



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 5 janvier 2022

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

AVERTISSEMENT

En application des articles L. 1451-1-1 et R. 1451-6 du Code de la santé publique, la HAS réalise un enregistrement des séances de la commission de la transparence (CT), de la Commission d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé (CNEDIMTS) et de la Commission évaluation économique et santé publique (CEESP). Pour en faciliter la communication et la compréhension, la HAS a fait le choix de recourir à une transcription des débats par l'intermédiaire d'une société prestataire

Cette prestation associe une saisie directe des débats par sténotypie et une transcription assistée par ordinateur ainsi qu'une relecture médicale. L'objet de cette transcription est de permettre de tracer le déroulé des débats dans un souci de transparence et non de fournir une information scientifique validée. En effet, malgré le professionnalisme de cette prestation, il peut persister dans le texte final des incongruités ou des inexactitudes liées à l'usage d'un vocabulaire hautement spécialisé ou à la nature même des échanges verbaux. La HAS n'effectue aucune validation de ces documents.

La HAS rappelle que les seuls documents validés et opposables sont le procès-verbal de la séance et l'avis définitif de la Commission qui sont mis en ligne sur le site de la HAS.

Pour la publication des transcriptions, et dans un but de protection du secret industriel et commercial, certains mots peuvent avoir été occultés. Les occultations éventuelles sont de la responsabilité de l'entreprise exploitant le produit évalué.

Toute reprise d'un ou plusieurs extraits d'une transcription doit être accompagnée d'une mention en précisant la source et respecter la législation sur la publicité.

Les membres des commissions s'expriment à titre personnel dans le cadre de leur mission d'expertise. Les agents de la HAS (chefs de service, adjoints, chefs de projet) représentent l'institution et s'expriment en son nom.

La HAS rappelle que la connaissance des propos tenus en séance par les membres des commissions et les agents de la HAS ne peut en aucun cas justifier des contacts directs de quelque nature que ce soit avec ces personnes, lesquelles sont tenues à une obligation de confidentialité conformément à l'article R. 161-85 du Code de la sécurité sociale.

1. DARZALEX – Examen – Extension d’indication

Élisabeth Gattulli, pour la HAS.- Pour ce dossier, nous n’avons pas de déport. Nous allons accueillir le Professeur Éric Deconinck, qui est dans la salle d’attente, et pour qui il n’a pas été identifié de lien susceptible de le mettre en situation de conflit d’intérêts. Je le fais entrer.

(Éric Deconinck rejoint la séance.)

Pierre Cochat, Président.- Bonjour, Monsieur Deconinck. Merci de vous joindre à nous pour l’évaluation de DARZALEX dans l’amylose AL. Nous allons d’abord réécouter notre chef de projet. Ensuite, nous vous laisserons la parole. Nous avons une contribution d’une association, qui est l’Association française contre l’amylose. Nous aurons ensuite un échange avec vous.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Vous examinez aujourd’hui la demande d’extension d’indication de la spécialité DARZALEX, daratumumab, sur la liste des spécialités agréées à l’usage des collectivités. DARZALEX est utilisé en association avec le cyclophosphamide, le bortézomib et la dexaméthasone pour le traitement des patients adultes atteints d’amylose systémique à chaînes légères nouvellement diagnostiquée. DARZALEX a obtenu l’AMM dans l’indication évaluée le 21 juin 2021. Il s’agit du premier médicament ayant l’AMM dans cette indication.

DARZALEX a par ailleurs une AMM dans le myélome multiple et a déjà été évalué par la commission de la transparence dans cette indication. La demande d’inscription de DARZALEX dans le traitement des patients adultes atteints d’amylose systémique à chaînes légères nouvellement diagnostiquée, en association avec le cyclophosphamide, le bortézomib et la dexaméthasone, repose sur une étude clinique de phase 3 en ouvert, randomisée, versus comparateur actif, dont l’objectif principal était de comparer l’efficacité et la tolérance de l’association du daratumumab, bortézomib, cyclophosphamide et dexaméthasone à l’association de bortézomib, cyclophosphamide et dexaméthasone.

Le laboratoire, dans ce dossier, revendique un SMR important, une ASMR modérée en termes d’efficacité dans la stratégie thérapeutique du traitement de première ligne des patients adultes atteints d’amylose AL systémique, et il revendique un ISP. Je laisse la parole au Professeur Deconinck pour la présentation de son rapport.

Éric Deconinck.- Merci beaucoup. Je me présente, je suis le Professeur Éric Deconinck, je suis chef de service d’hématologie au CHU de Besançon et je suis aussi le responsable local du centre de compétence sur les amyloses, dont le centre de référence est à Limoge avec le Professeur Arnaud Jaccard.

Je fais un petit rappel sur l’amylose systémique, qui reste une pathologie rare qui est due à l’expansion clonale de plasmocytes CD38 positifs, qui excrètent des chaînes légères libres qui se transforment en substance amyloïde qui va ensuite se développer dans les différents organes, et c’est ce qui fait la gravité de cette maladie avec une atteinte qui peut être soit une atteinte d’organe unique, soit le plus souvent une atteinte multisystémique. C’est vraiment une pathologie rare. On peut l’estimer, même si c’est toujours difficile dans ce type de

pathologie, à environ 700 nouveaux cas par an en France, avec une très légère prédominance masculine et un âge médian de survenue de l'ordre de 65 ans.

Le pronostic de la maladie est par contre extrêmement sévère, avec moins de 5 % des patients qui seront en vie à plus de 10 ans, et une médiane de survie sans traitement qui est habituellement de l'ordre de 1 an, ou de 13 à 14 mois. Les organes critiques qui sont principalement touchés sont le rein et le cœur, et c'est ce qui fait souvent la gravité de la pathologie, mais ce ne sont pas les seuls organes qui peuvent être atteints. La peau, le foie, la moelle osseuse, le tube digestif, le système nerveux central ou périphérique peuvent également être envahis, avec souvent un retentissement important sur la qualité de vie des patients, avec des patients qui se retrouvent en dialyse ou dans des tableaux d'insuffisance cardiaque extrêmement sévères devant lesquels on reste extrêmement démunie, en dehors éventuellement de la transplantation si on a réussi à contrôler la maladie sous-jacente.

De temps en temps, cette pathologie peut être associée à un myélome multiple, ce qui à ce moment-là n'entre pas strictement dans le cadre de l'examen que vous faites aujourd'hui, mais ce n'est que dans 10 % des cas que l'on a un myélome authentique avec des critères CRAB qui justifient un traitement du fait de la pathologie myélomateuse, et dans la très grande majorité des cas c'est la pathologie amyloïde elle-même qui justifie le traitement. Ses modalités diagnostiques sont maintenant bien connues, avec la coloration rouge Congo sur les prélèvements histologiques.

Ce qui a un peu révolutionné et facilité grandement la classification et l'individualisation de cette amylose AL, c'est la possibilité de doser les chaînes légères libres au niveau sanguin et au niveau urinaire, ce qui est maintenant disponible avec une technique bien validée depuis maintenant une dizaine d'années. C'est ce qui a permis la création, en association avec l'intergroupe français du myélome, d'un centre de référence sur les pathologies amyloïdes, notamment cette amylose AL, et des centres de compétence dans les différentes régions.

En ce qui concerne la demande présentée aujourd'hui, elle repose effectivement sur une étude multicentrique randomisée de phase 3 conduite au niveau international vu la rareté de la pathologie. À mon sens, il n'y a pas de souci méthodologique particulier pour cette étude qui a vraiment été très bien construite et qui a inclus 388 patients. C'est une étude qui a été ouverte entre 2017 et février 2020 avec 140 centres ouverts répartis dans 22 pays, avec 11 centres en France. La France a participé pour environ 10 % au niveau d'inclusion, avec 38 patients qui ont été inclus. Les critères diagnostiques étaient très précis et correspondent à ceux que l'on utilise couramment.

Ils avaient pris la précaution de stratifier les groupes de traitement sur la possibilité ou non de recourir à une autogreffe de cellules souches périphériques, qui dans certains pays est encore considérée comme un des traitements de référence dans l'amylose. C'est un traitement qui a été abandonné en France, puisqu'une étude française avait été conduite, avec certes une grande activité contre la maladie, mais un coût toxique qui avait été jugé non acceptable. On privilégiait un traitement par chimiothérapie exclusive sans intensification thérapeutique en France.

L'étude ANDROMEDA, qui a été soumise à publication dans le New England Journal of Medicine en 2021, montre donc un effet sur tous les objectifs qui ont été fixés, donc à la fois

la réponse hématologique, c'est-à-dire l'arrêt de production de chaînes légères libres, qui est l'élément fondamental pour obtenir une réponse dans l'amylose, et l'évolution favorable qui peut être observée sur les organes et principalement les organes critiques, le cœur et le rein.

Le bras expérimental, qui incluait le daratumumab en association avec la chimiothérapie par bortézomib, cyclophosphamide et dexaméthasone, montre un avantage significatif, que ce soit sur la réponse hématologique complète ou sur l'absence de dégradation des fonctions rénales et cardiaques. La fonction cardiaque notamment est un élément très important puisque les gens qui sont en insuffisance cardiaque au moment où on débute le traitement de leur amylose ont une durée médiane de survie de moins de 6 mois, donc un pronostic extrêmement sévère. Ici, on a une durée de réponse qui a été franchement accélérée dans le bras daratumumab, et surtout des taux de réponse qui ont été triplés, aussi bien sur la réponse hématologique que sur la réponse d'organes.

À mon sens, l'association de daratumumab à la chimiothérapie — j'emploie le vocable chimiothérapie pour désigner l'association bortézomib-dexaméthasone-cyclophosphamide — apporte réellement un plus pour les patients. C'est encore un peu tôt pour évaluer de façon significative la durée de survie, mais les données préliminaires laissent attendre un bénéfice qui va se traduire en survie globale également, et qui se traduit déjà en amélioration d'organes, en amélioration sur la réponse hématologique, et également en amélioration sur la qualité de vie, puisqu'une étude de qualité de vie avait aussi été faite avec les différents questionnaires de qualité de vie assez classiques qui sont utilisés dans ce type d'étude.

À mon sens, même s'il s'agit d'une seule étude, cette étude a été bien conduite, avec un large recrutement pour une pathologie rare, et elle a clairement démontré un impact significatif et important de l'ajout du daratumumab à la chimiothérapie qui est décrite. Cette chimiothérapie est par ailleurs le traitement de référence qui, en l'absence de daratumumab, est utilisé actuellement en France. Suivant les pays, différents protocoles à base de bortézomib peuvent être utilisés. En France, c'est déjà l'association bortézomib-cyclophosphamide-dexaméthasone qui était retenue, et donc le bras de référence correspond tout à fait au traitement qui est en cours actuellement dans notre pays, sans recours à l'intensification thérapeutique avec autogreffe.

Je serai très bon sur la tolérance, puisque comme cela a été dit, le traitement est déjà largement utilisé par les équipes d'hématologie dans la pathologie myélomateuse. Il n'y a pas eu de signal de danger ou d'événement indésirable inhabituel qui ait été observé dans cette population. Le schéma d'administration en voie sous-cutanée est particulièrement adapté à cette pathologie où, comme je vous l'ai déjà dit, les organes qui souffrent sont principalement le rein et le cœur. Le fait de ne pas avoir à porter de traitement en perfusion avec une hyperhydratation est tout à fait satisfaisant et bénéfique pour ces patients.

La population cible correspond tout à fait aux amyloses telles que celles que l'on voit se présenter actuellement, et la cible thérapeutique et de population me semble tout à fait adaptée à la demande qui est faite par le laboratoire. À mon sens, on peut soutenir les demandes qu'ils font, en termes de service médical rendu, d'ASMR et d'impact au niveau de la santé publique également. Je n'ai pas de critique majeure, ni sur la méthodologie de cette étude, ni sur cette conclusion.

Voilà le résumé de mon rapport.

Pierre Cochat, Président.- Parfait, merci beaucoup. Nous avons déjà quelques questions. Michel Clanet ?

Michel Clanet, Vice-Président.- Ma question est la suivante. Dans cette étude, on voit qu'il y a une certaine discordance entre la réponse complète hématologique, qui est donc celle de diminuer au maximum le taux de protéine qui va pouvoir se déposer dans une configuration anormale, et l'effet sur les organes.

Considérez-vous que la diminution du taux de chaînes légères est un mécanisme suffisant ? Quand on fait référence aux autres types d'amylose, on sait très bien que même si l'on diminue le taux de la protéine, ce qui est un effet favorable, la protéine qui a la configuration anormale continue d'avoir un impact sur le métabolisme cellulaire et continue d'avoir des effets délétères. On le voit très bien dans la maladie d'Alzheimer ou dans d'autres maladies neurodégénératives, et c'est vrai dans l'amylose à transthyrétine. Est-ce que ce facteur-là ne peut pas aussi exister dans ce type d'amylose à chaînes légères, et peut-être expliquer qu'il n'y ait pas une correspondance parfaite entre la diminution du taux et l'efficacité sur les organes ?

Éric Deconinck.- Votre remarque est tout à fait juste. La réponse hématologique est le critère qui était le plus facile à évaluer et à mesurer de façon quantitative, et dans ce type d'amylose, c'est un préalable si l'on veut stopper l'évolution de la maladie.

Dans certains cas, et c'est l'expérience clinique que nous avons tous, si l'atteinte d'organes n'était pas trop avancée au moment où l'on a pu débiter le traitement de l'amylose, on a pu observer des améliorations, donc des patients qui étaient en dialyse et qui peuvent sortir du processus de dialyse, des patients qui étaient en attente de greffe cardiaque et qui récupèrent un certain degré de fonction cardiaque, mais pour cela il faut pouvoir être intervenu suffisamment tôt avant que le dépôt de chaînes légères ne soit trop important. À l'heure actuelle, il n'y a pas de traitement qui permette de désinfiltrer les organes qui ont été trop massivement atteints.

À ma connaissance, il y avait eu une tentative d'étude il y a quelques années mais qui s'est vite arrêtée puisque le traitement avait finalement été plus toxique que bénéfique. Le seul moyen d'action que l'on ait dans cette amylose, et c'est la différence par rapport aux autres amyloses auxquelles vous faisiez référence, c'est que l'on peut agir de façon drastique sur la production des chaînes légères, et si l'accumulation n'a pas été trop importante, une certaine réversibilité peut être observée. Par contre, chez les patients trop atteints, effectivement on observe encore des patients qui restent en dialyse ou même dont la fonction rénale s'aggrave, ou d'autres qui décèdent d'une complication cardiaque malgré le fait d'avoir obtenu une bonne réponse hématologique. La corrélation n'est pas aussi stricte que cela.

Michel Clanet, Vice-Président.- Merci.

Pierre Cochat, Président.- Avant de passer aux autres questions, il y a une contribution d'association. Je ne sais pas si c'est présenté par Jean-Pierre ou Catherine.

Jean-Pierre Thierry, membre de la CT.- L'association française contre l'amylose existe depuis 1994 et elle vient d'être agréée en octobre par le ministère de la Santé. Elle réunit 450 membres, mais elle touche 1 700 personnes à travers un réseau social. Ils ont fait une contribution qui s'appuie notamment sur les résultats d'études de qualité de vie qui ont été réalisées en France, une première étude avec les deux centres de référence de Limoges et de Poitiers, et une deuxième qui est en cours sur l'impact de l'amylose au quotidien. Elle s'appuie sur l'information qui vient d'une alliance internationale, l'Amyloidosis Alliance, qui a été créée en juin 2018 sous présidence française, et qui réunit 20 associations dans 20 pays différents.

Concernant l'impact de la maladie, Monsieur Deconinck en a parlé, mais ce qui ressort c'est l'importance de l'errance diagnostique puisque les études montrent que l'erreur diagnostique dure en moyenne 13,5 mois. Les symptômes sont l'essoufflement, la fatigue extrême, les troubles rénaux, œdèmes et prise de poids, les fourmillements et la paresthésie, les vertiges, les douleurs, l'amaigrissement, l'alternance de constipation et de diarrhées et les problèmes cardiaques dont on a parlé, avec un retentissement important sur la vie, au travail, qui entraîne une impossibilité de travailler, des difficultés financières et un impact psychologique très important, y compris sur la vie affective et sexuelle. C'est toujours vu comme une maladie très rare et mal comprise par les proches, avec évidemment une dimension fatigue importante.

Ils abordent les traitements en disant qu'en fin de compte, il y a plusieurs protocoles de chimiothérapie, et ils insistent sur l'absence de standardisation et l'importance des effets secondaires. Le problème identifié, ce sont les défaits qui continuent à exister et le fait que le début de l'amélioration de l'état général sous traitement est très long à venir. Souvent, les patients ne ressentent pas beaucoup d'amélioration. L'autogreffe, quand elle est prévue, est une source très intense d'angoisse. Les modifications de traitement brouillent la perception du patient et altèrent sa confiance. Sont également citées la transplantation rénale et la double transplantation rein-cœur.

Il n'y a pas de connaissance directe rapportée du médicament, mais c'est l'étude ANDROMEDA qui est largement citée, avec, dit l'association, deux fois plus d'améliorations des atteintes cardiaques et rénales, avec un effet bénéfique sur la qualité de vie pendant le traitement. Ils sont donc au courant des nombreuses publications. Pour conclure, le daratumumab est attendu par les patients avec un immense espoir. C'est une chance nouvelle, et l'association demande à disposer sans restriction au plus vite de ce médicament.

Pierre Cochat, Président.- Très bien. Merci, Jean-Pierre. Il y a ensuite une question de Serge.

Serge Kouzan, membre de la CT.- Bonjour. Ma question est cousine germaine de celle de Michel Clanet, parce que comme critère secondaire, il y avait « survie sans progression et sans dégradation d'organes majeurs », et le résultat n'est pas statistiquement différent, avec le seuil qui était prédéfini du fait de la séquence de hiérarchie des critères secondaires. En fait, si je comprends bien, on a une démonstration de l'obtention d'une fréquence accrue de réponses complètes, mais pour le moment on n'a pas de traduction sur les améliorations d'organes.

Dans ce contexte, je voulais savoir si par hasard il y avait eu des analyses plus fouillées pour voir si, en fonction de la durée de l'atteinte d'un organe donné, il y avait plus ou moins d'amélioration. Je voulais savoir quelle était l'opinion de l'expert là-dessus.

Éric Deconinck.- Comme je le disais tout à l'heure, si la dégradation d'organe est trop importante initialement, même si on met le patient en rémission complète, il n'en aura peut-être pas l'ensemble du bénéfice. Cela rejoint un peu la remarque qui a été faite par l'association sur l'importance du diagnostic précoce et de la mise en place rapide d'un traitement.

Dans ce cadre-là, l'ajout du daratumumab, qui accélère aussi la réponse hématologique et donc bloque le plus rapidement possible la sécrétion de chaînes légères libres, offre des chances de récupération à mon avis plus importantes, même si ce n'est pas formellement démontré du fait de la construction de la méthodologie statistique de l'étude. J'avais bien vu cela. De mon expérience clinique personnelle, on voit des patients s'améliorer s'ils sont pris suffisamment tôt.

On voit des gens qui étaient en dialyse qui arrivent à vivre sans dialyse, des fonctions cardiaques qui s'améliorent, et des gens qui ne pouvaient plus marcher et qui peuvent se remettre à déambuler, donc je crois que le bénéfice sera là, avec la difficulté de ce double aspect physiopathologique de la production de chaînes légères libres d'une part, et du fait qu'une fois qu'elles sont produites de façon trop importante et fixées de façon irréversible dans les organes, une part de la fonction ne récupérera sûrement pas et en tout cas pas pour l'ensemble des patients.

Pierre Cochat, Président.- Ok.

Éric Deconinck.- L'étape suivante serait d'avoir soit une membrane de dialyse, soit un traitement qui permette de chélater les chaînes déjà fixées, mais pour l'instant ce n'est pas disponible. La membrane de dialyse qui avait été testée, pour les gens qui avaient essentiellement une atteinte rénale, n'avait pas tenu ses promesses.

Pierre Cochat, Président.- Jean-Claude Daubert ?

Jean-Claude Daubert, membre de la CT.- C'est une question de cardiologue. J'étais surpris par les critères qui ont été utilisés pour l'évaluation de l'atteinte cardiaque dans ANDROMEDA. Vous nous avez expliqué tout à l'heure toute l'importance pronostique de l'atteinte cardiaque, et effectivement, dans ANDROMEDA, sur les 56 décès qui sont survenus dans l'étude, 29 dans le bras contrôle et 27 dans le bras daratumumab, la grande majorité était de cause cardiaque. Il est donc essentiel, dans ces conditions, d'avoir une évaluation rigoureuse de l'atteinte cardiaque et de son évolution.

J'étais surpris que pour évaluer la détérioration majeure d'organes on mette sur le même plan la transplantation cardiaque, qui malheureusement est exceptionnelle dans cette situation compte tenu de la pénurie d'organes, l'implantation d'un système d'assistance ventriculaire gauche, qui dans ce cas va le plus souvent constituer une assistance définitive, et à côté, des modes d'assistance temporaires comme la contre-pulsion intra-aortique, qui est une méthode très ancienne d'assistance cardiaque temporaire et qui n'est indiquée que dans les

pathologies aiguës et potentiellement réversibles, et qui manifestement n'a pas sa place dans ce type de pathologie. Là, je n'ai pas bien compris.

J'étais aussi assez surpris par les critères qui ont été utilisés pour évaluer la réponse, et à l'opposé la progression. En toute logique, réponse et non-réponse, ou progression, auraient dû être évaluées sur les mêmes critères. Or, les investigateurs ont utilisé des critères différents, des critères faibles pour évaluer la réponse, la classe NYHA, le NT-proBNP, et à l'inverse des critères beaucoup plus durs pour la progression, comme s'ils avaient voulu valoriser la réponse et à l'inverse dévaloriser la progression. J'avoue ne pas avoir bien compris ces choix qui contrastent avec ceux qui sont beaucoup plus clairs pour l'atteinte rénale.

Avez-vous une explication à ce choix ?

Éric Deconinck.- Non. N'étant pas cardiologue moi-même, je n'ai pas votre compétence pour juger de ces éléments. C'est vrai que là aussi, parmi les cardiologues, il faut que l'évaluation de l'amylose soit faite par des cardiologues entraînés et qui aient l'habitude de cette pathologie, parce que si j'ai bonne mémoire, la fraction d'éjection ventriculaire est relativement conservée généralement et n'est pas forcément un bon paramètre.

Après, comme vous l'avez vu, c'est une étude très multicentrique, internationale, où je pense qu'il a dû y avoir une négociation et un consensus pour définir un certain nombre de critères qui étaient évaluable dans les différents pays où était présentée l'étude, et c'est peut-être cela qui a abouti à cette certaine hétérogénéité. Après, on ne peut pas totalement exclure qu'il y ait un petit biais sur l'évaluation, comme vous le suggériez, avec des critères un peu plus durs concernant la détérioration et un peu plus sensibles en ce qui concerne l'amélioration, en sachant qu'en effet, le taux de BNP est quand même plutôt assez fiable dans cette pathologie comme facteur d'amélioration, semble-t-il, d'après la modeste expérience que j'en ai et avec les limitations liées au fait que je ne suis pas un spécialiste de la pathologie cardiaque.

Jean-Claude Daubert, membre de la CT.- Merci.

Pierre Cochat, Président.- Jean-Christophe Lega ?

Jean-Christophe Lega, membre de la CT.- Merci de me donner la parole. J'ai deux questions, deux commentaires. La première sera en miroir de celle de Jean-Claude, qui fait toujours d'excellentes remarques, pour dire que sur le second critère d'évaluation, puisque c'était une analyse hiérarchique, on a un composite, et en fait, la major organ deterioration ne sort pas. C'est un événement qui est exceptionnel. C'est de 4% à 1% en fonction des deux bras, et finalement, c'est la progression hématologique, et non pas le décès, qui tire les résultats.

En fait, cela revient à valider le fait que le daratumumab est un bon médicament pour prévenir et/ou traiter le myélome, et pour le coup c'est de la prévention, et il y a très peu de patients qui avaient un myélome ou la progression du myélome, mais c'est pour vous dire que finalement c'est un peu la duplication d'un mécanisme qu'on subodorait. C'est la première chose, sur l'analyse du composite, qui est donc discutable, je suis bien d'accord avec cela.

Par ailleurs, on m'avait sollicité pour un point d'analyse statistique toujours sur ce même critère, qui utilise une méthode dite « inverse probability of censoring weighting method », donc une méthode de pondération inverse selon la probabilité de censure qui, pour essayer de faire simple, minore le poids des patients dans l'analyse s'ils ont eu recours à un traitement de rattrapage ou à une seconde ligne. Ce traitement de rattrapage est plus fréquent dans le groupe contrôle, mais évidemment cela minore énormément ce qu'il peut se passer.

Dans une certaine approximation, on pourrait dire que c'est une analyse per protocol. Autrement dit, cette méthode statistique qui est peu utilisée, puisqu'à ma connaissance ce n'est pas du tout un gold standard, permet de voir l'effet théorique du traitement expérimental si les patients ne pouvaient pas recevoir de traitement de seconde ligne. Cela s'oppose au travail que nous sommes en train de faire, qui est une analyse en théorie en ITT où nous devons évaluer une stratégie globale, y compris le traitement de rattrapage, puisque c'est le standard of care versus un traitement expérimental dans l'idée que normalement cela devrait réduire la mortalité toutes causes.

C'est pour vous dire que ce n'est pas évident. J'aurais aimé voir une analyse en ITT brute sur ce critère hiérarchique. Ils ont aussi inclus les censures pour perdus de vue, et j'aurais aimé avoir des méthodes un peu plus classiques pour gérer les données manquantes. Sylvie a évoqué le gold standard ce matin.

Éric Deconinck.- Je suis d'accord avec vous. J'avais bien vu cette faiblesse sur le plan statistique et cette méthodologie un peu compliquée sur le critère composite. Après, ce qu'il faut savoir, c'est que le traitement de rattrapage pour les gens qui avaient le bras non expérimental a été dans la grande majorité des cas l'ajout du daratumumab, ce qui peut encore ajouter un peu à la confusion aussi, mais on attendait tellement d'efficacité de ce traitement que cela n'apparaissait pas licite non plus de ne pas pouvoir proposer le daratumumab avec un croisement de traitement, ce qui complique toujours les analyses en intention de traiter ensuite, nous sommes bien d'accord.

Jean-Christophe Lega, membre de la CT.- Connaissez-vous la proportion de cross-overs ?

Éric Deconinck.- Je crois que je l'ai notée quelque part. Je ne m'en souviens plus, là.

Étienne Lengliné, Vice-Président.- C'est 25 %.

Éric Deconinck.- Voilà, c'est cela.

Sylvie Castaigne, membre de la CT.- C'est 61 %. C'est-à-dire que 61 % des patients du groupe contrôle ont reçu du daratumumab, je crois.

Étienne Lengliné, Vice-Président.- Moi, j'avais noté 25 %.

Éric Deconinck.- Ils n'ont pas tous reçu du daratumumab en rattrapage, je crois. Il y en a un certain nombre. Je ne retrouve plus le chiffre.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- J'avais noté 25 % aussi.

Pierre Cochat, Président.- Il y a un commentaire de Hugues.

Hugues Blondon, membre de la CT.- C'est un commentaire d'ordre plutôt général. Nous sommes face à une pathologie extrêmement rare, avec apparemment moins de 700 patients par an en France, et on ne peut que se féliciter du fait qu'il y ait une phase 3 bien menée. Pour beaucoup d'autres pathologies rares, nous avons malheureusement des données produites par les industriels qui sont de beaucoup plus mauvaise qualité, des phases 2, voire des phases 1, et des données non comparatives, nous l'avons vu récemment.

Ne serait-ce que pour cet effort de l'industriel, on a envie de valoriser le travail. Dans cette idée, je voulais savoir s'il y avait un suivi prévu des données, si nous allions avoir des données de survie à long terme. Je voulais savoir ce qui était prévu pour la suite de l'étude, et si nous pouvons éventuellement demander une réévaluation au bout de quelques années sur des données qui seraient produites.

Pierre Cochat, Président.- Je ne sais pas si c'était prévu par le laboratoire mais en tout cas nous pouvons parfaitement le demander, c'est clair.

Éric Deconinck.- Cela m'étonnerait qu'ils n'actualisent pas les données au moins pour valider l'impact sur la survie globale, parce qu'à mon avis cela sortira de façon significative. Je pense que ce sera fait.

Étienne Lengliné, Vice-Président.- La survie globale est le deuxième critère secondaire hiérarchisé et la séquence hiérarchique des analyses s'est interrompue avec l'analyse de la PFS liée aux atteintes d'organes, donc les données de survie globale seront vraisemblablement analysées, mais elles resteront exploratoires.

Éric Deconinck.- Oui, avec les limites méthodologiques que l'on soulevait tout à l'heure.

Pierre Cochat, Président.- S'il n'y a pas d'autres questions, nous vous remercions beaucoup pour toutes ces précisions et pour votre expertise. Nous vous souhaitons une bonne fin de journée. Merci.

Éric Deconinck.- À vous aussi, merci beaucoup. Au revoir.

(Éric Deconinck quitte la séance.)

Pierre Cochat, Président.- Je ne sais pas si vous aviez d'autres questions ou commentaires.

Serge Kohnan, membre de la CT.- Oui, moi. Je suis un peu perturbé par l'influence ou non de la réduction biologique sur les organes cibles. En reprenant la publication du New England, ce sont exactement les mêmes chiffres puisque le p est à 0,02, et dans la publication, ils disent que c'est significatif. Ils ne parlent pas du tout de hiérarchisation statistique et d'interruption de la séquence, mais quand on voit le Kaplan-Meier des détériorations d'organes que je vous ai mis en commentaire, c'est quand même assez net donc j'aimerais savoir de la part des méthodologistes si on est border line ou si, comme le disait fort justement Hugues, il faut attendre le suivi à la fois sur la survie globale et sur le devenir des organes clés pour porter une conclusion plus favorable.

Pierre Cochat, Président.- Jean-Christophe Lega, nous attendons un peu ta réponse parce que nous souhaitons ton expertise mixte de méthodologiste et d'interniste sur la question. Peut-être que tu peux répondre à Serge.

Jean-Christophe Lega, membre de la CT.- Serge, peux-tu repréciser la discordance entre la publication et les documents qui ont été produits par l'industriel ?

Serge Kouzan, membre de la CT.- Le document préparatoire est clair. Il dit qu'il y avait un hazard ratio dont je ne me rappelle plus le chiffre, mais en tout cas cela faisait 0,58 ou quelque chose comme cela, et le p était à 0,0211. Néanmoins, comme le seuil présuppose une significativité, compte tenu du fait qu'il y avait une séquence hiérarchique, était un seuil encore plus bas, c'est pour cela que cela avait été interrompu. Cette nuance statistique n'apparaît absolument pas dans la publication du New England.

Par contre, dans la publication du New England, il y a ce Kaplan-Meier qui est assez éloquent donc je suis un peu perturbé, entre une conclusion méthodologiquement et statistiquement robuste de non-différence, et le fait qu'il y a quand même peut-être une différence. Je suis perturbé, comme le sont toujours les docteurs par rapport aux méthodologistes.

Jean-Christophe Lega, membre de la CT.- J'avais vu la publication du New England peut-être de manière naïve, ce qui fait que je n'avais pas repéré la discordance avec les documents préparatoires.

Étienne Lengliné, Vice-Président.- Il n'y a pas vraiment de discordance. C'est simplement que la publication du New England ne mentionne pas le fait que le petit p qu'ils indiquent n'est pas statistiquement significatif eu égard à la répartition du risque alpha qui était prévue au protocole.

Serge Kouzan, membre de la CT.- Exactement.

Étienne Lengliné, Vice-Président.- Sinon, ce sont les mêmes chiffres.

Serge Kouzan, membre de la CT.- Tout à fait. C'est la discordance dans la conclusion concernant la robustesse de la donnée.

Jean-Christophe Lega, membre de la CT.- C'est vrai que cela clôt le débat, d'autant plus qu'ils utilisent une méthode d'ajustement qui favorise plutôt le traitement expérimental par cette pondération inverse en cas de traitement de rattrapage par un traitement de seconde ligne.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Le Kaplan-Meier n'est pas pondéré, Jean-Christophe. Est-ce un Kaplan-Meier sur les données observées, ou est-ce sur des données pondérées ?

Étienne Lengliné, Vice-Président.- Je pense qu'il y a une censure pour les patients qui reçoivent un second traitement.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- C'est donc une censure simple.

Étienne Lengliné, Vice-Président.- C'est juste pour la courbe, quoi.

Jean-Christophe Lega, membre de la CT.- La courbe est une chose et la statistique en est une autre, d'autant plus qu'il y a l'intervalle de confiance, donc je pense que ce n'est pas la p value d'une méthode selon le log-rank. C'est vraiment le hazard ratio, bien évidemment.

Ils utilisent un ajustement avec quatre critères pour la censure. Je les cite de tête. Il y a un traitement de second recours, les patients perdus de vue, les patients pour lesquels il y a une fin de suivi sans perdus de vue, et le quatrième critère je ne sais pas. Ils ajustent sur le traitement de seconde ligne en faisant encore une fois une pondération inverse, donc les patients qui présentent ces censures compteront moins dans l'analyse. Je ne sais pas ce que tu en penses, Sylvie, mais j'ai trouvé 25 références d'essais qui utilisent cette méthode.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Nous allons revoir cela en février sur [REDACTED]. Ils ont fait la même chose. C'est une façon de faire une analyse en per protocol, puisque dès que le malade ne prend pas le médicament de l'essai, on lui donne une pondération faible. Ce qu'ils font modifie la structure des données et ce n'est plus du tout de l'intention de traiter. Comme tu l'as dit, c'est quand on veut avoir une démarche plutôt exploratoire, pas protocol. C'est plus comme cela que je le vois.

Ma question était de savoir si le hazard ratio est le même que dans le rapport. Est-il issu de ce modèle avec pondération inverse ? Ce qui est un peu étonnant, c'est que je me demande pourquoi on ne le fait pas sur tous les critères. Dans l'autre essai que nous verrons en février, ils le font sur un critère qui est considéré comme une complication cardiovasculaire, un effet délétère du traitement non attendu. Là, ils le font sur un critère d'efficacité et seulement sur celui-ci. Ils ne le font pas sur tous les critères.

Jean-Christophe Lega, membre de la CT.- Sur le versant clinique, il n'y a que cela, oui. Après, le reste, c'est de la censure sur données manquantes ou fins de suivi, pour faire simple. C'est sûr que cela rend ce critère extrêmement fragile.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Pour moi, ce sont des analyses qui sont complémentaires d'une analyse en intention de traiter mais qui ne peuvent pas se substituer à l'ITT, parce que justement c'est difficile d'interpréter si l'on n'a pas une description très précise de ces causes de censures dans les deux bras. Manifestement c'est déséquilibré, donc c'est un peu ennuyeux de se baser uniquement là-dessus.

Serge Kouzan, membre de la CT.- Si je peux reformuler mon questionnement, l'essai montre qu'il y a une amélioration biologique indiscutable. Est-ce que cette amélioration biologique se traduit par une amélioration des organes cibles ? Si oui, c'est plutôt une ASMR III. Sinon, c'est plutôt une ASMR IV, en tout cas de mon point de vue.

Sylvie Castaigne, membre de la CT.- Est-ce que je peux dire quelque chose ?

Pierre Cochat, Président.- Vas-y.

Sylvie Castaigne, membre de la CT.- Je ne pars pas dans la méthodologie, parce que je ne suis pas assez compétente. Je regarde les résultats du New England parce que je n'avais pas eu le temps de bien regarder. La médiane de follow up est courte. Elle est de 11 mois pour cette étude, mais quand on regarde les résultats, on a 53 % des patients dans le bras daratumumab

qui répondent hématologiquement, contre 18 % dans l'autre bras. Ensuite, quand on regarde la réponse au niveau des organes, pour la réponse cardiaque à 6 mois, c'est 41 % dans le bras daratumumab contre 22 % dans le bras contrôle. Pour la réponse rénale, c'est 53 % dans le bras daratumumab contre 24 % dans le bras contrôle.

J'espère que ce sont les mêmes patients, mais on a l'impression qu'il y a une concordance. En tout cas dans les pourcentages, quand on lit globalement comme cela sans entrer dans de la statistique pure et dure, on a l'impression que les réponses sont concordantes. C'est vrai que cela fait évidemment un petit p très significatif pour la réponse hématologique et moins pour les autres réponses, puisque cela fait du 0,02.

En replaçant dans le contexte, vous le savez bien, l'amylose est une maladie effroyable. On n'avait rien comme traitement jusqu'à ce qu'il y ait VELCADE-ENDOXAN-DEXAMETHASONE, qui a été une bonne association et donc un back bone tout à fait efficace, et puis le daratumumab, à l'évidence, comme dans le myélome. Finalement ce n'est pas la même maladie, mais cela y ressemble beaucoup. Ce sont des plasmocytes tumoraux qui sont responsables de ce dépôt d'amylose. Le daratumumab a montré maintenant son efficacité dans quatre avis de la commission de la transparence, puisque ça prépare la réévaluation de DARZALEX dans le myélome.

Pour moi, cela va dans le même sens. Je ne crois pas qu'il serait intéressant de revenir encore plus tard pour réévaluer cette étude dans une maladie très rare, etc. Est-ce qu'on ne dira pas à ce moment-là « oui, mais la survie globale on n'avait pas le droit de la regarder parce que ce n'était pas statistiquement bien, puisque l'étude s'est arrêtée dans l'analyse des critères hiérarchisés », etc. ? Je pense que c'est un bon médicament. Tout concorde, si l'on peut dire.

Maintenant, c'est vrai, est-ce qu'on va avoir une amélioration fantastique au niveau des organes ? Comme l'a dit tout à l'heure le Professeur Deconinck, ce qu'il faut, c'est intervenir le plus tôt possible au diagnostic de cette amylose avant qu'elle ait détruit le cœur et le rein si on veut avoir une réponse, et donc mettre le daratumumab, qui est un médicament efficace, le plus tôt possible. Tout cela ne vous permet peut-être pas de différencier entre l'ASMR III et l'ASMR IV. Cette étude n'est pas parue dans le New England pour rien. Je pense que tout le monde attendait une amélioration dans cette maladie.

Jean-Christophe Lega, membre de la CT. - Sylvie, si je peux me permettre, il y avait beaucoup de perdus de vue et c'est tout à fait exploratoire. Il y a la moitié des patients qui ne sont pas évaluable sur ces deux critères.

Sylvie Castaigne, membre de la CT. - Oui, ils le disent, d'ailleurs.

Jean-Christophe Lega, membre de la CT. - Il n'y a pas de p value en face, et comme on a perdu la moitié des patients, évidemment ce n'est qu'indicatif parce que la perte d'information des patients n'est jamais anodine. Ce n'est pas lié au hasard. Je crois que Serge dit très bien les choses. Au-delà de tes excellentes remarques, Sylvie, si on pense qu'il y a une conviction majeure que cela améliore les dommages d'organes, le pronostic global, et je pense qu'on n'en a pas la preuve, c'est une ASMR III. Si on considère que c'est surtout un effet biologique sur la réponse du clone, et cela on en est certain, ce serait plutôt une ASMR IV, en sachant

qu'il n'y a pas d'analyse de surrogacy. Quand on creuse il y a peu d'études, donc on ne peut pas voir la corrélation entre la réponse sur le clone et la réponse sur les organes.

Hugues Blondon, membre de la CT.- Je reviens sur ce que j'ai dit tout à l'heure. Encore une fois, c'est une maladie très rare. Nous avons la chance d'avoir une étude qui est de qualité, malgré ses limites, et qui est une phase 3. Dans mon opinion, en tout cas, j'insiste sur le fait que c'est sans doute quelque chose à valoriser en termes d'ASMR.

Pierre Cochat, Président.- Je suis de ton avis. Jean-Christophe Mercier ?

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- Ma remarque, c'est que ce sont 109 centres dans 22 pays, en Europe, en Asie, en Pacifique. C'est compliqué d'avoir un suivi prolongé de qualité. Pour avoir mené des études multicentriques, je peux vous dire que c'est compliqué.

Pierre Cochat, Président.- C'est sûr. Je propose que nous passions au vote. Le Bureau proposait un SMR important et une ASMR IV ou V. Cela a été discuté, Sylvie a posé le problème de l'ASMR III. Personnellement, il me semble que l'ASMR IV est probablement plus adaptée. Je vous laisse à vos réflexions.

Élisabeth Gattulli, pour la HAS.- Il y a aussi un ISP, je crois.

Pierre Cochat, Président.- Il y avait une demande d'ISP.

Élisabeth Gattulli, pour la HAS.- Oui, ils revendiquaient un ISP.

Pierre Cochat, Président.- Nous avons dit « pas d'ISP », au niveau du Bureau. Nous pouvons reprendre cet aspect-là. Je vais reprendre la doctrine. Nous sommes dans une maladie considérée comme rare. Nous sommes d'accord. C'est moins de 1 sur 2 000.

Michel Clanet, Vice-Président.- Il n'y a pas de démonstration formelle de la morbidité.

Pierre Cochat, Président.- Il faudrait que l'on ait un impact supplémentaire sur la morbidité et une amélioration importante dans le parcours de santé et/ou de vie, ce qui n'est pas le cas. On peut aussi analyser les choses différemment et considérer que le besoin n'est pas couvert. Il n'est pas totalement couvert, je trouve.

Sylvie Castaigne, membre de la CT.- Il ne sera jamais totalement couvert.

Pierre Cochat, Président.- Oui, il ne sera jamais totalement couvert, mais si on est dans un besoin non couvert, l'exigence est un peu différente.

Étienne Lengliné, Vice-Président.- Ce n'était pas contre placebo. Il y a quand même un standard de traitement.

Michel Clanet, Vice-Président.- Il y a un comparateur.

Pierre Cochat, Président.- Oui, donc on ne peut pas le retenir.

Étienne Lengliné, Vice-Président.- En général, on considère que le besoin est non couvert quand il n'y a rien en face dans le bras comparateur.

Pierre Cochat, Président.- Ok, donc cela n'entre pas dans les critères de l'ISP. Nous pouvons voter.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Élisabeth Gattulli, pour la HAS.- Compte tenu du nombre de présents et de leur statut, Mesdames Aslangul, Eiden, Locher et Barka ne prennent pas part au vote. Nous avons 22 voix pour une absence d'ISP. Nous avons 22 voix pour un SMR important, 20 voix pour une ASMR IV et 2 voix pour une ASMR III. C'est donc une absence d'ISP, un SMR important et une ASMR IV.

Pierre Cochat, Président.- Très bien, merci. L'adoptons-nous sur table ou pas ? Qu'en pensez-vous au niveau du SEM ?

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Oui, je pense que nous pouvons adopter sur table.

Pierre Cochat, Président.- Très bien.

Claire Brotons, pour la HAS.- Avant de passer à [REDACTED] nous aimerions revenir sur l'adoption sur table du produit précédent, DARZALEX, dans l'amylose. Nous vous proposons de ne pas l'adopter sur table, puisque nous ne répondons pas aux revendications du laboratoire donc il y a un risque d'audition.

Pierre Cochat, Président.- Je vous mets à l'aise, les adoptions sur table dépendent plus du SEM que de nous. Nous sommes toujours d'accord, mais s'il y a un impératif de votre côté, et celui que tu viens de donner est tout à fait justifié, il n'y a pas de problème.

Claire Brotons, pour la HAS.- Merci.

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