



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 18 novembre 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. SARCLISA 20 mg/ml - Inscription

M^{me} GATTULLI pour la HAS.- Tous les membres peuvent assister aux débats et au vote.

(L'expert entre en séance.)

M. LE PRÉSIDENT.- Bonjour, Madame Malphettes. Merci de vous joindre à nous et d'avoir accepté d'expertiser le Sarclisa. Nous allons avoir une présentation de [REDACTED], par vous, et une contribution écrite des associations de patients et votre voisin de droite est notre expert interne.

[REDACTED], **pour la HAS.**- Bonjour à tous, vous allez examiner une demande d'inscription de Sarclisa, l'izatumumab, sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication qui est en association avec le pomalidomide et la dexaméthasone pour le traitement des patients ayant un myélome multiple en rechute en réfractaires qui ont reçu deux traitements antérieurs incluant le lénalidomide et un inhibiteur du protéasome et dont la maladie a progressé lors du dernier traitement.

C'est un anticorps monoclonal qui cible le récepteur CD38 qui est présent à la surface des plasmocytes tumoraux.

Le premier représentant de cette classe thérapeutique, vous le connaissez, c'est le Darzalex, daratumumab, que la Commission a vu à plusieurs reprises, dans les indications différentes, puisque Darzalex ne possède pas d'indication en association au pomalidomide et dexaméthasone.

Pour ce dossier, nous avons comme experte externe le docteur Marion Malphettes, dont vous avez pris connaissance du rapport et la contribution de l'association de patients AF3M, reçue et transmise.

Nous avons des données complémentaires du laboratoire lundi. Ce sont des données attendues, puisque c'est une seconde analyse intermédiaire de survie globale et un rapport mis à jour pour les données d'ATU de cohorte. C'est pourquoi vous avez reçu un document préparatoire mis à jour avec ces données importantes à prendre en compte.

Je laisse Marion Malphettes présenter l'étude Icaria sur laquelle se base le dossier. M. Lengliné est aussi référent interne.

M^{me} le D^r MALPHETTES.- Avant de parler du médicament, je voulais refaire un point sur le myélome, une maladie qui évolue par rechute et rémission. Les rechutes sont de plus en plus graves, les rémissions de plus en plus graves agressives et résistantes. Il y a besoin d'un nouveau médicament.

Ce médicament est à la fois nouveau, mais ressemble beaucoup au daratumumab. C'est un anti-CD38. Il est chimérique et pas humanisé. Nous n'avons pas de comparaison, mais c'est proche du daratumumab qui est déjà pas mal utilisé en France.

Autre chose importante dans les choix thérapeutiques des patients avec myélome, il semblerait, cela a été montré pour quelques associations, que l'association de certains médicaments soit supérieure à leur administration successive. Cela n'a pas été montré pour une association anti-CD38 pomalidomide dexaméthasone, mais cela a été montré pour daratumumab, Velcade de triples associations.

Dans le monde du myélome, nous avons l'idée que, pour des raisons à la fois de synergie entre les médicaments et également pour éviter l'émergence de résistance, il y a intérêt à utiliser les médicaments en triple association. Maintenant, nous n'avons jamais démontré qu'un anti-CD38 pomalidomide dexaméthasone est supérieur aux médicaments administrés séparément. L'étude ne le montre pas non plus.

Enfin, l'autre chose à préciser avant de parler de l'étude, c'est la population des patients. Comme les traitements dans le myélome bougent beaucoup et que nous essayons de prendre des médicaments pas utilisés pour les lignes thérapeutiques précédentes, si nous choisissons une association daratumumab, pomalidomide, dexaméthasone, il y a actuellement des patients qui rechutent, en deuxième rechute, et qui n'ont jamais reçu d'anti-CD38. Pour eux, nous souhaitons une association anti-CD38, pomalidomide, dexaméthasone et de fait, même si ce n'est pas dans les clous, c'est ce qui se passe. Les patients ont l'autogreffe, ils rechutent et ils ont Velcade Revlimid et puis, daratumumab pomalidomide.

À chaque fois, nous changeons de classe ou dans la même classe, nous passons à un médicament supérieur.

C'est encore vrai, mais depuis deux ans, le daratumumab est introduit de façon plus précoce. Les rechutes dans quelques années, ce ne sera plus vrai. Nous parlons de 2020. Pour l'instant, des patients qui arrivent en deuxième rechute, qui n'ont jamais reçu ni pomalidomide ni daratumumab, c'est une population de patients qui existe et qui est très représentée.

Le profil de tolérance est acceptable et il est ce que nous attendons d'un monoclonal anti-CD38. Ce sont des patients en troisième ligne, avec des médicaments cytopénisants. Nous avons des infections, cytopénie. Puis il y a des effets secondaires particulièrement à rapporter aux anti-CD38. C'est tout à fait ce que nous attendions, des réactions à la perfusion ou une hypersensibilité.

En revanche, les effets secondaires attendus et observés après le daratumumab, c'est l'apparition d'un déficit immunitaire et d'une hypogamma profonde. C'est connu et c'est observé chez les patients quand ils sont traités au bout d'un ou deux ans, quand ils ont daratumumab au long cours, ils développent une hypogamma avec un déficit immunitaire symptomatique avec la nécessité parfois de supplémentaires en immunoglobuline.

Dans l'étude, l'effet secondaire à surveiller, ce sont les seconds cancers. C'est une étude avec un suivi médian de 11,5 mois. Il y avait 300 patients. 154 dans le groupe isa-pomalidomide et 153 dans l'autre groupe. Dans le groupe Isa-pomalidomide, ils ont observé six cancers cutanés et un seul dans le groupe pomalidomide seul.

Pour les cancers cutanés et secondaires, il y a une alerte avec le légalidomide quand il est donné au long cours. Nous avons la durée d'exposition du légalidomide dans les traitements antérieurs de ce bras. Il y a près de trois ans d'exposition dans les patients du groupe isa-pom, sans la durée chez les autres patients. Il est difficile de se consoler en se disant que c'est juste légalidomide. Il faudra y être attentifs.

Pour l'efficacité, nous sommes toujours dans le myélome. L'objectif principal était la PFS. Il y a une réduction significative de 40 % du risque de progression, un gain de médiane de cinq mois, passant de 6,5 mois avec le pomalidomide à 11,53 mois avec l'association.

Le taux de réponse global est plus élevé quand on utilise l'association, à 60,4 % versus 35,3 %. C'est significatif.

Même avec les données complémentaires qui nous sont parvenues lundi, avec la deuxième analyse, qui n'est pas l'analyse finale d'efficacité, pour la survie, pour l'instant, il y a une médiane de survie globale qui est de 17,71 mois dans le bras pomalidomide, qui est allongée à 24,57 mois dans le bras isa-pomalidomide, mais la différence n'est pas significative. Nous montrons que l'association isa-pomalidomide allonge la PFS, ce qui est intéressant. C'est un argument pour penser que l'isatuximab a un effet dans le myélome.

La question que je me pose, c'est de savoir si l'association est supérieure à l'administration des traitements les uns après les autres. C'est probablement l'étude qui m'aurait le plus intéressée et qui aurait vraiment fait émerger l'isatuximab par rapport au daratumumab.

Actuellement, le seul point positif, c'est que le traitement, c'est la première fois qu'il y a un anti-CD38 évalué en association avec le pomalidomide et la dexaméthasone. C'est la combinaison utilisée actuellement *larga manu* pour les rechutes, mais de façon un peu hors cadre. Là, nous avons un essai clinique. La tolérance est correcte. Le fait d'allonger la survie sur le pomalidomide dexaméthasone qui n'est plus utilisé, je ne sais pas si c'est très important. J'ai trouvé cela compliqué.

M. LE PRÉSIDENT.- Nous marchons un peu sur des œufs, mais merci pour la présentation. J'ai une question qui n'a pas de rapport direct. Je me la pose depuis le début. C'est une question de culture générale. Comment est positionnée la greffe de moelle dans votre stratégie ?

M^{me} le D^r MALPHETTES.- Cela concerne les patients éligibles. C'est en induction. On n'en parle pas, parce que c'est la deuxième rechute. Tous les gens de moins de 65 ans, en première ligne, ils ont eu une autogreffe.

M. LE PRÉSIDENT.- Les patients ici ont eu des autogreffes.

M^{me} le D^r MALPHETTES.- Oui, certains en ont eu.

M. LE PRÉSIDENT.- Y a-t-il un intérêt, scientifique, je ne sais pas, à séparer en deux groupes ? Pensez-vous que les résultats sont les mêmes chez ceux qui ont une autogreffe de chez ceux qui n'en ont pas eu ? Est-ce intelligent ou pas ?

M. le D^r LENGLINÉ.- La stratification était sur l'âge.

M. LE PRÉSIDENT.- Pas sur le fait d'avoir eu une greffe.

M^{me} le D^r MALPHETTES.- C'est plus ou moins de 75 ans.

M. LE PRÉSIDENT.- J'entends bien, mais l'état immunitaire n'est pas le même. On a un substratum de patients qui n'est pas le même.

M^{me} le D^r MALPHETTES.- Les autres sont des patients plus âgés. Quand on n'est pas éligible à la greffe, on a des traitements en permanence.

M. LE PRÉSIDENT.- Vous avez des patients non éligibles à la greffe. Vous êtes d'accord ?

M^{me} le D^r MALPHETTES.- Oui.

M. LE PRÉSIDENT.- Justement. Est-ce bien de les mélanger ? Pouvons-nous espérer une réponse comparable entre les patients greffés ou non greffés ?

M. le D^r LENGLINÉ.- Je peux peut-être tenter de répondre. La stratégie thérapeutique dans le myélome, en première ligne, est essentiellement basée sur l'éligibilité à pouvoir faire une autogreffe. Ce n'est pas vraiment une greffe. L'autogreffe, en définitive, c'est utiliser de la chimiothérapie à petite dose, contrairement à la greffe allogénique. Dans des contextes de rechute, la stratégie thérapeutique, et [REDACTED] vient de partager une slide un peu compliquée, mais il n'y a pas vraiment de stratégie standard de traitement des rechutes.

Sur quoi se baser pour définir le traitement de rechute ? Premièrement, sur des caractéristiques liées au malade, l'âge, la comorbidité, l'insuffisance rénale, etc. Deuxièmement, les caractéristiques d'une maladie, extra médullaire, le risque génétique du myélome, etc. Troisièmement, et c'est un des critères les plus importants utilisés, expliquant l'hétérogénéité des populations incluses dans des essais de rechute, c'est que l'on se base beaucoup sur des traitements reçus antérieurement. La classe de traitement, et notamment le délai entre lequel le traitement est perçu et la survenue de la rechute.

C'est assez habituel, dans les essais de rechute de myélome, qu'il y ait un mélange de patients ayant reçu antérieurement une autogreffe. Est-ce la ligne avant ou deux lignes avant ? Peu importe. Cela fait juste qu'ils ont une ligne de plus avec un alkylant à forte dose. Cela ne change pas tellement l'évaluation des médicaments dans le parcours de soins.

Globalement, les patients reçoivent les médicaments disponibles, comme l'a dit Marion, dans le désordre ou dans un ordre dont le bien-fondé n'est pas vraiment établi. Une autre question, c'est de savoir s'il vaut utiliser les médicaments de façon séquentielle ou privilégier les associations de médicament, ce qui semble être plutôt la pratique. En tout cas, sur certaines associations, des données confortant ces pratiques.

Sur la question de l'antériorité de l'autogreffe, ce n'est pas une question qui doit modifier notre évaluation. Le plus gênant, c'est d'inclure des malades à des lignes différentes. Dans les études de rechute, des patients sont en deuxième rechute et d'autres en cinquième. Vous faites des courbes de survie sans progression. Les patients, quand ils sont inclus dans l'étude, ne sont pas au même stade de la maladie, sans avoir épuisé la même quantité de traitement.

Cela répond-il à votre question ?

M. LE PRÉSIDENT.- Oui.

M^{me} le D^r MALPHETTES.- L'autogreffe, ce sont des patients qui reçoivent le traitement juste après diagnostic. Ils rechutent trois ans après une vie normale. Ils ne sont pas immunodéprimés, probablement moins que des patients âgés avec des traitements en continue, IMiD, la dexaméthasone. Il y a un état différent en fonction du passé thérapeutique autogreffe ou pas. On ne sépare pas. Ce sont plutôt les patients âgés qui sont plus abîmés par les traitements passés.

M. LE PRÉSIDENT.- D'accord. Nous passons à l'association de patients.

M. Le P^r THIERRY.- C'est une contribution de l'Association française des malades du myélome multiple, agréée, avec 2 700 adhérents. C'est leur cinquième contribution.

Ils ont fait une étude renouvelée en 2013 et 2020. Ils ont interrogé les patients via leur réseau entre le 18 août et le 3 septembre 2020. 25 malades ont répondu. Cela n'associait pas seulement le Sarclisa, mais aussi le Blenrep. Il faut distinguer.

M. le D^r LENGLINÉ.- C'est dommage de ne pas l'avoir pour Blenrep, puisque les verbatims étaient intéressants, notamment sur les questions d'information en termes de toxicité des traitements. Ils ont bien différencié dans leur dossier le Blenrep et le Sarclisa.

M. Le P^r THIERRY.- 13 malades ont reçu le Sarclisa, et 16 le Blenrep. Il y a neuf ans pour le Sarclisa, 6,2 ans pour le Blenrep. L'âge moyen est de 66 ans.

21 Sur 25 a déjà eu une autogreffe, sur tous ceux qui ont répondu, avec des périodes de rémission souvent courtes pour les malades qui ont bénéficié du Blenrep.

Je passe sur le fardeau de la maladie, important. 76 % des malades disent n'être jamais tranquilles. On peut l'imaginer.

Sur Sarclisa, plusieurs malades concernés se sont déclarés confiants quand le traitement a été présenté. 16 malades ont spontanément cité de nombreux points négatifs, notamment en termes

d'impact négatif sur les conséquences de leur myélome et du traitement sur la vie quotidienne. Le traitement par Sarclisa était perçu positivement, efficace et facile à supporter par quatre malades.

Il y a des slides, c'est résumé. La contribution complète en disant que Sarclisa est acceptable ou facile à supporter pour la plupart des malades.

Ils insistent sur deux points, c'est l'attente importante pour l'information concernant les effets indésirables potentiels, et dans la prise en charge par l'équipe médicale, les difficultés rencontrées pour bénéficier de soins de support, qui a été évoqué souvent.

Ils terminent en se félicitant de la volonté affichée des pouvoirs publics de diminuer le temps d'accès pour les nouveaux médicaments, notamment Blenrep en phase 2, l'urgence d'avoir de nouvelles molécules et solutions chez les myélomes réfractaires. Et ils demandent à être auditionnés.

M. LE PRÉSIDENT.- OK. Puis l'expertise d'Étienne. Et nous passerons aux questions.

M. le Dr LENGLINÉ.- Honnêtement, je n'ai pas grand-chose à ajouter. Sur la stratégie thérapeutique, je suis revenu assez rapidement dessus. Il y a clairement un besoin médical important. C'est une maladie encore incurable. Les gens rechutent et rechutent. Nous avons un deuxième médicament anti-CD38, le daratumumab, on l'a vu dans de nombreuses indications, en dernière ligne, en monothérapie et en rechute associé avec Revlimid dexaméthasone.

Plus récemment, nous l'avons vu en première ligne chez des patients éligibles ou non éligibles à l'autogreffe. Il est utilisé de façon de plus en plus large, mais il y a encore des patients qui rechutent sans avoir reçu initialement le daratumumab. Daratumumab en association à pomalidomide et dexaméthasone n'a pas d'AMM. Cela explique qu'il y a un positionnement pour l'utilisation d'un anticorps anti-CD38 en association à pom-dex, schéma de rechute standard évalué, vu par la Commission dans l'étude MM03 comparant pom-dex versus dexaméthasone, permettant d'obtenir une ASMR III et une réévaluation récente avec une ASMR V pour le pomalidomide.

Sur l'étude pivot, je n'ai pas vu de biais méthodologique important. La population d'inclusion correspond à la population concernée par le besoin médical avec la difficulté d'inclure les patients dans des lignes différentes. Cela gêne l'analyse des résultats. Les patients sont en médiane en troisième ligne. Ils étaient plutôt moins avancés que l'étude ancienne daratumumab, en association.

Il y avait une stratification sur l'âge et le nombre de rechutes, sur le nombre de lignes antérieur. Le comparateur, nous en avons parlé. Il est correct. Il correspond à ce qui est fait en pratique quotidienne. Le critère de jugement principal, c'est la survie sans progression, avec deux critères de jugement secondaires hiérarchisés et stratifiés, le taux de réponse et la survie globale.

Nous avons évoqué l'analyse de la survie globale. Il y a une analyse intermédiaire produite il y a trois jours, qui montre un effet sur la survie globale de l'association, mais sans atteinte des critères de signification statistique. Il manque 20 événements pour faire l'analyse finale. Nous l'aurons bientôt. Il n'est pas exclu qu'il y ait un effet sur la mortalité globale. Ce serait plutôt étonnant et assez rassurant, puisqu'il y a un taux de patients qui reçoivent le daratumumab après échec du bras pom-dex très important. Plus de la moitié des patients après échec auront un anticorps anti-CD38. L'effet sur la mortalité globale serait étonnant, mais en faveur, comme nous avons discuté tout à l'heure, de faire une association que des traitements les uns à la suite des autres.

La quantité d'effets est modeste, mais cliniquement significative, quasiment six mois de différence de survie sans progression absolue, avec des taux de survie sans progression à un an largement différents. Il nous semble que la progression pour un myélome peut être associée à des événements cliniques, douleur, insuffisance rénale, altération de l'état général.

À mon avis, c'est cliniquement pertinent.

Je n'ai pas d'autres biais éventuels à discuter. Ce sont toujours des dossiers un peu compliqués. Il y a une multitude de traitements avec des AMM en rechute de myélome et qui ont du mal à se positionner les uns par rapport aux autres, parce qu'ils ne se comparent pas, et parce que les développements sont relativement concomitants.

M. LE PRÉSIDENT.- Quel est le pourcentage de patients greffés qui n'ont pas besoin de traitement après, en partant du principe que ceux qui ne sont pas greffés ont forcément besoin d'une séquence thérapeutique après, quel que soit l'âge ?

M^{me} le D^r MALPHETTES.- L'autogreffe chez les patients éligibles, c'est la première fois que l'on trouvait une façon d'allonger la durée de la réponse et la survie, mais ils rechutent tous.

M. le D^r KOUZAN.- J'avais une question pour bien comprendre où se positionnait cette molécule par rapport au daratumumab et pour enchaîner sur le fait que M^{me} Malphettes disait que l'intéressant était de savoir si tout donné ensemble était plus efficace que l'un après l'autre. Si je reprends la slide du powerpoint avec les options, le daratumumab a déjà été utilisé en première ligne avec le reste des traitements. Celui-ci, si je comprends bien, c'est un premier développement dans les lignes ultérieures. Est-ce bien cela ?

M^{me} le D^r MALPHETTES.- Oui, mais nous ne nous adressons pas à la même population de patients. Avec le médicament à l'étude, ce sont des patients diagnostiqués il y a cinq ou six ans et qui rechutent maintenant. Les autres patients dont vous parlez sont diagnostiqués maintenant et qui reçoivent au moins le daratumumab dès l'introduction.

Pour ceux-là, il est sûr que cela ne sera plus valide, ce que nous discutons. L'anti-CD38 en deuxième rechute, ce sera dépassé. Il y a une fenêtre de tir de quelques années, avec en réserve des patients qui vont rechuter dans les deux ou trois ans qui viennent et qui n'auront jamais reçu

de daratumumab ni de pomalidomide. En tant que clinicien myélome, la première association, c'est anti-CD38 et pomalidomide, et le plus facile est le daratumumab. C'est ce qui est fait.

M. le D^r KOUZAN.- Quel est le bénéfice d'avoir le daratumumab en première ligne en association avec tous les autres traitements ?

M. le D^r LENGLINÉ.- Nous l'avons évalué.

M^{me} le D^r MALPHETTES.- Le rêve ultime, tous les nouveaux médicaments évalués, on essaie de les évaluer de façon précoce et de les utiliser tous de façon plus précoce pour guérir les patients. Pour l'instant, nous n'avons pas vraiment réussi. Nous arrivons à démontrer petit à petit qu'en introduisant plus précocement, et c'est valable pour les patients que l'on diagnostique à partir de maintenant, d'ajouter du daratumumab à l'induction, c'est supérieur. C'est fait maintenant.

M. le D^r KOUZAN.- Cela a déjà été prouvé dans un essai clinique. Est-ce bien cela ?

M. le D^r LENGLINÉ.- Nous avons évalué daratumumab en première ligne l'été dernier. C'est pour les patients inéligibles en association à Velcade, à Rev-Dex et pour les patients éligibles à l'autogreffe en association à VTD. Nous avons donné des ASMR avec des essais pivots contre placebo. On l'a fait.

M. le D^r KOUZAN.- C'est la situation en haut à gauche de la slide, alors que là, nous sommes plus bas.

M. le D^r LENGLINÉ.- Oui, c'est en première ligne. Pour dire les choses autrement, la plupart des patients avec diagnostic de myélome auront un anti-CD38 en première ligne. Le traitement que nous voyons aujourd'hui, c'est un nouvel anti-CD38 qui ne rattrape pas la résistance au daratumumab. Les patients réfractaires à un anticorps anti-CD38...

M^{me} le D^r MALPHETTES.- Nous ne savons pas.

M. le D^r LENGLINÉ.- Oui, dans cette étude, aucun n'avait reçu un anticorps anti-CD38.

M^{me} le D^r MALPHETTES.- Les patients arrivent en deuxième rechute trois, quatre, cinq, six, sept, huit, neuf ans après le diagnostic. Des patients vont rechuter et n'ont pas de daratumumab. Ce n'est que pour ces patients qu'il est pertinent de discuter de l'association. Sur le tableau affiché, on ne parle pas de cette population de patients. Les patients traités à la mode 2020, ce n'est plus pareil.

M^{me} le D^r DEGOS.- Et il y a le stop.

M. le D^r KOUZAN.- Dans le plan de développement, il y aura l'évaluation en première ligne dans quelque temps.

M^{me} le D^r MALPHETTES.- Je ne sais pas. Ils sont arrivés tard. Comme le daratumumab s'est installé partout, je ne sais pas ce qu'il reste. Franchement, quand nous regardons, c'est tous les deux des anticorps vraiment très similaires.

M. le D^r KOUZAN.- Merci.

M^{me} le D^r MALPHETTES.- Il est peut-être un peu mieux que le chimérique. Le laboratoire, pour l'isatuximab, dit que cela ne reconnaît pas, et que cela marche différemment que le daratumumab, mais ce n'est pas prouvé ni comparé.

Pour la question de savoir s'ils vont se positionner précocement, la place est déjà prise. Ou alors, il faut se mesurer au daratumumab.

M. LE PRÉSIDENT.- Pourquoi pas.

[REDACTED], pour la HAS.- Ils ont prévu de remonter les lignes, mais comme dit M^{me} Malphettes, quand nous regardons les études prévues, elles ne sont pas comparatives versus daratumumab. Ils font le même développement, mais à retard.

M. LE PRÉSIDENT.- D'accord.

[REDACTED], pour la HAS.- Cela va poser de nouvelles questions quand ils viendront en première ligne.

M^{me} le D^r DEGOS.- Ce que tu veux dire, Marion, c'est que la place de première ligne est prise par daratumumab qui est allé plus vite, mais il y a un créneau important, les malades en rechute avec une possibilité de développement pendant un certain temps.

M^{me} le D^r MALPHETTES.- Oui, le daratumumab, n'a pas l'AMM avec le pomalidomide et c'est une association évidente pour beaucoup de patients.

M^{me} le D^r DEGOS.- Tous les gens traités avant l'arrivée du daratumumab en première ligne sont d'éventuels candidats à ce traitement en deuxième, troisième et quatrième ligne.

M^{me} le D^r MALPHETTES.- Oui, actuellement, ils ont daratumumab, pomalidomid hors AMM.

M. le D^r LÉOGLINÉ.- Il y a eu beaucoup de demandes d'ATU d'isatuximab. C'est un bon reflet.

M^{me} le D^r MALPHETTES.- Il y a une forte demande de l'association, dans les lignes, pour les gens qui vont correctement.

M^{me} le D^r DEGOS.- Voilà. Il y a des pharmaciens plus ou moins compréhensifs.

M. LE PRÉSIDENT.- Merci.

Merci, Madame Malphettes pour le commentaire.

M. le D^r LENGLINÉ.- Bernard a une question.

M. le P^r GUILLOT.- C'est le critère de choix. Quelle place reste-t-il pour Velcade ?

M^{me} le D^r MALPHETTES.- Cela fait plus longtemps qu'il n'est plus donné à l'induction. Il est donné en première rechute. Comme cela change, le Velcade est à la ligne d'avant.

M. le P^r GUILLOT.- D'accord. Cela marche.

M. LE PRÉSIDENT.- Merci.

M^{me} le D^r DEGOS.- Il faut se tenir à jour. C'est difficile.

M. LE PRÉSIDENT.- Nous vous remercions, Madame Malphettes, de votre participation. Merci de nous quitter.

M. le P^r DUFOUR.- Une question à propos du Darzalex. Ces malades traités initialement avec Darzalex vont finir par rechuter. Reprenez-vous le même traitement quand la rechute est tardive ? N'y a-t-il pas une place potentielle pour le médicament ?

M. le D^r LENGLINÉ.- C'est une excellente question. Nous n'avons pas vraiment la réponse. Probablement que tu as totalement raison. Mettons qu'un patient a eu du daratumumab en première ligne pendant un an et qu'il rechute que deux ans plus tard, probablement qu'il y aurait de la place pour recevoir à nouveau un anti-CD38. Les patients qui seront considérés comme inéligibles sont réfractaires. Le mécanisme de résistance passe essentiellement par la perte de la cible, du CD38. Nous ne le voyons pas dans une rechute tardive. C'est une très bonne question.

M. le D^r BLONDON.- Je suis un peu perplexe sur le comparateur P et D. On nous a dit qu'il était pertinent pour l'étude, et en même temps, si j'ai bien compris, plus personne ne fait actuellement dans cette indication-là. Je me trompe ?

M. le D^r LENGLINÉ.- Non. Il a été dit qu'il y a une utilisation assez large de daratumumab en association avec pomalidomide. La quantité d'ATU demandée, cela fait penser qu'il y a des pharmaciens qui refusent de donner du daratumumab hors AMM dans ce contexte. Pom-dex, c'est un schéma de rechute qui est validé et qui est publié, étudié. Nous ne pouvons pas conforter la pratique hors AMM d'utilisation de daratumumab en association à pomalidomide qui n'est pas développée. C'est fait, mais nous n'avons pas de données.

M^{me} le D^r DEGOS.- Nous avons un bon comparateur.

M. le D^r LENGLINÉ.- C'est celui évident. Il n'y a pas d'autres choix que de prendre celui-là.

M. le P^r GUILLOT.- Il est logique. Nous en avons deux qui marchent et nous avons un troisième. Nous regardons s'il fait mieux qu'eux deux.

M. le D^r BLONDON.- Mais personne ne l'utilise plus.

M^{me} le D^r DEGOS.- Depuis peu de temps.

M. le D^r LENGLINÉ.- Honnêtement, je ne sais pas. Nous entrons dans des logiques qui dépassent l'évaluation des médicaments. Il faut que la pharmacie hospitalière accepte de donner du daratumumab hors AMM.

M. le D^r BLONDON.- La question est factuelle. Je ne cherche pas à savoir ce qui se fait dans l'AMM. Qu'est-ce qui se fait en pratique ?

M. le D^r LENGLINÉ.- La plupart des cliniciens du myélome utilisent déjà un schéma associant pom-dex et un anti-CD38, daratumumab hors AMM ou ATU rituximab en pratique.

M. LE PRÉSIDENT.- Merci.

Je propose de passer malgré tout au vote. Le bureau proposait un SMR important et une ASMR IV. Est-ce que cela te convient, Étienne ?

M. le D^r LENGLINÉ.- Oui. Ils demandent III et ils n'ont pas de données de survie globale. C'est une différence de cinq mois de survie sans progression. Habituellement, on ne donne pas une ASMR III dans ce genre de contexte. Par rapport aux évaluations des autres, le plus logique serait de donner IV par rapport à pom-Dex.

M. le P^r CLANET.- C'est bien l'association pom-dex.

Je propose de passer au vote.

(Il est procédé au vote par appel nominal.)

Résultat du vote :

SMR important : 18 voix - unanimité

ASMR IV : 18 voix

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- C'est une ASMR IV par rapport au comparateur de l'étude pomalidomide plus dexaméthasone.

M. LE PRÉSIDENT.- Je vous laisse et merci à Françoise et Michel.

M^{me} le D^r DEGOS.- Nous pouvons l'adopter ?

[REDACTED], pour la HAS.- Cela me paraît faisable. J'ai une question sur la place dans la stratégie. Le remboursement n'est pas restreint pour les patients avec déjà un anti-CD38. Nous pouvons mettre dans la place dans la stratégie que nous n'avons pas de données chez les patients réfractaires aux anti-CD38, ou nous disons que nous ne pouvons pas le recommander. Jusqu'à quel niveau aller pour ces patients ?

M. le D^r LENGLINÉ.- Cela paraît raisonnable, dans la place dans la stratégie, de recommander de ne pas utiliser ce médicament chez les patients réfractaires à un anticorps anti-CD38.

[REDACTED], pour la HAS.- En l'absence de données.

M. le D^r LENGLINÉ.- Je veux bien relire le projet.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Tout à fait.

M^{me} le D^r DEGOS.- C'est adopté sur table après validation d'Étienne.

M. le P^r CLANET.- Vous recherchez le CD38, sur les réfractaires, avant de traiter.

M. le D^r LENGLINÉ.- Les cellules de myélome sont toujours quasiment CD38⁺. Après, des patients réfractaires primaires à l'utilisation de daratumumab, ce n'est pas fait en routine. Nous n'avons pas tellement d'alternative derrière.

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

[REDACTED], pour la HAS.- Pour Darzalex, nous avons mis une mise en garde par rapport à l'immunosuppression. Je crois que c'était surtout par rapport à l'administration au long cours. Est-ce que cela se justifie ici dans des situations de recrudescence ?

M. le D^r LENGLINÉ.- Je dois regarder la formulation, mais nous pouvons pas mal coller à ce qui était recommandé pour Darzalex. Je suis partisan pour faire pareil.

[REDACTED], pour la HAS.- Je ferai une proposition.

M^{me} le D^r DEGOS.- Avez-vous mis un peu de vigilance sur les cancers cutanés ?

[REDACTED], pour la HAS.- C'est marqué dans la discussion et dans le corps du document. Pour l'instant, c'est un risque en suivi de pharmacovigilance.

M. le P^r GUILLOT.- C'est compliqué, puisque l'imputabilité, compte tenu de l'âge des patients, des différents traitements reçus, successifs ou associés, même s'il faut être toujours vigilant sur les cancers cutanés, je te rejoins, mais les chiffres ne sont pas extraordinaires.

M^{me} le D^r DEGOS.- C'est suivi.

M. le P^r GUILLOT.- Une spinose cellulaire à 65 ans ou 70 ans, c'est banal dans la pratique. Si c'est dans le PGR et qu'il y a un suivi, il n'y a pas besoin de warning spécifique.

M. le D^r LENGLINÉ.- Ces patients ont une médiane de survie globale de 1,5 an.

M^{me} le D^r DEGOS.- Le risque relatif est faible.

M. le P^r GUILLOT.- Il faut les surveiller sans trop insister.

M^{me} le D^r DEGOS.- Tant mieux.

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