



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 9 mars 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. Examen Réévaluation ASMR - DARZALEX 20 MG/ML (myélome multiple patients non éligible autogreffe) (daratumumab)

M. CLANET, Vice-Président.- DARZALEX. C'est Sylvie Castaigne qui est notre rapporteur interne. Il n'y a pas de rapporteur externe. Cela devrait être plus simple.

Un chef de projet pour la HAS.- Oui, cela va être plus simple et plus court.

M^{me} GATTULLI, pour la HAS.- deux seconde, juste pour signaler qu'il n'y a pas de dépôt sur ce dossier.

Un chef de projet pour la HAS.- Il s'agit de la réévaluation de la spécialité DARZALEX, le daratumumab, concernant son indication en association avec le lénalidomide et la dexaméthasone pour le traitement des patients atteints d'un myélome multiple nouvellement diagnostiqué et non éligible à une autogreffe de cellules souches. Dans votre précédent avis qui date du 20 avril 2020, vous avez octroyé à ce produit, en association au protocole Rd, lénalidomide et dexaméthasone, un SMR important et une ASMR de niveau IV par rapport au protocole Rd seul, compte tenu, je vous cite rapidement l'argumentaire qui avait été émis, de la démonstration de la supériorité de l'ajout de DARZALEX au protocole Rd par rapport au protocole Rd seul en termes de survie sans progression, qui avait été le critère de jugement principal ; des résultats qui avaient été obtenus sur la maladie résiduelle minimale, indétectable ; et au regard de l'absence de gains démontrés en survie globale à la date de l'analyse, puisque les données à l'époque de survie globale avaient été immatures, de l'absence d'impact démontré sur la qualité de vie et d'une fréquence plus élevée d'événements indésirables de grades 3 et 4, avec l'ajout du daratumumab (protocole Rd).

Vous aviez alors émis le souhait de réévaluer ce dossier lorsque les résultats de survie globale seraient disponibles. Sur la base de ces nouvelles données, le laboratoire nous a déposé son dossier de réévaluation et revendique une ASMR de niveau III versus le protocole Rd.

Nous avons pour ce dossier une contribution de l'Association française des malades du myélome multiple. C'est Sylvie Castaigne qui va vous présenter les données. Je lui cède la parole.

M^{me} CASTAIGNE, membre de la CT.- Le DARZALEX est un anticorps anti-CD38. C'est le premier anticorps qui est utilisé dans le myélome.

Le myélome, je vous fais un très bref rappel, c'est une maladie avec une médiane d'âge de 72 ans, des sujets âgés. C'est une maladie grave, puisque seulement 10 % des patients peuvent espérer avoir une survie qui rejoigne celle de la normale pour l'âge. Le plus souvent on a des médianes de survie de cinq à sept ans. C'est une maladie très symptomatique et sévère cliniquement, avec des douleurs osseuses, une insuffisance médullaire, un déficit immunitaire, des infections extrêmement fréquentes et l'insuffisance rénale, plus les effets secondaires des traitements qui ne sont pas négligeables dans cette maladie. Le parcours

thérapeutique est difficile. La plupart du temps, des patients vont répondre initialement au traitement, mais vont rechuter et ils vont avoir des cures itératives de traitement.

Historiquement, vous saviez qu'il y avait des biomédicaments et l'exemple type de référence était la Letsagan avec alkéran, c'est-à-dire le Melphalan Prednisone. Ensuite, on a utilisé de fortes doses d'alkéran sous couvert d'un autographe de cellules souches périphériques. C'est le traitement toujours utilisé. Puis on a découvert de nouvelles classes thérapeutiques qui sont chacune différente avec les immunomodulateurs, avec thalidomide et REVLIMID, les inhibiteurs du protéasome, le chef de file, c'est le VELCADE. Puis on a utilisé les corticoïdes à très forte dose avec la dexaméthasone. Tous ces médicaments ont montré une efficacité. Dernièrement, c'est le premier anticorps monoclonal, le daratumumab.

Actuellement, ce qui se fait, c'est de combiner tous ces médicaments puisqu'ils ont des mécanismes d'action différents. On a des combinaisons qui sont des triplettes pour le moment. Bientôt, ce sera des quadruplés, c'est-à-dire qu'on utilisera quatre médicaments à la fois. Cela permet à chaque fois de progresser un peu dans la réponse et la survie des patients.

Le daratumumab a déjà été évalué quatre fois par la commission de transparence pour quatre indications. Il a d'autre part été évalué également en complément de gamme. Vous l'avez vu très souvent. D'abord, il a été évalué évidemment en rechute, en monothérapie, puis en association avec VELCADE - dexaméthasone ou REVLIMID - dexaméthasone. Ensuite, il a été utilisé en première ligne chez les patients les plus jeunes, éligibles à une autogreffe en association avec VELCADE - Thalidomide - dexaméthasone, ou chez les patients non éligibles à une autogreffe en association avec VELCADE, Melphalan Prednisone. A chaque fois, il y a eu un SMR important et des ASMR III ou IV. C'est un médicament qui a fait ses preuves déjà dans plusieurs associations.

On le voit pour la réévaluation de son ASMR après une étude qui s'appelait l'étude MAIA, qui était une étude de phase III multicentrique, randomisée, ouverte, qui comparait daratumumab - REVLIMID - dexaméthasone à REVLIMID - dexaméthasone, qui est un traitement de référence en première ligne pour des patients non éligibles à l'autogreffe, qui étaient âgés de plus de 65 ans ou qui avaient une contre-indication et un traitement intensif, et qui avaient un carnet code 1.58.05.

L'objectif principal, c'était la survie sans progression. Il y a eu 737 patients inclus, une médiane d'âge de 73 ans. A noter que 20 % des patients avaient entre 65 et 70 ans. Ils avaient une contre-indication, certainement à l'autogreffe, qui n'était pas uniquement forcément leur âge, mais peut-être aussi des comorbidités. Nous n'avons pas le détail.

A la deuxième analyse intermédiaire, après un suivi de 28 mois, la survie sans progression était statistiquement significative, et c'est pour cela que vous aviez accordé l'ancienne évaluation avec le SMR important et l'ASMR IV.

Maintenant, on a une analyse supplémentaire, qui est la troisième analyse intermédiaire et qui montre une amélioration significative de la survie globale en faveur du groupe daratumumab, avec un petit P qui est satisfaisant, qui est inférieur à celui qui était correct,

étant donné que c'était hiérarchisé. Actuellement, on a une différence entre les deux bras et c'est pour cela qu'on revoit le dossier.

En termes de tolérance, il n'y a pas de nouveaux signaux de tolérance qui ont été identifiés à la fois dans le suivi de l'étude, et d'autre part dans un recueil d'événements indésirables. A noter qu'on a un excès d'événements indésirables de grade 3 ou 4 dans le bras daratumumab, qui sont essentiellement des neutropénies, des anémies ou des lymphopénies, des toxicités hématologiques et un excès de pneumonie certainement liés aux excès de neutropénie.

D'autre part, il y a un excès de tumeur, en particulier cutané, dans le bras daratumumab. Mais ce qui est expliqué dans le dossier, c'est que c'est l'exposition en temps au REVLIMID, qui entraîne un excès de carcinome cutané. C'est connu avec le REVLIMID, ce n'est pas le daratumumab. Dans le bras des DRd, il y a un temps d'exposition au REVLIMID qui est deux fois plus important, 47,5 mois par rapport à l'autre bras, REVLIMID - dexaméthasone où l'exposition n'est que de 22,6 mois. C'est comme cela qu'ils expliquent cet excès de carcinomes cutanés.

En conclusion, la troisième analyse a conforté les résultats, que je ne vous ai pas remontrés, la survie sans progression, mais c'était bien sûr toujours significatif. C'est conforté par les résultats de la seconde analyse intermédiaire de la survie globale, dans cette étude. L'attribution d'une ASMR III qui est revendiquée par le laboratoire est conforme aux procédures de la commission.

M. CLANET, Vice-Président.- Merci Sylvie. Il y a une contribution, je crois.

M^{me} SIMONIN, membre de la CT.- Merci Michel. Je vais vous la présenter. C'est juste une synthèse. C'est l'AF3M, association agréée du système de santé, 2 700 adhérents, 100 bénévoles, 60 % de déclarations de financements des laboratoires, sans avoir le détail.

Ils ne peuvent que se féliciter de voir DARZALEX accessible dès la première ligne pour les personnes atteintes de myélome. Cela représente pour eux une avancée significative. Il y a eu aussi une amélioration de la dispensation de ce médicament, qui est administrable en sous-cutané, en HD à domicile. Il ressort que les effets indésirables provoqués par ce médicament sont globalement moins importants que ceux imputables aux autres médicaments. Il ressort donc que le DARZALEX, tout en étant efficace chez un grand nombre de patients, contribue à mieux garantir la qualité de vie des personnes atteintes du myélome. En conséquence, l'avis de l'AF3M sur ce dossier est très positif.

En ai terminé.

M. CLANET, Vice-Président.- Merci. Y a-t-il des questions ou des commentaires sur le dossier ? Etes-vous tous convaincus ?

M^{me} CHEVRET, membre de la CT.- Il y a une légère surmortalité précoce, ou c'est un retard à l'effet de l'association ? As-tu une explication ?

M^{me} CASTAIGNE, membre de la CT.- Tu veux dire parce que les courbes sur la survie se séparent plus loin, c'est cela ?

M^{me} CHEVRET, membre de la CT.- Oui, tout au début, elles sont très proches, mais il me semble qu'elles se croisent.

M^{me} CASTAIGNE, membre de la CT.- Je ne sais pas parce que je ne l'ai plus sous les yeux. Oui effectivement, l'effet, on le voit plus à long terme. C'est-à-dire que cela retarde les rechutes.

M. CLANET, Vice-Président.- Je les ai vus identiques, mais pas se croiser. Oui au début.

M^{me} CASTAIGNE, membre de la CT.- Je crois que ce n'était pas discuté dans le dossier ni dans le dernier article paru en 2021, dans le *Lancet Oncology*, ils ne parlaient pas de cela.

M. NIAUDET, membre de la CT.- C'est souvent comme cela en immunothérapie, non ? Il y a un effet progressif.

M. LENGLINE, Vice-Président.- Non, c'est l'excès de toxicité. Tu rajoutes un médicament REVLIMID - dexaméthasone versus daratumumab - REVLIMID - dexaméthasone. Tu rajoutes la toxicité du daratumumab chez une population de sujets non éligibles à l'autogreffe, c'est-à-dire plutôt la tranche plus âgée. Peut-être gagne-t-on en efficacité anti-tumorale, mais avant d'avoir cette efficacité, on paye un peu sur l'excès de toxicité.

M^{me} CASTAIGNE, membre de la CT.- C'est tout à fait possible.

M. LENGLINE, Vice-Président.- J'avais une question, je n'ai pas fait très attention. Sais-tu combien de patients dans le bras REVLIMID - dexaméthasone ont reçu du daratumumab dans les lignes subséquentes ?

M^{me} CASTAIGNE, membre de la CT.- Il y a eu un *cross-over*, qui était possible, mais l'étude a commencé en 2015. D'ailleurs, en même temps que l'autre étude, parce que j'ai vu dans le rapport de la HAS que vous disiez que le médicament, l'association daratumumab - REVLIMID - dexaméthasone n'était pas comparée à daratumumab et BMP. Mais les deux études sont les deux études princeps qui montrent que c'est mieux de rajouter daratumumab à la chimiothérapie chez les patients non éligibles à l'autogreffe. Ces deux études ont commencé exactement ensemble, une en février 2015, d'autres l'autre en mars 2015. Elles montrent toutes les deux l'intérêt finalement du daratumumab.

Le *cross-over* était permis que lors d'un amendement qui a été fait en 2019, ils ont attendu qu'il y ait un signal de supériorité dans le bras daratumumab pour permettre le *cross-over*. Mais il y a eu un *cross-over*. Après, je ne sais plus par cœur combien il a considéré de patients, mais par définition, il a dû en considérer moins que s'il l'avait permis tout de suite. C'est ce que je me suis dit en lisant l'article.

Un chef de projet pour la HAS.- Je vous ai mis les chiffres que je viens de trouver dans le dossier du laboratoire.

M^{me} CASTAIGNE, membre de la CT.- 23 % des sujets du groupe Rd. Quand tu mets que le daratumumab a été administré à 4,7 % des sujets du groupe DRd, cela paraît bizarre parce que c'était à tous les patients.

M. LENGLINE, Vice-Président.- Non mais dans les lignes.

M^{me} CASTAIGNE, membre de la CT.- Une fois qu'une fois qu'il y a une reprise évolutive, tu veux dire, d'accord. Après reprise évolutive, c'est logique. Peu de patients du bras daratumumab ont reçu encore du daratumumab, et on a un cross over pour 23 % des patients du groupe contrôle.

M. LENGLINE, Vice-Président.- Ce n'est pas énorme.

M^{me} CASTAIGNE, membre de la CT.- Non, parce que je pense que cela correspond à un amendement tardif.

M. LENGLINE, Vice-Président.- Ce sont toujours les mêmes questions, c'est de savoir si cela change quelque chose d'être traité précocement ou tardivement.

M^{me} CASTAIGNE, membre de la CT.- C'est sûr que l'on ne peut pas répondre à la question, qui n'était pas posée, mais je pense que c'est mieux d'ailleurs, maintenant en première ligne, que ce soit chez les jeunes ou chez les sujets âgés. Le daratumumab fait partie de la première ligne.

M. CLANET, Vice-Président.- S'il n'y a pas d'autres questions ou commentaires, je vous propose de voter. Nous étions tout à fait prêts dans le Bureau à suivre Sylvie, et la proposition d'une ASMR III vu les résultats de la survie globale. On vote uniquement l'ASMR, c'est bien cela ?

Un chef de projet pour la HAS.- Oui.

M^{me} GATTULLI, pour la HAS.- Donc ASMR III ou IV

(Il est procédé au vote.)

M^{me} GATTULLI, pour la HAS.- Mersi. Compte tenu de son statut, Madame Barka ne prend pas part à ce vote. Nous avons 10 voix pour une ASMR III.

Un chef de projet pour la HAS.- On vous propose éventuellement de l'adopter sur table.

M. CLANET, Vice-Président.- C'est ce que j'allais vous proposer. Très bien, on est d'accord. rci.

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