indication

M. LE PRÉSIDENT.- C’est toujours [REDACTED].

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Toujours pas de déport.

M. LE PRÉSIDENT.- Les experts sont Marion Malphettes et Étienne.

[REDACTED], **pour la HAS.-** C’est une demande d’inscription de DARZALEX toujours en première ligne de myélome multiple mais chez les patients éligibles à une autogreffe de cellules souches (c’est le rectangle à haut à gauche de la diapositive) en association au bortézomib, thalidomide et dexaméthasone (protocole D-VTd).

Dans cette indication, DARZALEX est administrée pendant quatre cycles d’induction suivis de deux cycles de consolidation, puis en fonction de la randomisation, un traitement d’entretien par DARZALEX en monothérapie jusqu’à progression de la maladie.

Les revendications du laboratoire pour ce dossier sont un AMR important, une ASMR IV et un Intérêt de Santé Publique.

Les données pour ce dossier : le laboratoire a déposé une étude de phase III, CASSIOPEIA, randomisée comparative en ouvert, réalisée chez 1085 patients, qui avaient un myélome multiple nouvellement diagnostiqué et étaient éligibles à une chimiothérapie intensive associée à une autogreffe.

L’étude comportait deux phases dont deux randomisations.

La phase 1 était la phase d’induction, d’autogreffe, de consolidation. L’objectif était de démontrer la supériorité de DARZALEX associé au protocole VTd par rapport au protocole VTd seul en termes de réponse complète stringente post-consolidation.

La phase 2 était la phase entretien avec une deuxième randomisation uniquement chez les patients présentant au moins une réponse partielle post-consolidation. L’objectif était de démontrer la supériorité d’un traitement d’entretien par DARZALEX en monothérapie toutes les huit semaines jusqu’à progression versus une abstention thérapeutique en termes de survie sans progression.

L’AMM de DARZALEX, petite spécification, a été octroyée sur la base des résultats de phase 1 de l’étude, donc uniquement dans le cadre du schéma induction-consolidation. La phase 2 est toujours en cours. DARZALEX en entretien n’a pas d’AMM.

Les résultats présentés sont ceux de l’analyse finale de la phase 1, après un suivi médian de 18,8 mois, après que tous les patients inclus aient eu une évaluation de la réponse post-consolidation ou aient arrêté un traitement de l’étude.

Les patients ont été randomisés pour avoir soit le protocole D-VTd soit le protocole VTd pour quatre cycles d'induction suivis de deux cycles de consolidation post-greffe.

Les patients étaient âgés de moins de 65 ans. L'âge médian était 58 ans. La grande majorité d'entre eux étaient en bon état général avec 90 % avec un ECOG 0 ou 1. Tous avaient un myélome multiple non préalablement traité, diagnostiqué depuis un mois en médiane.

Dans le groupe daratumumab, 94 % des patients ont eu l'intégralité du traitement d'induction contre 93 % dans le groupe contrôle. 85 % ont reçu l'intégralité du traitement de consolidation contre 81 % dans le groupe contrôle.

Le critère de jugement principal dans cette étude était la réponse complète stringente post-consolidation, dans la phase 1. Après un suivi médian de 18,8 mois, une augmentation statistiquement significative du taux de réponse complète stringente post-consolidation a été observée avec 29 % dans le groupe daratumumab contre 20 % dans le groupe contrôle.

Le critère de jugement principal étant significatif, les critères de jugement secondaire ont pu être évalués selon l'ordre hiérarchique suivant : MRD post-consolidation, 64 % de patients avec MRD indétectable dans le groupe daratumumab contre 44 % dans le groupe contrôle ; taux de réponse complète post-consolidation, incluant les réponses complètes stringentes et les réponses complètes, 39 % dans le groupe daratumumab versus 26 % dans le groupe contrôle.

Sur la survie sans progression, critère de jugement hiérarchisé, la réduction du risque de progression ou décès a été de 53 % en faveur du groupe daratumumab. La médiane n'a pas été atteinte dans chacun des deux groupes. C'était une analyse intermédiaire prévue au protocole. Ces résultats sont confirmés dans les analyses exploratoires réalisées à la demande de l'EMA.

Sur la survie globale, aussi un critère de jugement hiérarchisé, les données de survie globale n'étaient pas matures à la date de l'analyse. C'est aussi un résultat exploratoire, car l'analyse n'était pas prévue au protocole lors de l'analyse du critère principal. Pour information, à ce stade, il y a eu 46 décès au total, 14 % dans le groupe daratumumab et 32 % dans le groupe contrôle.

La qualité de vie était évaluée. Comme pour les deux dossiers précédents, elle ne peut être prise en compte, compte tenu du caractère exploratoire de l'analyse et de la réalisation de l'étude en ouvert.

Concernant la tolérance, il y a plus de neutropénies sévères (28 % versus 15 %) et de lymphopénies sévères (17 % versus 10 %) dans le groupe daratumumab. La phase 2 de l'étude est toujours en cours. Nous n'avons pas de données sur l'intérêt de daratumumab en entretien post-greffe.

Il n'y a pas eu de contribution d'association de patients.

M. Lengliné est rapporteur et nous avons l'expertise de Marion Malphettes. Vous avez reçu son rapport. Je vais le résumer dans les grandes lignes.

Elle dit que le comparateur VTd VELCADE-thalidomine-dexaméthasone était le traitement standard au moment de la mise en place de l'étude. Dans ce sens, c'est un comparateur pertinent. C'est le seul à avoir l'AMM dans cette indication. Néanmoins, c'est le protocole VRD (VELCADE-REVLIMID-dexaméthasone) qui est actuellement le traitement de référence et qui est recommandé par l'IFM selon les mêmes modalités d'utilisation avec quatre cycles d'induction, puis deux cycles de consolidation. VRD est efficace et beaucoup moins neurotoxique que VTd.

La population de l'étude CASSIOPEIA est représentative des patients atteints de myélome multiple nouvellement diagnostiqué.

Concernant le schéma de l'étude, elle dit que l'existence de la seconde randomisation a influencé le choix du critère de jugement principal de la partie 1, à savoir la réponse complète stringente, puisque ce critère est un critère qui n'est pas modifié par le traitement d'entretien et donc la suite de l'étude et qui permet de juger de l'efficacité des protocoles d'induction/consolidation séparément du protocole d'entretien.

Chez les patients nouvellement diagnostiqués, l'obtention d'une réponse complète est devenue le facteur prédictif précoce le plus important associé à la survie globale. Nous avons déjà discuté de ce point. En 2015, c'était la réponse complète, mais aujourd'hui, c'est plus la MRD qui fait consensus. C'était un critère de jugement secondaire de l'étude.

Concernant la qualité de vie, même commentaire que dans son autre rapport : elle note que bien que ce soit un critère exploratoire, l'évaluation révèle moins de douleur dans le groupe traité par daratumumab. Sur la tolérance, elle a fait les mêmes commentaires sur les infections et les risques d'hypogammaglobulinémie.

En conclusion, elle dit que l'étude montre que l'ajout de daratumumab à VTd augmente significativement le taux de réponse complète stringente post-consolidation. L'étude de la réponse complète et de la maladie résiduelle « post-conso » sont utilisées comme marqueur précoce de la SG. Le recul est insuffisant pour démontrer un gain de survie globale.

Dans l'attente des résultats sur la survie globale, on peut considérer que daratumumab en association au protocole VTd apporte une ASMR IV par rapport au protocole VTd dans cette indication.

M. LE PRÉSIDENT. - Merci beaucoup. Étienne ?

M. le D^r LENGLINÉ. - Tout a été dit. Ce n'est pas que j'en ai marre du myélome !

Nous sommes chez les patients éligibles pour recevoir une intensification thérapeutique suivie d'une réinjection de cellules souches hématopoïétiques. Ce sont des patients de moins de 65

ans ou 70 ans s'ils sont en bon état général. Nous n'avons pas de patients entre 65 et 70 ans, mais cela ne limite pas la viabilité de l'étude.

La population est globalement représentative de celle de la vie réelle. Le bras standard, en effet, a un peu évolué dans les pratiques. Pour des raisons de toxicité neurologique du thalidomide, le REVLIMID est plus utilisé que le thalidomide, notamment quand il est associé au bortézomib qui donne aussi de la neurotoxicité. L'association bortézomib et thalidomide est assez délétère sur le nerf périphérique. Cela peut être une question de discussion.

Après, je trouve que cette étude est plutôt méthodologiquement bien faite. La question posée pour l'étude ALCYONE, avec l'influence de faire un traitement de consolidation versus un traitement sans limite de durée est posée par l'étude grâce à une deuxième randomisation qui va tester le traitement d'entretien.

Là où nous sommes un peu sur notre faim, c'est que nous n'avons pas les résultats de la partie 2. Je pense qu'une partie des patients randomisés (la moitié) sont des patients qui ont été dans le bras daratumumab en induction et en consolidation. Ils s'attendent à des événements plus tardifs, mais il est dommage de ne pas analyser les résultats ensemble.

En tout cas, nous pouvons dire que c'est pareil que les deux autres études pour les patients inéligibles. Les patients sont en meilleure réponse avec plus de maladie résiduelle négative. Il y a un gain en survie sans progression indiscutable.

Un bémol pour les patients avec myélome de haut risque : il y a une question sur le bénéfice du daratumumab chez les patients avec myélome sur un risque génétique élevé (notamment les del 17p et translocation 4-14). Dans l'analyse de sous-groupe, le bénéfice ne sort pas. C'est tout ce que nous pouvons en dire. Nous sommes limités par la durée de suivi, comme à chaque fois que nous voyons pour la première fois une étude, et par l'absence de résultat de la deuxième randomisation et l'absence de résultat de survie global expliqué par le fait que les patients n'ont pas eu le temps de rechuter dans cette population de sujet avec autogreffe. La rechute n'est pas attendue dans un délai de suivi aussi court.

Sur la toxicité, les mêmes choses ont été mentionnées. Donc, voilà, je suis en phase avec le rapport de Marion Malphettes. Il semble y avoir un bénéfice dans cette population, du moins en survie sans progression. Les limites ont été évoquées. La revendication d'un ASMR IV n'est pas déraisonnable, compte tenu des données que nous avons.

Je voulais dire autre chose, mais je ne me rappelle plus. Cela va peut-être me revenir dans la discussion.

M^{me} le D^r DEGOS.- Dans le rapport de Marion, elle dit qu'il y aurait plus d'altérations de la fonction cognitive. Tu peux commenter. C'est un signe du myélome ?

M. le D^r LENGLINÉ.- Je ne peux pas faire de commentaire. Il faudrait l'interroger.

M. LE PRÉSIDENT.- Plus des neuropathies périphériques.

M. le P^r CLANET.- Je n'ai pas de notion de trouble cognitif dans le myélome.

M^{me} le D^r DEGOS.- À voir.

M^{me} le P^r BRAGUER.- J'ai écrit ma question : est-ce que ce protocole qui contient de la thalidomide a encore une place ? Ou est-ce que maintenant, c'est un peu trop ancien et n'en sera pas utilisé ?

M. le D^r LENGLINÉ.- Non. Je pense que le thalidomide a été progressivement remplacé par REVLIMID dans ce contexte. Il n'est plus tellement utilisé.

M. LE PRÉSIDENT.- D'accord. Intéressant dans le cadre de cette association.

M. le D^r LENGLINÉ.- C'est vraiment pour des questions de toxicité. Il n'y a pas eu de comparaison VELCADE-REVLIMID-dexaméthasone versus VELCADE-thalidomide-dexaméthasone.

M. le P^r GUILLOT.- Cela va dans le même sens. Le problème est que VELCADE-REVLIMID-dexaméthasone n'a pas l'AMM aujourd'hui, mais les hématologues vont faire que ça. Ils ne vont plus utiliser thalidomide avec les problèmes de toxicité. Nous comprenons qu'historiquement, le protocole a été conçu comme ça, mais dans la pratique, cela ne tiendra pas. Je pense que ce n'est pas gênant pour les malades, mais c'est en état de fait un peu bizarre.

M. le D^r KOUZAN.- Dans le même sens de ces questions, pouvons-nous faire un copier-coller du VTd au VRd pour le daratumumab ? a-t-il une étude en cours ? Comment vont faire les hématologues ?

M. le D^r LENGLINÉ.- Ils font principalement VRd. Ils ont substitué. Je pense qu'il y a vraiment peu de thalidomide fait en première ligne aujourd'hui.

M. le D^r KOUZAN.- Cela veut dire que vous allez adjoindre le daratumumab au VRd ipso facto ?

M. le D^r LENGLINÉ.- Probablement. VELCADE et thalidomide, c'est quand même assez dur.

[REDACTED], pour la HAS.- Une étude est prévue pour daratumumab + VRd en première ligne chez les patients éligibles, avec entretien par daratumumab.

M. LE PRÉSIDENT.- D'accord.

[REDACTED], pour la HAS.- En revanche, les résultats ne sont pas pour tout de suite. A priori, c'est 2022.

M. le P^r GUILLOT.- Cela veut dire que nous allons donner une appréciation très formelle pour quelque chose qui ne sera pas utilisé et qui ouvrira la porte à une autre pratique sans doute correcte mais pas évaluée.

M. LE PRÉSIDENT.- Appréciation au vu des résultats de l'essai clinique. Tu as raison.

Sans autre question, nous pouvons passer au vote. Étienne proposait important et IV.

Ils demandent un ISP, Étienne, tu ne t'es pas prononcé. C'est un traitement par perfusion sans amélioration de la prise en charge.

M. le D^r LENGLINÉ.- Il n'y a pas de raison. Sur nos critères, on n'a aucun élément pour donner un ISP.

M. LE PRÉSIDENT.- D'accord. Nous pouvons passer au vote.

(Il est procédé au vote par appel nominal.)

Résultat du vote :

SMR suffisant : 21 voix — unanimité.

M^{me} GATTULI, pour la HAS.- Nous passons au vote de l'ISP, SMR et ASMR.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Je voulais rappeler les revendications du laboratoire. SMR important, ASMR IV et pas d'ISP.

[REDACTED], pour la HAS.- Si !

(Il est procédé au vote par appel nominal.)

Résultat des votes :

Absence d'ISP : 21 voix — unanimité.

SMR important : 21 voix — unanimité.

ASMR IV : 19 voix.

ASMR V : 2 voix.

Absence d'ISP, SMR important et ASMR IV.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Versus VTd.

d. Adoption des trois projets d'avis

M. LE PRÉSIDENT.- Tu as une remarque, Mathilde.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Seriez-vous d'accord pour adopter sur table, aujourd'hui, ces trois projets d'avis, sous réserve de la relecture par Étienne, notamment de ce que vous avez évoqué sur la place dans la stratégie, sur la surveillance de l'immunodépression, les choix de traitement, etc. ?

Si vous êtes d'accord, je vous propose de revoir point par point, dossier par dossier, ce que nous allons mettre dans les avis définitifs et rappeler les conclusions.

M. LE PRÉSIDENT.- Êtes-vous d'accord ? Cela correspond à ce que disait Étienne, ce que nous avons décidé. Quelqu'un voit-il un inconvénient à ce que vient de dire Mathilde ?

M^{me} le D^r DEGOS.- Non, cela paraît très bien.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Je vous propose de faire voter formellement à la CT le fait d'être pour les adoptions sur table de ces médicaments et le faire soit tous ensemble, soit dossier par dossier. C'est important de rappeler que chez les non-éligibles DRd, où vous avez voté IV versus Rd. Nous dirons que la maladie est grave sur les items réglementaires que le rapport efficacité/effets indésirables est important, que c'est un médicament de première intention, qu'il n'y a pas d'ISP, et que c'est un traitement à visée curative.

Au niveau du libellé d'ASMR, nous reprendrons dans un premier tiret les données de démonstration de la supériorité sur l'OS, le fait de ne pas avoir de données d'OS à ce stade (malgré l'intérêt des résultats sur la VPD, aujourd'hui ce n'est pas un critère de substitution de l'OS) et nous rappellerons la fréquence des infections de grade III/IV plus élevée.

M. LE PRÉSIDENT.- Pas d'ISP, c'est justifié ?

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Oui, nous justifiera sur le fait qu'il n'y a pas d'amélioration du parcours de soins que la forme est en intraveineuse.

M. LE PRÉSIDENT.- Je me souviens. Nous l'écrivons.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- S'agissant de la réévaluation sur le SMR, c'est pareil : la maladie est grave, le rapport efficacité/effets indésirables est important. C'est un traitement de première intention. Il n'y a pas d'ISP. C'est un traitement à visée curative. L'ASMR est de niveau III par rapport au protocole VMP. On rappellera les données notamment la démonstration sur l'OS. Nous n'avons pas de justification de la valeur absolue.

Sur la première ligne chez les éligibles à la greffe, vous avez voté un IV versus VTd. Nous rappelons sur le SMR que la maladie est grave, le rapport efficacité/effets indésirables

important. C'est un traitement de première intention. Le traitement est à visée curative. Il n'y a pas d'ISP.

Les arguments de l'ASMR reprendront les résultats des études cliniques, l'attente des données d'OS. Dans les trois projets d'avis, nous demandons les données de suivi de l'OS soit parce qu'ils ne les ont pas soit parce que nous attendons, pour la réévaluation, la quantification. Dans la stratégie, nous mettrons un warning sur la surveillance de l'immunodépression, induite par la maladie et le médicament. Nous ferons relire à Étienne.

M. le D^r LENGLINÉ.- OK.

M. LE PRÉSIDENT.- D'accord. Il faut un vote formel. Compte tenu de l'absence de remarque, nous pouvons accepter un vote bloqué.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Oui. Une adoption des trois projets d'avis sur table. Nous faisons voter formellement.

(Il est procédé au vote par appel nominal.)

Résultat du vote :

Adoption des trois projets d'avis : unanimité — 21 voix

M. LE PRÉSIDENT.- Mathilde, un ajout ?

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Comme nous avons un peu d'avance, François Gueyffier propose une pause de 10 minutes. Êtes-vous d'accord ?

M. LE PRÉSIDENT.- Parfaitement. Bien sûr.

M^{me} le D^r DEGOS.- Retour à quelle heure ?

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- À 12 heures 10 ?

M. LE PRÉSIDENT.- D'accord.

À tout de suite.

(La séance, suspendue à 12 heures, est reprise à 12 heures 10.)