



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mardi 22 juillet 2020

Seul l'avis de la CT fait foi - Occurrences 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. DARZALEX – Inscription (Examen)

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

██████████, pour la HAS.- Bonjour à tous.

Vous examinez la demande d'inscription sur la liste des spécialités agréées aux collectivités de Darzalex, daratumumab, par voie sous-cutanée, c'est un complément de gamme de daratumumab par voie IV que vous avez déjà évalué dans le traitement du myélome multiple.

Les indications et fréquences d'administration de cette nouvelle voie d'administration sont identiques à la voie IV.

Pour ce complément de gamme, le laboratoire revendique un SMR important et une ASMR IV versus la forme IV. Il a modifié ses revendications initiales, puisqu'il demande un Intérêt de Santé Publique.

L'AMM et le dossier reposent principalement sur l'étude COLOMBA en phase III, en ouvert, montrant la non-infériorité de la voie sous-cutanée par rapport à la voie IV chez les patients atteints de myélome multiple en rechute ou réfractaires dans une utilisation du daratumumab en monothérapie.

En termes de pharmacocinétique et de taux de réponse globale, qui étaient les deux co-critères principaux de l'étude après un suivi médian de 7,5 mois.

L'étude démontre la supériorité de la forme sous-cutanée en termes de réactions liées à la perfusion. 13 % versus 35 %. Le critère était un critère de jugement secondaire hiérarchisé. Je laisse Étienne revenir sur la pertinence de ce critère.

Il n'y a pas eu de différence significative sur la survie sans progression, qui était un deuxième critère secondaire hiérarchisé de l'étude. Ceci impliquait l'arrêt de l'analyse hiérarchisée. Les résultats de survie globale postérieure dans la séquence hiérarchique sont exploratoires.

L'intérêt de cette forme sous-cutanée est la diminution du temps d'administration. Nous passons de trois à cinq minutes par rapport à la forme IV qui s'administrait de 3 à 7 heures. Un impact est attendu sur l'organisation des soins en hospitalisation de jour, bien que ce ne soit pas démontré dans l'étude comme la qualité de vie des patients qui n'est pas interprétable de manière robuste, agissant d'une analyse exploratoire.

La forme sous-cutanée est plus dosée avec une dose fixe de 1 800 en mg versus 16 mg/kg pour la forme IV, même si cela ne semble pas avoir un impact sur la tolérance du point de vue clinique, car on observe quand même une incidence plus élevée de neutropénie sévère avec la voie sous-cutanée, 13 versus 8 %. L'incidence des réactions liées à la perfusion est plus faible avec la voie sous-cutanée, avec notamment moins de frissons, 6 versus 12.

En dehors de cela, le profil de tolérance entre les deux formes est comparable. Nous retrouvons les événements indésirables graves connus de Darzalex dans des proportions équivalentes entre les deux formes, 30 % pour la forme sous-cutanée et 26 % pour l'IV, avec les infections, 10 et 13 % et les pneumonies, 3 à 4 %.

Le dossier a été vu par M^{me} Chevret, chef du service des biostatistiques de l'hôpital Saint-Louis, qui a soulevé plusieurs limites méthodologiques de l'étude, dont le rapport vous a été envoyé.

Une première limite concernant le choix de la démonstration de la non-infériorité du daratumumab utilisé en monothérapie chez les patients en rechute ou réfractaires, alors que l'évaluation de l'efficacité de la voie IV dans cette indication n'a reposé que sur des études non comparatives sans démonstration claire de son efficacité, d'autant que cela ne correspond plus à l'utilisation dans la pratique actuelle, puisque c'est administré en association à des protocoles thérapeutiques.

Une autre limite sur les choix des marges de non-infériorité, peu étayées, alors que les recommandations usuelles sont de préciser les choix statistiques mais aussi la pertinence clinique des marges retenues. Les termes utilisés prêtent à confusion, notamment l'expression inhabituelle de résultats sous forme de pourcentage de rapport avec des marges larges favorisant la non-infériorité.

Enfin, une limite concernant l'analyse du co-critère principal pharmacocinétique qui ne suit pas l'analyse en intention de traiter avec 57 % des patients randomisés, donc un possible biais de sélection et un risque alpha unilatéral consenti de 5 %, supérieur à la valeur recommandée de 2,5 % favorisant le rejet de l'hypothèse nulle.

Nous n'avons pas eu de contribution patients.

Je vous laisse la parole, Étienne, pour compléter.

M. le D^r LENGLINÉ. - Je n'ai pas énormément de commentaires. Je n'ai pas trouvé que c'était un dossier spécialement difficile. Il ressemble beaucoup au dossier de rituximab sous-cutané. Darzalex, nous l'avons vu dans de plus en plus d'indications dans le myélome, notamment en première ligne, chez les sujets inéligibles pour recevoir une autogreffe, et de plus en plus en combinaison avec d'autres chimiothérapies.

On propose ce complément de gamme de daratumumab sous-cutanée, avec à l'appui de la demande, une étude de phase III, comparant daratumumab IV et daratumumab sous-cutané, mais seulement monothérapie dans une indication de rechute, pas toutes les indications de daratumumab, avec un essai bien mené, un critère de jugement principal, qui est à la fois un critère de bioéquivalence pharmacocinétique et un critère de réponse évalué de façon standard, avec les critères habituellement utilisés. C'est un essai de non-infériorité. Dans les critères secondaires, ils évaluent la tolérance de l'administration, notamment les réactions liées aux injections. Quand c'est présenté de façon globale, cela semble être en faveur de l'administration de daratumumab sous-cutané.

Il y a une nette différence en pourcentage, 12 %, versus 32 %. Je ne retrouve plus les chiffres.

A priori, je trouve qu'avec les limites méthodologiques évoquées, ils n'ont pas testé l'hypothèse dans toutes les indications de daratumumab, mais je ne suis pas sûr que ce soit une limite extrêmement cliniquement pertinente. On substitue une voie d'administration par une autre. Faut-il prouver que l'on obtient les mêmes résultats dans toutes les indications ? Cela ne me choque pas.

Pareil pour la co-administration avec d'autres traitements. Je ne suis pas sûr que cela change grand-chose. Puis, il y a une revendication d'une Amélioration du Service Médical Rendu sur la base d'une meilleure tolérance. Là, j'ai été voir plus en détail, notamment ce qui était entendu par les réactions liées aux injections.

Table 33 et 34 du CSR, qui sont respectivement page 87 et 88 du CSR de l'étude pivotale, nous sommes un peu déçus par ces différences de pourcentage qui semblent importantes. Dans le fond, ils ont additionné un tas d'effets secondaires très variés, allant de chose qui peuvent être un bronchospasme observé chez un malade de grade III avec daratumumab IV, mais cela peut être des frissons dont la majorité sont inférieurs au grade III, des douleurs ou des syndromes pseudo-grippaux. L'immense majorité de ces effets secondaires sont de grade inférieur à III. Surtout, ils sont tellement variés que l'on peut questionner la pertinence d'additionner l'ensemble de ces symptômes additionnés.

Je ne suis pas convaincu par le bénéfice en termes de moindres quantités de ces réactions liées aux injections.

En plus, par voie sous-cutanée, il y a des réactions locales, pas beaucoup, mais 7 %, quand même. Elles sont aussi de grade modéré, mais cela peut être mis en balance.

Sur la translation de ce différentiel d'effets secondaires sur des scores de qualité de vie, c'est ininterprétable, parce que l'étude a été menée en ouvert, avec deux voies différentes. C'est très difficile à évaluer. Le rythme d'administration est le même. Les patients n'ont pas moins d'injections en sous-cutané. Les effets indésirables, notamment de réactions au daratumumab IV, surviennent principalement lors de la première perfusion. On peut difficilement dire que toutes les injections de daratumumab IV sont responsables de réactions liées aux injections.

Au final, mon sentiment, c'est que c'est un médicament qui, probablement, est un complément de gamme de daratumumab IV. Il est probablement non inférieur, mais il n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu.

Pour ce qui est de l'ISP, je reviens toujours à notre doctrine. Pour avoir un ISP dans une pathologie grave avec un besoin médical au moins partiellement couvert, il faut non seulement une amélioration dans le parcours de santé, mais aussi un impact supplémentaire sur la morbi-mortalité, ce qui n'est pas forcément démontré dans une étude de non-infériorité.

Je serais pour un SMR important et une ASMR de niveau V, et pas d'Intérêt de Santé Publique.

M^{me} DEGOS, Présidente.- Merci, Étienne. Y a-t-il des questions ? Tout cela a été bien vu et revu.

M. le D^r KOUZAN.- N'est-ce pas médicalement pertinent d'avoir une perfusion qui dure 5 minutes au lieu de 5 heures ? Y a-t-il une bioéquivalence ? J'ai l'impression qu'il y a plus de neutropénie dans la forme sous-cutanée.

M. le D^r LENGLINÉ.- Je suis revenu sur les effets hématologiques, notamment, c'est aussi dans le CSR, l'étape d'après. Ce n'est pas super évident qu'il y ait plus d'hématotoxicité. Quand nous différencions par grade de toxicité, cela se répartit à peu près de la même façon. La neutropénie, vous pouvez regarder, figure 14, il y a vraiment les chiffres de neutrophile en fonction des cures et les intervalles de confiance, à chaque cycle, c'est à peu près similaire. C'est page 99 du CSR. L'hématotoxicité est similaire.

La pertinence de la durée de perfusion, 5 heures, c'est la première perfusion. Les perfusions subséquentes peuvent être faites sur quelques heures, mais clairement moins de 5 heures. Il est sûr que 5 minutes, ce ne sont pas 2 heures. Est-ce que cela justifie de dire que c'est une nette amélioration du service médical rendu ? C'est ouvert aux débats.

M. le P^r NIAUDET.- Même question pour la neutropénie. [REDACTED] a dit que le pourcentage de neutropénie sous la forme sous-cutanée est plus important que la forme IV. Ce n'est pas ce qu'elle a dit ?

[REDACTED], **pour la HAS.**- Si je peux compléter, dans les chiffres, nous avons 13 % versus 8 % de neutropénie sévère. C'est un point soulevé par l'EPAR, puisque la dose n'est pas équivalente. Nous avons 1 800 mg versus 16 mg/kg, mais cela ne se traduit pas d'un point de vue clinique. Il y a 13 % versus 8 % de neutropénie sévère.

M. le D^r LENGLINÉ.- Je vous ai mis la figure du chiffre de neutrophile en fonction des deux bras de traitement et des cures.

M^{me} DEGOS, Présidente.- Quand on administre par voie sous-cutanée ou intraveineuse, y a-t-il une différence d'immunisation à terme ?

M. le P^r DUFOUR.- Le Darzalex en intraveineux est-il utilisé en monothérapie en entretien ou pas ?

M. le D^r LENGLINÉ.- C'est dans des contextes de rechute. Il a une AMM en monothérapie en rechute. Il a été évalué ensuite en combinaison plutôt dans des contextes de première ligne. Les deux dernières évaluations que nous avons faites, c'était en combinaison avec Velcade, Melphalan, Prednisone ou Revlimid dexaméthasone, chez les sujets non éligibles en première ligne. C'est de l'indication historique. Cela ne correspond plus tellement à l'utilisation qui en est faite.

M. le P^r DUFOUR.- D'accord.

M. le P^r GUILLOT.- Nous l'utilisons en association dans la demande d'aujourd'hui, notamment au Velcade. Il est toujours par voie veineuse ou il y a des formes sous-cutanées ? Le fait que Darzalex soit en sous-cutané, cela a moins d'intérêt s'il est associé à des médicaments en voie veineuse.

M. le D^r LENGLINÉ.- Et les rythmes d'utilisation ne sont pas les mêmes. Dans le parcours de soins, en première ligne, cela ne va pas modifier dramatiquement.

M^{me} DEGOS, Présidente.- Une étude de non-infériorité qui ne justifie pas une amélioration du service médical rendu et pas de démonstration d'un intérêt de santé publique du fait du mode d'administration. SMR important, puisque c'est un traitement très intéressant pour le myélome.

M^{me} SIMONIN.- La voie de distribution est-elle en officine ou à l'hôpital ?

M. le D^r LENGLINÉ.- Collectivités.

[REDACTED], pour la HAS.- Que l'hôpital.

M^{me} DEGOS, Présidente.- D'autres questions sur ce sujet Darzalex ?

(Réponse négative)

Nous passons au vote. La firme demande SMR important, ASMR IV et pas d'ISP.

[REDACTED], pour la HAS.- Ils demandent un ISP, finalement.

M. LE PRÉSIDENT.- Vous votez, ISP, SMR et ASMR.

(Il est procédé au vote par appel nominal.)

Résultat du vote :

Absence d'ISP : 16 voix

SMR important : 16 voix

ASMR V : 16 voix

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Françoise, si vous êtes d'accord, nous pouvons faire une adoption sur table.

M^{me} DEGOS, Présidente.- Nous sommes toujours d'accord. Y a-t-il une objection à l'adoption sur table ?

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Le libellé sera simple, vu que c'est une étude de non-infériorité. Pour l'ISP, nous remontons votre doctrine et même s'il peut y avoir une certaine amélioration de l'organisation des soins dans certains cas d'associations, il n'y a pas d'impact supplémentaire sur la morbi-mortalité. Parfait.