



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 9 avril 2025

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.

**Examen - Extension d'indication - DARZALEX 1800 mg (Myélome multiple)
(daratumumab) (CT-21105)**

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Nous allons finir de rattraper notre retard en voyant un produit que nous n'avons jamais vu, le DARZALEX. C'est notre chef de projet qui va présenter le dossier. Il y aura une contribution écrite de l'association française des maladies du myélome multiple. Nous avons ensuite comme experts internes Thierry Facon et Sylvie Chevret.

Un chef de projet pour la HAS.- Bonjour à tous. Nous voyons aujourd'hui la demande d'extension d'indication sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités de la spécialité DARZALEX, le daratumumab, au dosage de 1 800 milligrammes en solution injectable.

Le daratumumab est un anticorps monoclonal humain anti-CD38. DARZALEX a obtenu une extension d'indication en septembre 2024 en association avec le bortézomib, le lénalidomide et la dexaméthasone pour le traitement des patients adultes atteints d'un myélome multiple nouvellement diagnostiqué et éligible à une autogreffe de cellules souches. Dans cette indication, le laboratoire revendique un SMR important, une ASMR IV dans la stratégie thérapeutique et pas d'ISP.

Les données disponibles sont issues de l'étude PERSEUS, de phase III, comparative, randomisée en ouvert ayant inclus 709 patients randomisés en deux groupes parallèles pour recevoir soit l'association VRd en traitement d'induction et de consolidation suivie d'un traitement d'entretien par le lénalidomide seul ou l'association daratumumab VRd en traitement d'induction et de consolidation suivie par l'association daratumumab et lénalidomide en traitement d'entretien. Il n'y a pas eu de deuxième randomisation pour le choix du traitement d'entretien chez ces patients.

Le critère de jugement principal de l'étude était la survie sans progression. Les résultats sont issus d'une analyse intermédiaire qui est devenue l'analyse principale. Les résultats sont significatifs avec un HR de 0,42, des médianes de survie sans progression non atteintes après un suivi médian de 47,5 mois. Les critères de jugement secondaire étaient le taux de réponse complète ou meilleure, qui était significatif, le taux de MRD négatif chez les patients avec une réponse complète qui était également significatif. La survie globale était moins mature à cette analyse intermédiaire. L'analyse de la survie globale était descriptive. La qualité de vie était exploratoire et pour la tolérance, il y avait plus d'effets indésirables de grade 3 à 4 et d'effets indésirables graves et moins d'effets indésirables fatals.

Les points de discussion sont : l'absence de randomisation avant la phase d'entretien, ce qui empêche de caractériser l'effet du traitement de l'association daratumumab et lénalidomide en phase d'entretien par rapport au lénalidomide seul. Les données disponibles ne permettent pas non plus de conclure spécifiquement sur les phases d'induction et de consolidation. Le comparateur choisi n'est pas cliniquement pertinent au regard de la pratique actuelle. Il est peu utilisé en pratique courante, mais il reste néanmoins acceptable. Un amendement important au plan d'analyse statistique a porté sur la procédure hiérarchique des tests statistiques, ce qui est préjudiciable à la validité interne de l'étude et à la qualité de

la démonstration. Une possible hétérogénéité de l'effet selon l'âge a été constatée par une grande efficacité chez les patients âgés de plus de 65 ans. À noter aussi l'absence de conclusion formelle sur la survie et la qualité de vie et en termes de tolérance.

Pour ce dossier, nous avons fait appel au Professeur Thierry Facon et au Professeur Sylvie Chevret en tant qu'experts internes. Nous les remercions. Il y avait enfin une contribution de l'association AF3M.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Fatiha, c'est vous qui la présentez ?

M^{me} BARKA, membre de la CT.- Oui. C'est l'Association française des malades du myélome multiple qui est une association agréée au niveau national.

Concernant l'impact de la maladie, l'association rappelle que le myélome multiple est une forme de cancer rare, entre 5 000 et 6 000 nouveaux cas par an en France, qui provoquent des bouleversements importants en termes de qualité de vie, aussi bien pour les malades que pour ses proches, notamment pour ceux qui sont confrontés à des formes agressives de myélome.

La dernière enquête a été réalisée en 2023 auprès de 481 malades et 70 proches, via notamment un questionnaire envoyé aux adhérents et contacts. Il a été remis à des personnes qui étaient âgées d'en moyenne 64,8 ans pour les malades et 63,8 ans pour les proches. Il ressort de cette enquête qu'un malade sur deux évoque spontanément la fatigue comme élément marquant de la vie avec le myélome, loin devant les difficultés psychologiques qui sont citées par moins d'un tiers des malades. Les malades exprimaient également dans leurs réponses pour près de 9 malades sur 10 des difficultés d'ordre physique, pour 3 malades sur 5 des douleurs neuropathiques et pour un peu plus d'un malade sur deux des difficultés d'ordre psychologique, social, comme la lassitude, les sentiments d'isolement, le stress et l'anxiété. Près de la moitié ont exprimé des difficultés dans leur couple. Enfin, un malade sur 10 a exprimé être confronté à des difficultés professionnelles et financières.

Concernant les traitements actuels, pour le myélome multiple, l'association indique qu'il n'existe pas à ce stade de traitement standard curatif. Malgré les nombreux nouveaux médicaments de la classe des inhibiteurs du protéasome, les anticorps monoclonaux anti-CD38 ont été autorisés. Le principal avantage des traitements disponibles, notamment depuis l'introduction des anticorps monoclonaux CD38, est la possibilité d'en prescrire dès la première ligne de traitement depuis 2021 et qu'une majorité des malades bénéficie de périodes de rémission sans traitement significatif, ce qui est un réel progrès au regard de ce qui a été observé au début des années 2000.

Le principal inconvénient des traitements standards actuellement autorisés et pris en charge est qu'ils ne sont plus efficaces dès la seconde ou troisième ligne de traitement pour les malades positionnés à haut risque lors du diagnostic des malades confrontés à un myélome agressif. Selon les estimations de l'Interگroupe francophone du myélome, l'IFM, ce sont de l'ordre de 20 % des 5 000 nouveaux malades diagnostiqués chaque année qui sont confrontés à des rechutes précoces, soit environ 1 000 malades concernés chaque année. Ce sont des

malades qui deviennent très rapidement au fil des lignes de traitement, réfractaires aux traitements qui leur sont proposés et qui sont confrontés à une maladie qui continue à progresser.

Concernant le médicament évalué, l'association indique que l'évaluation demandée concerne un schéma de traitement à base de quatre médicaments intégrant depuis 2021, le DARZALEX, le VELCADE, le melphalan et la dexaméthasone, la seule modification portant sur le remplacement du melphalan par le REVLIMID ou similaire. Enfin, concernant cette nouvelle combinaison, les résultats de l'essai PERSEUS, essai qui a comparé pour les malades du myélome multiple à une greffe de traitement DVRd et VRd, ont mis en évidence de nombreux avantages pour la branche intégrant le DARZALEX.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président. - Merci. Thierry.

M. Le Dr FACON, membre de la CT. - Merci beaucoup. J'ai juste repris ici les standards de traitement de myélome au niveau européen. Sur la gauche on a la population qui nous intéresse aujourd'hui, qui est la population dite candidate ou éligible à l'autogreffe. Le traitement est scindé en plusieurs parties, il y a ce qu'on appelle un traitement d'induction, la deuxième partie, c'est l'étape d'autogreffe, qui est un conditionnement par du melphalan à dose élevée, et la troisième partie, c'est le traitement dit d'entretien. C'est une recommandation européenne, en France et dans d'autres pays, on utilise une induction et ce qu'on appelle une consolidation. C'est-à-dire en principe, qu'après quatre cycles de traitement d'induction, après l'autogreffe, on reprend le plus souvent deux cycles qui sont les mêmes, qui sont appelés cycles de consolidation.

Le bras-contrôle de l'étude PERSEUS est un bras-contrôle cliniquement pertinent, enfin il est légitime puisque la séquence VRd autogreffe et entretien par le lénalidomide, le REVLIMID, le médicament dit R c'est une séquence qui est approuvée, remboursée et légitime. Comme l'a dit le chef de projet, ce n'est plus aujourd'hui le traitement le plus souvent prescrit, mais il se trouve que le traitement le plus souvent prescrit aujourd'hui, c'est justement le traitement qu'on doit évaluer. Les hématologistes ont fait évoluer leurs pratiques en deux temps. Ils ont utilisé à un moment du VRd autogreffe et entretien lénalidomide, puis ils sont passés au daratumumab VTD, la seule chose étant que là, c'est le bon vieux thalidomide qui est utilisé à la place du REVLIMID, mais finalement, considérant que le REVLIMID est un meilleur médicament que le thalidomide, et sur ça, il y a un consensus absolument massif de tous les médecins qui suivent ces malades, ils ont implémenté le daratumumab VRd dans leurs pratiques. Techniquement, on ne pouvait pas utiliser le bras daratumumab VTD comme bras contrôle, puisque l'avis de CT du daratumumab VRd, c'est avril 2020, c'est un moment où les inclusions étaient terminées dans l'étude PERSEUS.

PERSEUS a inclus entre janvier 2019 et janvier 2020. C'est VRd contre daratumumab VRd, et comme l'a dit chef de projet, il n'y a pas de randomisation sur la partie maintenance ou entretien, ce qui est un défaut du schéma thérapeutique de mon point de vue. Il y a une modalité dans le bras daratumumab REVLIMID, d'arrêt du daratumumab, c'est quelque chose d'un peu compliqué, dont on ne peut à vrai dire rien faire. L'objectif principal était la PFS.

Ici, j'ai mis juste la courbe de survie sans progression, qui est l'objectif principal et la courbe de survie. La courbe de survie sans progression du bras d'investigation, très honnêtement, est impressionnante. Le suivi médian est d'environ quatre ans, la PFS à quatre ans, c'est 84 contre 67 %. Je ne sais pas ce que Sylvie en pensera, mais la tentation là-dedans est toujours d'essayer de projeter quelle pourrait être la médiane de PFS. Il y a des hypothèses basses et des hypothèses hautes. On dit qu'il n'est pas possible que la PFS médiane soit inférieure à quelque chose comme douze ans, donc cela va emmener les patients sur une PFS médiane extrêmement longue. Il est vrai de dire que ce bras, tel que proposé dans l'essai, est probablement ce que l'on a fait de mieux en matière de traitement du myélome des gens de moins de 70 ans. La survie globale n'est pas mature, il y a une différence numérique de décès, il y a 34 décès dans le bras de daratumumab VRd et 44 dans le bras VRd.

J'ai gardé cette diapositive pour revenir sur un des objectifs secondaires. Dans les objectifs secondaires, il y a les réponses complètes ou mieux, il y a le pourcentage de patients qui deviennent négatifs en maladie résiduelle, ce qu'on appelle les MRD négatifs. Il y a différents niveaux de MRD négativité. Là, vous voyez, c'est 10^{-6} , c'est-à-dire moins d'une cellule maligne parmi un million de cellules. La partie la plus importante, c'est la partie du bas. Considérant qu'il n'y a pas de randomisation sur l'entretien, on n'est pas capable de dire dans la supériorité du bras d'investigation, quelle est la part précise de la séquence induction/consolidation versus l'entretien, ce n'est pas possible à dire de façon satisfaisante.

En revanche, tout de même, il y a des éléments indirects d'efficacité de l'entretien DR. La partie rouge en bas, ce sont les patients qui sont négatifs en maladie résiduelle, à 10^{-5} ou à 10^{-6} au fil du traitement. Vous voyez que le filier à gauche, c'est la fin de la consolidation, c'est ce qui se situe, par définition, avant le traitement d'entretien, après vous avez un an, deux ans, trois ans. Il y a une augmentation de ces patients qui deviennent MRD négatifs, qui approfondissent leur réponse de façon importante, qui est de l'ordre de 10 %. Cela dit tout de même que la partie d'entretien pèse dans l'efficacité du traitement, chose sur laquelle on a aussi beaucoup d'autres éléments indirects.

J'avais juste résumé ce que j'ai écrit acquis, ce que je considère comme solide dans cette étude. C'est une étude de bonne qualité dans une population qui est classique, celle attendue. Le bras contrôle est cliniquement pertinent, j'ai repris la discussion par rapport au daratumumab VTD. L'objectif principal de PFS est atteint et de façon je dirais satisfaisante. Ça fait un hazard ratio à 0,42 et ça fera une médiane de PFS extrêmement longue dans une maladie qui a longtemps été une maladie particulièrement grave. On peut dire avec une bonne probabilité que c'est a priori le meilleur résultat thérapeutique qui est obtenu au moins à ce terme d'analyse.

Le daratumumab est un vieux médicament. C'est un médicament qui, comme l'a dit Michel, qui est passé plusieurs fois, il continuera de passer, il n'a pas fini de passer encore. Il y aura les expertises daratumumab VRd ou isatuximab VRd chez les gens âgés, en gros la même chose sans la greffe, mais ce n'est pas pour aujourd'hui. Sa sécurité d'emploi, sa toxicité sont parfaitement connues, c'est un médicament qui est dans le circuit depuis une dizaine d'années. Même s'il y a un peu plus d'effets indésirables, finalement la tolérance, la balance entre le risque et le bénéfice est très favorable aux médicaments. Les études de qualité de vie

peuvent faire l'objet de beaucoup de discussions, je n'ai jamais vu d'études de qualité de vie négatives, au moins dans notre domaine, mais ce qui est une anomalie en soi, mais peut-être qu'un jour... Ça ne détériore pas la qualité de vie des malades, et on va même dire que ça participe sans doute à améliorer leur qualité de vie parce que ça leur donne juste des traitements qui sont beaucoup plus efficaces.

Ici, je dis ce qui me paraissait être une difficulté, il y a deux choses. D'abord c'est l'absence de deuxième randomisation sur l'entretien. Il y a un point qui a été évoqué par le chef de projet qui est que dans l'analyse de PFS en sous-groupe, il y a ce que j'appelle une bizarrerie. J'ai appelé ça un résultat inattendu, non concordant, qui est de dire qu'on a cette impression que chez les patients qui ont 65 à 70 ans, il n'y a pas de bénéfice en PFS. Quand on met tout ensemble, je proposerais d'oublier ce résultat pour de multiples raisons. Il y a plus de patients à mauvais risque dans le bras des VRd que dans l'autre bras. Il y a toutes les données chez les patients plus âgés, en gros la même chose sans l'autogreffe, qui disent qu'il y a un bénéfice aux associations CD38 VRd chez les patients de 70 à 75 ans, chez les patients de 75 à 80 ans. Quand on fait les analyses, en ne coupant pas à 65, mais à 63 ou à 64, on tombe sur des choses un peu différentes qui sont plus favorables aux quatre médicaments. Je proposerais volontiers de passer sur ça.

La place dans la stratégie thérapeutique : cette association est maintenant considérée comme un traitement standard. Les recommandations 2025 de traitement du myélome, qui ne sont pas encore publiées, mais qui vont l'être prochainement l'implémentent. On rappelle qu'il y a un consensus pour abandonner le thalidomide au profit du REVLIMID. La question que les experts ont toujours en tête, c'est celle du meilleur entretien : faut-il en rester à l'entretien REVLIMID seul, ou prendre l'entretien de daratumumab, lénalidomide ?

La demande du laboratoire SMR important et ASMR IV me paraît raisonnable, mais je proposais deux options de vote : une option restrictive qui était de se limiter à D-VRd d'induction et de consolidation, en estimant que le manque de deuxième randomisation était une difficulté ou un « problème », ou alors de prendre la séquence, telle que proposée par le demandeur. Je pense que cette séquence est acceptable, dans une vision globale de la stratégie thérapeutique de ces patients, et même au-delà. Parce qu'il y a quelque chose que je n'ai pas mentionné préalablement, c'est que chez les patients âgés, la CT a rendu, il y a quelque temps, une ASMR III pour l'association DRD comme traitement continu. En d'autres termes, quand on a 85 ans, on peut recevoir du DR continu, et si on ne prend pas l'entretien dans cette étude au-delà, cela veut dire que quand on a 45 ans, on ne prend pas du DR continu, on s'arrête après la consolidation. Si on faisait cela, on induirait, pour les patients et pour les médecins qui soignent ces patients, une forme de rupture d'équité entre les âges, on induirait quelque chose d'étrange. Il faut bien dire tout de même que ces excellents résultats de PFS sont obtenus et sont tirés par la séquence complète. Il y a d'autres éléments indirects, comme ceux d'augmentation de la négativité de la MRD que je vous ai montrés, pour accepter la séquence globale incluant le traitement d'entretien.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président. - Merci Thierry. Sylvie.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Je voulais souligner plusieurs choses. La première est peut-être que Thierry voudra revenir vraiment dessus. Cela m'a étonnée que ce soit DARZALEX qui vienne avec cet essai, puisqu'en définitive, d'après ce que j'en comprends, c'est surtout le thalidomide qui est remplacé par du REVLIMID. On est peut-être en droit de se demander pourquoi ce n'est pas le REVLIMID qui vient aujourd'hui.

M. Le Dr FACON, membre de la CT.- Pourquoi ce n'est pas le REVLIMID qui vient ? Parce que c'est un essai d'ajout du daratumumab. L'autre point est que ne se donne plus de thalidomide dans le monde que dans les pays qui n'ont pas accès au REVLIMID, parce que le thalidomide est un médicament neurotoxique, considéré à juste titre comme inférieur au REVLIMID.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Merci. C'est un essai en ouvert, dont le critère de jugement principal, c'est la PFS. Comme l'indique ce schéma, vous voyez qu'il y a eu plusieurs amendements, les premiers portant sur les événements indésirables et notamment le Covid. De façon un peu surprenante, parce que c'est plus rare, il y a des modifications importantes du plan d'analyse statistique qui sont intervenues tardivement et juste après, pour la dernière, la date de point de l'analyse intermédiaire. Dans le document du laboratoire, ils insistent sur le fait que les détails de cette procédure de test devaient être pré-spécifiés dans le plan d'analyse statistique finalisé avant la première analyse intermédiaire sur le critère de jugement principal. On joue un peu sur les mots, parce que c'est après la date de point, mais c'est avant le fait de le faire.

À quelles modifications cela a-t-il conduit ? Les modifications concernaient à la fois l'ordre de la hiérarchie des critères secondaires, puisque l'on est passé du taux de rémission complète en premier à la PFS, puis la PFS, la MRD et l'OS, et maintenant la PFS, la CR, la MRD et à l'OS. L'ordre a changé. La deuxième chose qui a changé, c'est la consommation du risque alpha. Vous voyez au-dessus sur le schéma qu'il y avait des petits allers-retours, d'ailleurs avec des poids pour savoir combien de l'alpha consommé et rapporté à l'analyse suivante. Or maintenant, il n'y en a plus. C'est une hiérarchie simple. Les fonctions de contrôle de consommation de l'alpha étaient déjà fixées dans le protocole, ça, ça n'a pas changé.

Y a-t-il des conséquences sur les conclusions ? Non, puisqu'en définitive, comme vient de le dire Thierry, tous les critères de jugement principaux et jusqu'à la MRD montrent un bénéfice du traitement. On peut donc se dire que ce changement même très tardif, éventuellement au vu des données, ne modifie en rien les conclusions de l'essai.

La seule conclusion qui m'a gênée, c'est les changements sur l'OS. Pourquoi ? Parce qu'il y avait au départ deux analyses intermédiaires et maintenant, il n'y en a plus qu'une. La première a disparu, ou plus exactement, elle a été transformée en analyse descriptive, c'est eux qui le disent. Honnêtement, il faudra qu'on m'explique ce que c'est qu'une analyse descriptive, puisqu'on dispose d'un *HR*, d'un intervalle de confiance à 95 %, etc.

Les conséquences, c'est la consommation de l'alpha, puisqu'une analyse descriptive, il n'y a pas de consommation de l'alpha. On peut imaginer qu'on sera moins stringent sur la signification statistique lors de l'analyse de la survie qu'on nous présentera la prochaine fois. En plus, quelque chose qui n'est pas très clair dans les documents qu'on nous a donnés, il y a

potentiellement une consommation de 1 pour 10 000 du risque alpha qui est une note d'un tableau. Je n'ai pas compris si elle était considérée comme étant utilisée pour l'analyse descriptive ou pas. Quoi qu'il en soit, c'est tellement faible que c'est comme si on ne la faisait pas. Pourtant, on l'a faite. La première analyse intermédiaire de la PFS est devenue l'analyse terminale, puisqu'elle était réalisée sur 153 événements sur les 143 qui étaient attendus. Elle a été significative avec un *HR* qui est au-delà de celui escompté dans le calcul effectif puisqu'il était à 0,69. Vous voyez que là, on observe une différence bien plus grande avec un *HR* à 0,42. La majorité des événements, ce sont des progressions dans les deux groupes.

On a demandé, puisqu'il y avait tout de même une quantité relativement importante de décès sans progression, les incidences cumulées puisqu'il s'agit d'un critère composite pour bien comprendre et interpréter l'effet sur ce critère composite. Je vous ai reproduit les courbes d'incidences cumulées, et on voit que le traitement diminue à la fois les progressions en premier événement ainsi que les décès sans progression, ce qui est rassurant.

La survie, je vous l'ai mise à droite, on voit là encore des censures précoces inexpliquées, alors que le dernier inclus l'a été plus de trois ans avant la date de pont. C'est dommage qu'on n'ait pas d'explication claire, ou du moins qu'il reste encore dans les habitudes des ARC, le fait d'arrêter de suivre les patients qui arrêtent le traitement. Ce qui est un peu dommageable pour l'estimation de l'effet en intention de traiter.

Enfin, comme on l'a vu précédemment, même si le laboratoire comme Thierry Facon pense que c'est une vue de l'esprit ou que c'est un hasard malheureux, ce qui m'a interpellée, c'est que l'effet chez les plus de 65 ans est cohérent sur tous les critères de jugement, que ce soit la PFS, le taux de rémission complète et la MRD. L'effet est toujours moindre chez les plus de 65 ans. Je m'étais posé une question, mais il me semble que Thierry m'avait déjà répondu, mais je veux bien le réentendre. Comme c'est un schéma thérapeutique tout de même complexe, on est en intention de traiter, on commence par de l'induction, après on a de l'autogreffe, après on a un entretien, je m'étais demandé combien de patients ont été effectivement autogreffés dans chaque bras et notamment en fonction de l'âge ? On ne trouve pas ces données facilement. Je ne les ai pas trouvées. Je me suis demandé si cette différence ne pouvait pas s'expliquer. Ils ont mis en avant potentiellement un biais de confusion parce que la randomisation n'était pas stratifiée sur l'âge. Je me suis demandé s'il n'y avait pas aussi possiblement comme explication le fait que ces patients étaient moins autogreffés ou au contraire autogreffés, mais soit décédés de complications de la greffe.

En conclusion, les effets positifs, bien sûr, c'est un essai randomisé sur un nombre important de sujets. Je souligne tout de même qu'on nous dit toujours que dans les maladies rares, on n'arrive pas à faire des essais. On devrait prendre l'exemple en hématologie parce qu'il y a plus de 150 sites, plus de 20 pays et c'est peut-être l'avenir des essais pour les maladies rares. Le bénéfice est majeur, on l'a vu sur la PFS.

Pour les points négatifs, l'essai est en ouvert. Il y a un effet sur la PFS qui est porté par les progressions avec une possible interaction sur l'âge, j'insiste. Il y a des censures précoces qui sont possiblement informatives sur les deux critères de jugement. Il y a une modification post-inclusion de la hiérarchie des critères, même si elle n'a pas l'air d'avoir conduit à grande

modification des résultats, qui est toujours un peu désagréables à ne pas comprendre. Enfin, l'analyse est uniquement descriptive de la survie, sans bénéfices retrouvés.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Merci Sylvie. Des questions, des commentaires ? Peut-être Thierry tu peux répondre.

M. Le Dr FACON, membre de la CT.- Juste pour la question de Sylvie, j'avais répondu, sur la réalisation de l'autogreffe, les chiffres sont tout à fait classiques. C'est toujours 85-90 % des gens qui vont à l'autogreffe, on perd dans la partie d'induction une dizaine de pourcents de patients qui ne peuvent pas être autogreffés parce que soit certains progressent, soit on n'arrive pas à collecter de cellules pour les autogreffés, soit on considère qu'ils ont fait une complication qui les empêche d'être autogreffés. Après, je n'ai pas trouvé non plus, spécifiquement sur la tranche 65-70 ans, s'il y avait moins d'autogreffe ou quelle était la répartition des autogreffes dans les deux bras. Je ne sais pas où c'est. Mais c'est vrai qu'en première lecture, cela paraît classique, les 85-90 % de gens qui vont à l'autogreffe, c'est une donnée historique avec les indications du passé, c'était aussi ça.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Ce que je voulais dire, c'est que dans cette stratégie de traitement, l'autogreffe a sa part, on est d'accord ? L'objectif, c'est tout de même d'amener le plus de malades possible à l'autogreffe.

M. Le Dr FACON, membre de la CT.- C'est vrai que ces traitements, cela dit, en amènent plus qu'avec les inductions historiques. Parce que comme les traitements sont plus efficaces, moins de gens progressent dans les quatre premiers mois de traitement, et donc un peu plus de gens vont à l'autogreffe par rapport à la situation d'il y a dix ans.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Hugues Blondon.

M. Le Dr BLONDON, membre de la CT.- Manifestement, on a un effet thérapeutique majeur sur un critère d'évaluation très pertinent de cette maladie, et un traitement qui devient un traitement de référence. On a vu une projection de médianes de survie sans progression très lointaine et donc finalement une évaluation de la survie globale qui devient un peu futile, c'est d'ailleurs peut-être cette histoire de critères purement descriptifs initialement. Le bénéfice en survie globale va pouvoir s'estimer à très long terme, ce qui est finalement une excellente nouvelle pour les patients. Je ne suis pas sûr qu'on puisse en tenir compte pour notre évaluation actuellement et dire qu'il n'y a pas de bénéfice en survie globale. Tout cela pour poser la question de savoir si un tel bénéfice par rapport au traitement de référence sur un critère tout à fait pertinent ne mérite pas une ASMR de niveau III ?

M. Le Dr FACON, membre de la CT.- Je ne vais pas me prononcer sur le dernier point, mais le point est intéressant, dans la mesure où, effectivement, la médiane de survie dans ce bras de traitement va être importante, très importante. Je ne sais pas ce que valent les projections de médiane de PFS, je suis très méfiant. Mais on peut se dire que même dans une approche très conservatrice, cela va forcément être au moins plus de dix ans pour la PFS, enfin je ne sais pas, mais, la survie globale sera très longue. Parce que quand ces gens vont rechuter, vont rentrer dans la discussion tous les médicaments que la CT a commencé à voir et va continuer de voir,

c'est-à-dire des CAR T-cells, des anticorps bispécifiques, et tout cela va pousser encore la survie de ces patients.

Il y a même une discussion dans les gens du myélome sur ces patients qui sont dits à risque standard. L'association l'a bien dit : 80 % des myélomes sont dits à risque standard et 20 % sont dits à haut risque, on ne va pas rentrer dans les détails, mais certains se demandent si ne serait-ce qu'avec ce schéma, certains des patients à risque standard ne rechuteront probablement pas. Il est raisonnable de penser que quelques patients dans cette étude ne décéderont pas de myélome, ils ne rechuteront pas.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Sylvie, un commentaire sur l'extrapolation supplémentaire que nous faisons ?

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Il y a trop de censures en fin de courbes. Ce qui est dommage, et pour te suivre, c'est qu'on a besoin d'un suivi un peu plus grand pour s'assurer qu'effectivement, il y a possiblement des malades qui sont « guéris ». On aurait envie d'utiliser à ce moment-là des modèles de guérison qui permettent de quantifier l'effet du traitement sur la proportion de guéris et sur la survie de ceux qui ne vont pas guérir. Ce sont des modèles très intéressants, mais quand je regarde les courbes, pour l'instant, je ne vois pas tellement de plateau. Il me semble prématuré de dire que je pense que l'extrapolation avec des courbes où en fin de courbe, on n'a que des censures, il y en a trop. On a besoin d'un recul plus grand.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Très bien. Sur ces divers commentaires, nous avons envie au sein du bureau de suivre ce que nous proposons Thierry, c'est-à-dire un SMR important, une ASMR IV versus le comparateur de l'étude, une absence d'ISP, et de prendre l'ensemble et non pas de faire une diminution du périmètre uniquement dans la partie proximale de l'étude. Si vous êtes d'accord, on vote sur l'ensemble, sur ce qui nous est présenté : ISP, SMR, ASMR.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} LUZIO, pour la HAS.- Vous étiez 17 votants pour l'ISP, 16 voix contre, 1 abstention pour le SMR, 16 voix pour important et 1 abstention pour l'ASMR, 16 voix pour un niveau IV et 1 abstention.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Très bien, c'est donc : pas d'ISP, important, IV. Un commentaire du chef de projet.

Un chef de projet pour la HAS.- Juste un dernier point, souhaiteriez-vous être destinataire des données de survie ?

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Bien sûr. Très bien. Merci beaucoup