HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 23 juillet 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.

Seul l'avis d atoire

Audition - Extension d'indication - SARCLISA - 20 mg/ml (myélome multiple nouvellement diagnostiqué (MMND)) (isatuximab) - CT-21232

M. Le Pr COCHAT, Président.- On fait rentrer le laboratoire.

M. BEAUFILS, pour la HAS.- Il n'y a pas de déport sur ce dossier. Je fais rentrer le laboratoire.

(Dr Rodolphe Montin, Pr Philippe Moreau, Daphné Avot rejoignent la séance)

M. Le Pr COCHAT, Président.- Bonjour, messieurs, dames de Sanofi. Merci de nous rejoindre pour la réévaluation de SARCLISA ? Dans le cadre d'une audition. Le dossier va nous être présenté par notre cheffe de projet. Ensuite, vous aurez 15 minutes précises de présentation. Ensuite, nous aurons 10 minutes d'échanges avec la CT.

Une cheffe de projet pour la HAS.- Bonjour à tous. Effectivement, nous recevons le laboratoire Sanofi dans le cadre de l'audition concernant la spécialité SARCLISA à base d'isatuximab, une solution à diluer pour perfusion. L'indication AMM, je vous la rappelle : en association avec le bortezomib, le lenalidomide et la dexamétasone pour le traitement du myélome multiple non préalablement traité chez les patients adultes non éligibles à l'autogreffe de cellules souches hématopoïétiques.

Pour rappel, la commission de la transparence a voté lors de sa séance du 25 juin 2025 un SMR faible, une ASMR V dans la stratégie thérapeutique et une absence d'ISP dans cette indication d'AMM. Pour rappel, la place dans la stratégie thérapeutique a été déterminée comme suit : la commission considère que SARCLISA, en association avec le bortezomib, lenalidomide, dexamethasone, représente une option de traitement en première ligne du myélome multiple nouvellement diagnostiqué chez l'adulte inéligible à une greffe. La commission a également précisé que cette association est à réserver aux patients en bon état général, sans comorbidité significative et âgés de moins de 80 ans, conformément aux critères d'inclusion de l'étude pivot. Elle a également ajouté le fait que, étant donné l'absence de données comparatives robustes versus les protocoles à base de DARZALEX, daratumumab, les protocoles dara-REV-dex et dara-VMP, la place de SARCLISA par rapport à ces derniers ne peut être précisée. Il est à noter que les protocoles à base daratumumab ont démontré un gain en survie globale versus les mêmes protocoles, sans l'anti-CD38, au travers des études MAIA et ALCYONE.

Enfin, concernant l'ASMR, la commission a pris en compte un gain en survie sans progression qui a été démontré dans l'étude IMROZ, avec un *HR* de 0,60 par rapport au protocole VRd, VELCADE-REVLIMID-dexamethasone, qui était admis au moment de la réalisation de l'étude, mais qui n'est plus une référence de traitement depuis août 2018, date d'AMM du DARZALEX, pour cette indication ; l'absence de démonstration d'un bénéfice en termes de survie globale, pour rappel, la survie globale était un critère de jugement secondaire hiérarchisé, mais la séquence hiérarchique s'est arrêtée avant l'évaluation de ce critère ; l'absence de démonstration formelle d'une amélioration de la qualité de vie ; un surcroît de toxicité suite à l'ajout de l'isatuximab par rapport au protocole VRd, notamment en termes de risques

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

infectieux ; et de l'impossibilité de positionner ce protocole à base d'isatuximab par rapport au protocole à base daratumumab, donc une ASMR V dans la stratégie actuelle.

Et je laisse la parole au laboratoire. Merci beaucoup.

M^me^ AVOT.- Merci beaucoup Monsieur le Président, Mesdames, Messieurs. Bonjour, je suis directrice accès au marché chez Sanofi, accompagnée de Rodolphe Montin, Directeur médical et du Professeur Moreau, hématologue, Président de la Société internationale du myélome et ancien Président de l'Intergroupe francophone du myélome. Je lui passerai la parole dans quelques instants.

Comme cela a été rappelé, la Commission nous a attribué un SMR faible pour l'association Isa-VRd en première ligne. Nous sollicitons un SMR important et nous apporterons un éclairage sur le rapport efficacité-tolérance important de SARCLISA dans cette indication, et la pertinence du comparateur de l'étude VRd. Nous ne demandons pas de modification de l'ASMR.

Comme vous le voyez sur le schéma, l'étude IMROZ a inclus ces patients entre 2017 et 2019. Celle-ci s'inscrit dans le même calendrier que les études qui sous-tendent les associations dara-VMP et dara-RD, qui ont eu leurs AMM respectives en 2018 et 2020. Ces alternatives n'étaient pas disponibles au moment du lancement de l'étude. Cela rendait impossible une comparaison avec elles.

Par ailleurs, VRd était un comparateur pertinent comme traitement de référence. Il était recommandé en première intention par l'EHA-SMO, Grade 1, à partir de 2017. Sur ce schéma, vous voyez sur la courbe en bleu que VRd était largement utilisé entre 2017 et 2019, date d'inclusion vers l'étude IMROZ. Ce schéma montre les données en vie réelle française d'une étude rétrospective sur plus de 5 000 patients portés par le groupe IFM.

En 2020, la CT a attribué un SMR insuffisant à VRd, motivé notamment parce que la demande du remboursement venait par le laboratoire commercialisant REVLIMID et non VELCADE, alors que l'étude montrait l'apport du VELCADE.

Enfin, sur le schéma de l'étude IMROZ, c'est un essai de phase III, randomisé, multicentrique, avec comme critère principal la survie sans progression, comme c'est l'usage en première ligne. À noter le rapport d'inclusion qui était de 3 pour 2 et 18 % de patients Français faisant de la France le premier pays recruteur.

Je passe maintenant la parole au Professeur Moreau, qui va nous éclairer sur l'importance de l'association pour les patients en première ligne.

M. MOREAU.- Merci beaucoup, et je remercie la Commission de me donner la possibilité de parler de cette association de quatre drogues dans le traitement des malades non éligibles à l'autogreffe. Je porte aussi la voix de l'Intergroupe francophone du myélome.

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

Voilà l'effet, l'espérance de vie résiduelle en France quand on a 70 ans et que l'on n'a pas de myélome. On a une espérance de vie résiduelle qui est de 19 ans chez la femme, 16 ans chez l'homme. Le but de nos traitements, ça va être maintenant d'essayer d'atteindre ces 15 à 20 ans de vie supplémentaire pour les malades porteurs de myélome, en sachant que 70 ans est l'âge médian au diagnostic en France.

En 2021, nous avions dans les *guidelines* européennes, trois options principales : dara-REV-dex sur la base de l'essai MAIA que vous connaissez bien, dara-VMP sur la base de l'essai ALCYONE que vous connaissez bien, et VRd suivi de REV-dex qui est l'essai du SWOG qui est enregistré au niveau international. Et vous voyez les nouvelles *guidelines* sur la partie droite, 2025 publiées il y a quelques jours dans un journal à très haut *impact factor* par l'ensemble des experts européens. Tous les pays européens ont signé ces recommandations. On change de recommandation et on inclut toujours le protocole MAIA, qui est très important pour nous, dRd, mais on ajoute maintenant deux associations à quatre drogues pour les patients non éligibles, Isa-VRd, IMROZ et dara-VRd, l'essai CEPHEUS que vous allez bientôt analyser dans votre commission. Évolution des pratiques, évolution des résultats et évolution des recommandations.

Si on revient sur l'essai SWOG avec une survie médiane sans progression chez les patients de plus de 65 ans non éligibles, où on a une médiane de PFS de 33 mois. Si on revient sur les recommandations2021 et l'étude ALCYONE, dara-VMP, survie médiane sans progression : 37 mois, bénéfice également en survie globale, survie médiane d'environ sept ans. L'essai MAIA, très utilisé en France actuellement : médiane de survie sans progression, cinq ans, 62 mois, et médiane de survie globale, sept ans et demi.

Ici, voici le récapitulatif de là où on en était avant les quadruplettes : une médiane de PFS de trois à cinq ans, la meilleure c'est MAIA, cinq ans, et une médiane de survie globale de cinq à sept ans et demi, sept ans et demi pour les malades non éligibles, c'est l'essai MAIA.

Où en est-on à l'heure actuelle ? L'essai IMROZ. Vous voyez d'emblée sur la partie gauche la PFS qui est l'objectif principal de l'essai, un objectif reconnu par tous et par vous pour valider une combinaison. La survie médiane sans progression dans le bras VRd est exceptionnellement bonne, 54 mois, c'est le meilleur bras VRd jamais rapporté. Et si on rajoute de l'isatuximab, on a un bénéfice qui est considérable avec un *hazard ratio* qui est à 0,6, 40 % de réduction du risque de décès ou de progression, et la médiane de survie sans progression que l'on peut extrapoler, attendue, sera aux alentours de 100 mois. On entre dans une nouvelle dimension, 100 mois de médiane de survie sans progression avec une quadruplette. Et la médiane de survie globale sera très probablement supérieure à 10 ans avec la quadruplette. Et là, on est très au-dessus de ce que l'on obtient actuellement, sept ans et demi de survie avec MAIA.

Effectivement, on s'adresse à une population qui est particulière. On ne va pas utiliser dans notre pratique de tous les jours l'association à quatre drogues pour tous les malades. On veut se focaliser sur des malades non fragiles, des malades entre 70 et 80 ans. Dans cet essai, 70-80 ans dans les deux bras de l'essai, c'est 75 % de notre population. La grande majorité des

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

malades sont des malades qui ont un bon état général, un ECOG de 0 et de 1. On veut donner cette association à quatre drogues qui est associée à un bénéfice considérable en survie sans progression pour des malades que l'on considère non fragiles et non éligibles à l'autogreffe.

Quand on rajoute de l'isatuximab un anticorps anti-CD38, et vous le savez bien puisque vous avez évalué énormément de protocoles en première ligne et en rechute avec le daratumumab et avec l'isatuximab, on augmente le risque de neutropénie, on augmente le risque infectieux et c'est bien décrit. Dans les chiffres, tenez compte de la randomisation 3 pour 2, en sachant qu'on a inclus pendant la période du Covid et on a davantage de décès de Covid dans le bras isatuximab.

Cette diapositive montre clairement que les décès dans l'essai IMROZ non liés à la progression de la maladie sont les mêmes dans les deux bras. Mais de manière extrêmement importante, il y a une réduction extrêmement forte des décès liés à la progression de la maladie quand on rajoute de l'isatuximab.

Cette diapositive pour moi est clé, je vous demande de vous focaliser sur les rectangles orange. Les rectangles orange, c'est l'évolution de la survie médiane sans progression avec le VRd, le bras de contrôle qui est un bras de contrôle valide enregistré, qui était la référence française comme vous l'avez vu quand l'essai a commencé, on a 54 mois dans l'essai IMROZ. Au cours du temps, on a appris à manager ce protocole VRd et le bras de contrôle est un bras qui est extrêmement bon. Si vous le comparez maintenant au résultat aux rectangles violets, vous voyez qu'avec les quadruplettes, chez les malades non éligibles à l'autogreffe, on atteint des médianes de PFS qui seront probablement de l'ordre de 100 mois, à la fois pour VRd-isatuximab, mais aussi pour VRd-dara, et vous évaluerez encore une fois cette étude très bientôt. Ces protocoles sont vraiment pour nous des *game changers*, comme on dit en anglais, ça change la donne pour des malades non fragiles jusqu'à l'âge de 80 ans. Je ne discuterai pas trop longtemps des taux de maladies résiduelles négatives, la profondeur de la réponse est extrêmement améliorée par ces quadruplettes.

Une chose aussi cruciale pour les malades non éligibles à l'autogreffe, c'est le premier traitement, la première ligne est cruciale pour le devenir des malades, c'est ça qui va driver la PFS. On sait que pour des malades non éligibles, au moment de la rechute, certains ne peuvent pas recevoir le traitement correct à cause de comorbidités, etc. On appelle ça le tout d'attrition. Bien entendu, il faut se focaliser pour donner le meilleur traitement en première ligne à ces malades non éligibles.

Dans les recommandations internationales européennes qui viennent d'être publiées il y a quelques jours, on va maintenant séparer le traitement et choisir le traitement des malades en fonction du critère de fragilité ou non. Et on va proposer aux patients non fragiles, 70-80 ans en bonne forme, un traitement différent du traitement des patients fragiles.

Voici d'ailleurs les recommandations de l'intergroupe francophone du myélome qui ont été faites il y a quelques jours par l'ensemble des experts français que vous connaissez bien : jusqu'à 70 ans, quadruplette dara-VRd, autogreffe dara-lenalidomide de maintenance, c'est

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

le protocole PERSEUS. C'est ce que vous avez validé il y a quelques jours tous ensemble, avec d'ailleurs un bras contrôle dans l'essai PERSEUS qui n'était pas enregistré. 70 à 80 ans pour les patients non fragiles, ce qu'on appelle les patients FIT non éligibles à l'autogreffe, on recommande une quadruplette avec Isa-VRd ou VRd-daratumumab, mais également un protocole Isa-VRd, BENEFIT, qui a validé également la quadruplette. Et pour les patients de plus de 80 ans ou des patients fragiles, on ne va pas systématiquement utiliser une quadruplette. Par contre, on a effectivement un très bon protocole efficace qui est Rd-daratumumab, le protocole MAIA et on sait adapter les doses de lenalidomide, adapter les doses de dexamethasone pour le bénéfice des malades.

Je vous remontre les recommandations européennes avec Isa-VRd qui est un choix extrêmement fort en première ligne, une recommandation majeure en première ligne chez les malades non éligibles à l'autogreffe, non fragiles et ce serait dramatique en France d'être le seul pays en Europe à ne pas avoir accès à cette quadruplette pour des malades non éligibles et en bonne forme.

Je vous remercie de votre attention.

M^me^ AVOT.- Merci. Nous rappelons à la Commission qu'en l'absence de SMR important, nous n'aurons pas d'accès à la liste en sus pour cette indication et cette combinaison, et donc d'accès en France. Étant donné les éléments présentés par le Professeur Moreau, nous considérons que le rapport bénéfices-risques de l'association Isa-VRd est important. Nous demandons l'alignement du SMR dans cette indication sur les SMR importants déjà attribués aux autres traitements du myélome, avec un niveau de preuve similaire.

Je vous remercie pour votre attention et on se tient à votre disposition pour toute question.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Très bien, merci beaucoup, notamment pour le respect du temps. Je passe la parole à Sylvie Chevret.

M^me^ le Pr CHEVRET, Membre de la CT.- Bonjour, je vous remercie de votre présentation. Vous avez insisté sur le fait que l'objectif actuellement dans le myélome, surtout chez ces patients âgés, c'est d'augmenter leur espérance de vie. Quand on regarde les résultats de cette étude, j'avais deux remarques et une question. La première, c'est qu'on voit qu'effectivement, il y a un gain énorme en PFS, mais qui ne se répercute pas sur les courbes de survie globale, puisque la différence d'espérance de vie à cinq ans entre les deux groupes de randomisation est inférieure à un mois. Je ne sais pas si vous voulez commenter.

Par ailleurs, chez ces malades somme toute âgés, vous insistez sur le sous-groupe des plus de 70 ans, mais c'est un sous-groupe de l'étude, mais la toxicité est tout de même multipliée par deux. Vous allez me dire que c'est gérable. Mais pour le patient, je ne suis pas sûre qu'il y ait une répercussion évidente à une différence en PFS sans du tout une modification de survie alors que la toxicité est augmentée.

Ma question est la confrontation de ces courbes d'incidence cumulée par cause de décès que vous nous avez montré en insistant sur le fait qu'il y ait un bénéfice. Effectivement quand on

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

regarde vos courbes, même s'il y a un gros zoom, puisque l'échelle des Y va jusqu'à 40 %, on voit qu'il y a une différence d'environ 5 % sur l'incidence cumulée de décès liée à la progression de la maladie. J'ai fait un montage un peu sommaire, mais quand on regarde la courbe de survie globale, si vous la mettez à côté en mettant la même échelle, on ne voit pas du tout cette différence apparaître, ici, on voit à partir de 30 mois. Si je reprends maintenant la courbe de survie globale, à partir de 30 mois, on ne voit pas du tout de différence apparaître sur la survie globale. Je ne sais pas trop comment expliquer cette discordance sur ces deux résultats que vous nous avez présentés. Ma question, c'est : manque-t-il des décès de causes inconnues qui ne seraient pas représentées sur les courbes d'incidence cumulée et qui pourraient expliquer cette discordance ? Y a-t-il des censures qui sont gérées différemment ? Je voulais avoir votre idée là-dessus.

M. MOREAU.- Je vais laisser Rodolphe répondre pour les censures, etc. Mais les données de survie ne sont pas matures et Rodolphe va le redire pour le laboratoire.

M^me^ le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Je ne parle pas de maturité, je parle du fait que vous présentez des résultats qui sont discordants, c'était ça mon interrogation.

M. MOREAU.- Il n'y a pas de bénéfice de survie globale attendu, non.

M^me^ le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Mais vous nous avez dit qu'il y avait un bénéfice sur la mortalité liée à la progression de la maladie.

M. MOREAU.- Les données sont immatures sur la survie. Ce qui compte, c'est la PFS. Encore une fois, on réduit le risque de rechute de 40 %. La rechute pour un malade de myélome, ce sont des douleurs, etc. Après sur les règles de censure, je laisse Rodolphe parler. La PFS est vraiment majeure. Encore une fois, ce qui compte pour les malades, c'est l'amélioration de la survie sans progression qui est le critère principal.

M^me^ le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Ce n'est pas ce que vous nous avez dit. Vous avez commencé par la survie. C'est pour cela que je me suis autorisée à mettre cela en avant. Vous nous avez parlé essentiellement de l'espérance de vie, me semble-t-il, que vous souhaitiez augmenter.

M. MOREAU.- On a besoin d'allonger la survie des malades. Sylvie, vous le savez parfaitement bien, on est loin du compte quand on utilise un schéma avec MAIA.

M^me^ le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Je dis juste que pour ces malades fragiles, on ne voit pas d'augmentation de l'espérance de vie, même si pour l'instant, admettons, c'est préliminaire, au prix d'une toxicité largement augmentée. Je trouvais que la balance pouvait être interrogée et que ce bénéfice sur les décès liés à la progression de la maladie n'apparaissait pas ailleurs que sur cette courbe. C'est pour cela que je m'interrogeais sur l'analyse qui avait été faite pour arriver à une discordance pareille.

M^me^ AVOT.- Merci pour la question. On va peut-être prendre le temps de répondre point par point. Sur les médianes, pour rappel, on attendait 202 événements de survie globale pour

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

faire l'analyse et pour qu'elle soit interprétable. On est à 128 au *cut-off*. Effectivement, comme l'a rappelé le Professeur Moreau, pour nous, elles ne sont pas interprétables. Si on regarde les taux de décès rapportés à la fin, on était à 26 % dans notre bras, versus 32,6 % dans le groupe VRd.

M^me^ le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Je suis d'accord, mais ce n'était pas la question. C'est la discordance entre cette courbe et la courbe de survie globale. Je voulais juste avoir votre idée de pourquoi on ne voit pas cette différence apparaître quand on fait la somme des décès, puisque la courbe de survie globale, ce n'est jamais que l'incidence cumulée de tous les décès. Si je fais la somme de ces deux incidences cumulées par bras, je vais voir une différence et je ne la vois pas sur la courbe de survie globale, qui n'est jamais normalement qu'une inversion des courbes. Ma question est donc : ne manque-t-il pas des décès sur cette courbe ? N'y a-t-il pas des décès de causes inconnues qui ne seraient pas représentées pour expliquer la discordance ? C'était ça, ma question.

M. MONTIN.- Non, il n'y a pas de décès qui ne sont pas inclus dans cette courbe. On a clairement différencié les décès non liés à la maladie et ceux liés à la progression de la maladie.

M^me^ le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Il y a marqué « Autres causes », et ma question, c'est : les avez-vous mis dans les décès non liés à la progression ou ne sont-ils pas représentés sur la courbe ? On pourrait supposer que les décès d'autres causes sont augmentés dans le bras Isa-VRd, auquel cas, on aurait la réponse à ma question.

M. MONTIN.- Non, si vous faites la somme de l'ensemble des causes de décès, vous arrivez bien ces chiffres, il n'y a pas d'autres causes.

M^me^ le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Les incidences cumulées, il n'y a que deux groupes, il n'y en a pas trois, n'est-ce pas juste parce que les incidences cumulées des décès d'autres causes ne sont pas représentées sur la courbe ?

M. MONTIN.- Non, la réponse est qu'il n'y a pas d'autres décès qui ne sont pas inclus dans cette courbe. Lorsque vous voyez la courbe de survie globale, effectivement, elle tend peut-être à se séparer à partir de 48 mois. La plupart des décès sont non liés à la progression de la maladie. Peut-être qu'effectivement, avec davantage de fusion, on verra des groupes qui se séparent davantage sur la survie globale.

Vous avez peut-être d'autres questions aussi sur les infections. J'ai l'impression que c'est quelque chose qui était présent dans vos remarques. Le taux d'infection ramené à la durée d'exposition montre un taux similaire d'infection. Il faut aussi voir que les malades sont traités plus longtemps dans le bras isatuximab que dans le bras VRd. Lorsqu'on ramène à la durée d'exposition, on retrouve exactement les mêmes chiffres annuels. Comme l'a dit le Professeur Moreau, il n'y a pas de nouveau signal de tolérance. Les anti-CD38 sont bien connus. Isatuximab a déjà été évalué par la transparence à plusieurs reprises. Il n'y a pas de nouveau signal de toxicité. C'est ce qu'on voit dans une population âgée avec isatuximab.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Merci. Véronique Minard-Colin.

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

M^me^ le Dr MINARD-COLIN, membre de la CT.- Merci pour ces éléments de discussion. J'avais une question pour l'expert. On voit bien l'effet significatif sur la survie sans progression et toute la discussion sur l'absence d'effet sur la survie globale. Pouvez-vous nous préciser comment se présente la rechute du myélome, comment vous prenez en charge les patients qui rechutent après VRd ou Isa-VRd ? En l'occurrence après VRd, puisque vous avez plus d'événements dans le bras VRd. Comment sont traités ces patients à la rechute ? Quelle est la lourdeur du traitement à la rechute ?

M. MOREAU.- Les rechutes impactent la qualité de vie des malades de manière énorme. Un patient myélome en rechute a des douleurs osseuses. Il aura bien entendu besoin de revenir beaucoup plus souvent et plus tôt à l'hôpital pour un nouveau traitement. On va adapter bien entendu notre traitement de la rechute en fonction de l'état général, en fonction de la fonction rénale qui est critique pour pouvoir délivrer certaines associations, en fonction également du choix du malade qui est très important, on discute avec le malade. Dans le protocole VRd, c'est VRd suivi de lenalidomide et dexaméthasone.

Au moment de la rechute, le malade est réfractaire au lenalidomide, ce qui est un caractère difficile à traiter. On considère que ces malades sont des malades graves. À l'heure actuelle, les recommandations, c'est d'utiliser un schéma à base d'inhibiteur du protéasome en association avec un anti-CD38. On peut donner des anti-CD38 en rattrapage, puisque les malades n'en ont pas reçu et en général, on essaie d'associer par exemple le carfilzomib et dans les recommandations internationales, ce qui est recommandé, c'est KD-carfilzomib-dex-daratumumab, ou carfilzomib-dex-isatuximab, les protocoles IKEMA et CANDOR qui sont autorisés, etc. Mais certains patients avec des comorbidités ne peuvent pas recevoir du carfilzomib, notamment quand ils ont des problèmes cardiaques. Dans ces cas, on va réutiliser du bortezomib et on peut également utiliser des associations à base de pomalidomide, puisque le pomalidomide peut rattraper les malades en échec du lenalidomide.

On a des algorithmes. Les séquences thérapeutiques sont assez bien codifiées et en France, on est assez homogène. L'Intergroupe francophone du myélome a une politique de dissémination des recommandations. On a des algorithmes assez consensuels, qu'on soit traité dans un gros CHU ou qu'on soit traité dans un centre hospitalier général.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Merci à vous. Le temps est terminé, mais entre temps, j'ai reçu une question par SMS d'une membre de la CT qui a des problèmes de connexion. Je vous la lis et si on peut avoir une réponse rapide, ce serait parfait. Quelle est la proportion de patients non fragiles, mais non éligibles à l'autogreffe ?

M. MOREAU.- Actuellement, en France, on a 60 % des patients qui sont non-éligibles à l'autogreffe. C'est la population la plus importante. On veut utiliser l'isatuximab avec le VRd, une quadruplette chez les malades 70-80 ans, non fragiles, qui représentent environ 30 % de la population globale des patients myélome au diagnostic en France.

M. Le Pr COCHAT, Président.- OK. Très bien. Le temps est terminé. Merci pour votre présentation, merci pour vos réponses aux questions et bonne fin de journée. Au revoir.

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

(Dr Rodolphe Montin, Pr Philippe Moreau, Daphné Avot quittent la séance)

M. Le Pr COCHAT, Président.- Très bien. Avez-vous des questions ou commentaires résiduels ? Le bureau était d'avis de ne pas modifier son évaluation. Je comprends bien le problème de l'accès à la liste en sus.

M^me^ MASIA, pour la HAS.- Je vous rappelle que cela ne doit pas rentrer en ligne de compte. Les règles peuvent changer. Ce qui est vrai aujourd'hui, *(inaudible 2.36.23)* demain pour le SMR.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Tout à fait, ce n'est pas de notre ressort, ni dans nos attributions. En revanche, je me posais tout de même la question de séparer, de segmenter les indications et de mettre à part le groupe des plus de 70 ans. Je me tourne vers Sylvie.

M^me^ le Pr CHEVRET, membre de la CT.- C'est leur demande, mais personnellement, on n'a rien dans les données qui permettent de faire cela. Je ne sais pas ce que pense la cheffe de projet. Ce sont des analyses en sous-groupe. C'est juste qu'il nous a donné la répartition de la population en fonction de l'âge, mais les résultats sur les plus de 70 ans, ce n'était même pas une analyse exploratoire, donc on ne l'a pas. Le fait de dire que c'est bien toléré, on ne sait pas. On n'a pas non plus croisé l'ECOG en fonction de l'âge. Tout cela me semble un peu bancal. Je persiste à penser qu'il y a une erreur sur les courbes qui nous sont présentées. L'explication, c'est qu'ils ne nous ont pas représenté les incidences cumulées des décès d'autres causes, puisque dans leur tableau, il y avait trois groupes et là, ils ne nous en présentent que deux. Et comme il l'a dit, notamment le Covid était augmenté dans le bras traité. Tout ça pour dire que c'était un peu des résultats, c'est une lumière sur certaines choses, mais qui ne correspondent pas à l'ensemble des données, et notamment sur les plus de 70 ans. À mon avis, on ne sait pas.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Je suis assez d'accord. La cheffe de projet n'avait pas de commentaires à rajouter ?

Une cheffe de projet pour la HAS.- Non, effectivement, il n'y avait pas d'analyse prévue au protocole pour regarder spécifiquement chez les patients âgés de 70 ans. Cette population un peu intermédiaire de 70-80 ans qui ne serait pas éligible à l'autogreffe, mais qui serait suffisamment en forme pour recevoir une quadruplette, c'est une discussion que nous avons eue lors de l'examen initial de SARCLISA. C'est vrai que la commission avait fait le choix de le modifier tout de même dans la place, dans la stratégie. C'est ce que je vous avais lu en indiquant qu'il fallait que ce soit tout de même des patients en état général suffisant pour recevoir une quadruplette. Nous l'avons notifié dans la place, dans la stratégie, et pas plus.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Désolé, mais je n'étais pas à la première évaluation. Véronique.

M^me^ le Dr MINARD-COLIN, membre de la CT.- Je suis toujours en difficulté, parce que là, on est convaincu de l'impact majeur sur la PFS. Je ne suis pas du tout une experte du myélome. Mais on est d'accord, toute la discussion tient sur le fait qu'on n'a pas d'impact sur la survie globale. Je comprends bien que l'expert a commencé par nous dire que son objectif était

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

d'augmenter la survie globale. C'était un peu délicat, la façon dont il a présenté les choses. Mais au-delà de cela, on a vraiment, encore une fois, une combinaison qui a un impact sur la PFS, il n'y a pas de doute méthodologique.

M^me^ le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Non, je ne suis pas d'accord avec lui sur le fait que toutes les progressions dans le myélome, je ne sais pas, peut-être qu'Étienne pourra le dire, ne correspondent pas à des douleurs osseuses. Elles ne sont pas traduites cliniquement. J'ai l'impression que tu as une augmentation du pic, et là ton événement de PFS est enregistré. Là, c'est un algorithme où l'on n'a pas le détail des causes de progrès, du détail des événements de progression.

M^me^ le Dr MINARD-COLIN, membre de la CT.- Mais au-delà de la douleur, on est d'accord que de vivre sans progression, c'est toujours mieux que de vivre avec une progression. Je suis désolée, un peu provocante, c'est le débat que l'on a toujours sur la PFS, le FS et l'OS.

M^me^ le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Quand on interroge les malades, on l'avait fait dans le myélome, il y a longtemps, pour savoir s'ils voulaient être autogreffés, c'est-à-dire risquer une toxicité importante, mais avoir un intervalle libre sans progression long ; ou être autogreffés d'emblée avec ce risque de toxicité, ou ne pas être autogreffés, c'est-à-dire ne pas avoir du tox tout de suite, mais progresser plus rapidement. On avait fait ce qui s'appelait du *Q-twist* à l'époque, il y a une quinzaine d'années, tout le monde n'est pas d'accord, tout le monde ne choisit pas…

M^me^ le Dr MINARD-COLIN, membre de la CT.- Je connais, c'est un sujet qui nous intéresse beaucoup en pédiatrie, parce que tout dépend du *burden,* du traitement de première ligne. Si c'est bien sûr une autogreffe, ça se discute vraiment et il faut en parler.

M^me^ le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Oui, mais là, regarde, la quadruplette chez ces patients âgés, tu peux regarder le tableau des toxicités, ce n'est pas du tout négligeable, c'est pratiquement multiplié par deux.

M^me^ le Dr MINARD-COLIN, membre de la CT.- C'est exactement ça la question : c'est la lourdeur de ce traitement pour gagner en PFS. Je trouve que c'est vraiment ça le cœur de la question, il me semble. Je ne sais pas ce que tu en penses, Étienne ?

M. le Dr LENGLINE, Vice-Président.- Oui, je suis d'accord. C'est clair qu'on l'a vu sur leur groupe d'incidences cumulées de décès. Il y a quasiment deux fois plus de décès liés à la non-progression que de décès liés à la progression. C'est la sélection des patients qui peuvent supporter ce traitement. Je comprends tout à fait que les *guidelines* prévoient d'identifier cette nouvelle catégorie qui n'avait pas été faite auparavant lors de l'évaluation des patients non éligibles pour le COTOMED. Il y a une nouvelle catégorie qui est déterminée, c'est ceux qui sont jugés comme pouvant recevoir la quadruplette, mais ne pouvant pas recevoir une autogreffe. Ça fait maintenant trois catégories qui sont déterminées un peu a posteriori. Mais c'est sûr que c'est probablement plus antitumoral, ce qu'on avait dit, avec la nécessité de

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

déterminer une population pour laquelle le bénéfice excéderait les risques de toxicité. Aujourd'hui, il n'y a pas de démonstration d'un bénéfice en survie globale.

Après sur le SMR que cela doit justifier, c'est à l'appréciation de la commission. Je ne suis pas très bien placé pour en parler, parce que j'avais voté important. Mais je suis d'accord que cela pose tout de même une question clairement sur la stratégie. 20 % de décès non liés à la progression, c'est tout de même assez important.

M^me^ le Dr MINARD-COLIN, membre de la CT.- Étienne, penses-tu qu'il peut y avoir une *learning curve*, autrement dit une meilleure sélection du patient, des meilleurs soins de support qui permettent que juste… Parce que c'est vrai que c'est important.

M. Le Dr LENGLINE, Vice-Président.- Probablement oui.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Je suis tout de même sensible à ce qu'a dit Véronique en termes de ce qu'on fait de la SSP. C'est un problème de fond. Particulièrement dans le myélome, je n'ai pas les compétences cliniques pour en juger, peut-être que tous les patients n'ont pas de douleur, j'entends bien, mais il y a tout de même un pourcentage dans les *(inaudible 2.44.33*) de patients qui ont des douleurs et qui ont d'autres complications. Je ne veux pas faire de retour sur la néphrologie, mais il y a aussi des complications rénales qui peuvent survenir dans cette période. Il y a tout de même d'autres complications…

M^me^ le Pr CHEVRET, membre de la CT.- On n'a pas le détail, Pierre. Je ne dis pas le contraire, j'ai fait un essai avec des néphrologues sur les néphropathies myélomatoses, c'est un vrai problème aussi. Mais là, dans les données qu'on nous donne, on ne sait pas ça.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Oui, je suis d'accord, mais c'est simplement…

M^me^ le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Oui, mais on est toujours en train d'extrapoler sur des possibilités. Parfois, je trouve qu'on s'éloigne. On raisonne de manière subjective et pas du tout objective par rapport aux données qu'on nous donne. Là, c'est l'expert qui arrive, il ne nous parle que de la survie en voulant espérer… C'est ce que vient de dire Véronique, c'était très maladroit de sa part. Il a insisté sur l'augmentation de l'espérance de vie et, tout ce qu'il nous montre, ce n'est pas du tout ça.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Je suis d'accord, mais simplement ce que je veux dire, c'est que les experts que je ne suis pas ont une connaissance clinique de l'évolution du myélome en période de SSP. C'est quelque chose qui est indépendant de la méthodologie d'étude. C'est un fait.

M^me^ le Pr ASLANGUL, membre de la CT.- Non, mais ça dépend des cas. Si tu définis la progression par la reprise évolutive du pic, Étienne, tu me corriges, ensuite, ce qu'il faudrait avoir comme données, c'est à partir de quel moment, entre cette reprise évolutive, on décide d'entreprendre un nouveau traitement. C'est ça qui est important, parce que si ton pic monte et que tu es totalement asymptomatique, comme c'est très souvent le cas, il ne se passe rien. Tu es en reprise évolutive, mais tu n'es pas traité.

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

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Inversement, ils ont censuré des malades qui ont changé de traitement sans être définis comme progressifs. Ça fait partie des causes de censure.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Je suis d'accord. Ce que vient de dire Élisabeth est important. Si c'est la plupart des malades qui ont leur pic de manière asymptomatique, OK, j'entends bien.

M. Le Dr LENGLINE, Vice-Président.- Après, ce sont des critères qui sont consensuels, homogènes. Ce sont des critères IMWG. En effet, cela peut être défini comme une augmentation du pic. Cela peut être aussi l'apparition de lésions osseuses. C'est un peu les mêmes questions qu'on se pose pour des progressions radiologiques de cancer solide. C'est entre le moment où il y a une progression radiologique et le moment où cela a une influence clinique. C'est le même genre de question. Après, la définition de la progression est complètement similaire entre tous les essais. Elle est consensuelle, internationale. Il n'y a pas de problème là-dessus.

M. Le Pr COCHAT, Président.- OK. Audrey.

Mme le Dr BELLESOEUR, membre de la CT.- J'ai l'impression que l'on discute la pertinence du critère de jugement principal, dont je comprends tout de même que c'est celui qui est pris dans les autres essais. C'est un peu celui auquel je me sens habituée. Il n'est peut-être pas complètement pertinent cliniquement.

Je fais mon deuxième commentaire au passage. On revient sur les histoires pour la survie globale de ces maladies qui sont longuement contrôlées. Dans les autres essais, on nous a montré que c'était sept ans et demi en gros la survie globale avec les meilleures combinaisons. En regardant à cinq ans la différence, je ne suis pas étonnée qu'il n'y en ait pas. Je ne trouve qu'il n'y a pas trop de valeur à accorder à cela à ce moment-là, à part de se dire qu'on voudrait voir des données avec un recul plus cohérent. Mais se dire qu'il y a un mois de différence à cinq ans, je ne trouve pas cela particulièrement étonnant par rapport à ce qui a été présenté avant.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Ils ont 70 ans.

Mme le Dr BELLESOEUR, membre de la CT.- Oui, mais à 70 ans, on peut tout de même encore espérer vivre plusieurs années, c'est ce que l'on voit dans les deux bras.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Mais la différence est nulle. On a vu souvent avec les PFS *(inaudible 2.48.55)* qui même sans être significatives sont un peu plus grandes que moins d'un mois sur cinq ans. On voit parfois trois mois, deux mois, six mois, mais moins d'un mois, je dois avouer, on ne l'a pas vu souvent, sur cinq ans, j'entends.

Mme le Dr BELLESOEUR, membre de la CT.- Je me dis que quand la survie globale est annoncée dans les autres essais, on a l'impression que c'est plutôt au-delà de sept ans, n'est-ce pas un peu logique ?

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

M^me^ le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Non, mais c'est parce que l'expert l'a mis en avant. Après, ce que je trouve tout de même, il ne faut pas l'oublier, c'est une quadruplette chez des sujets qui sont tout de même fragiles. Ce sont des médicaments dont la toxicité s'additionne. C'est aussi ce que je voulais voir. S'il n'y a pas d'impact sur leur délai de survie, ça veut dire qu'y a-t-il une vraie perte de chance alors qu'ils vont passer possiblement un temps de traitement en mauvais état ? Il y a de la fatigue qui est augmentée, ils ont une neutropénie, une leucopénie et une thrombocytopénie qui est augmentée de grade 3. Leur qualité de vie me semble aussi impactée à cause de ces effets secondaires. C'est l'ensemble qui me semble pas si évident que le malade va en bénéficier. Personnellement, je n'en suis pas sûre.

M. Le Pr COCHAT, Président.- OK. Albert.

M. Le Dr TRINH DUC, membre de la CT.- Le daratumumab est-il accessible aujourd'hui ?

Une cheffe de projet pour la HAS.- Oui, il est accessible effectivement au travers de la triplette dara-REV-dex et au travers de la quadruplette dara-VELCADE-melphalan-prednisone. Il sera vu prochainement à la rentrée, comme l'a précisé l'expert, dans le même type de protocole que ce qui nous intéresse aujourd'hui, à savoir dara-VELCADE-REVLIMID-dexamethasone. C'était des développements concomitants au moment de la réalisation de l'étude, mais comme cela a été rappelé, dara a eu une AMM en 2018 et en 2019. Cela fait quelques années que ces protocoles sont disponibles. Juste pour compléter ma réponse, comme cela avait été projeté par le laboratoire et pris en compte lors de l'examen initial, vous voyez sur la base une cohorte française. L'usage des différents protocoles chez les patients inéligibles à l'autogreffe en première ligne de traitement. On voit bien qu'effectivement, au moment de l'étude VRd, la courbe orange était très utilisée et à partir de 2020, la courbe jaune que vous voyez augmenter, ce sont les protocoles à base de dara. Donc oui, les protocoles à base de dara sont disponibles.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Très bien. Merci. Véronique.

M^me^ le Dr MINARD-COLIN, membre de la CT.- Je suis d'accord, Sylvie, on est obligé d'extrapoler pour apprécier parce qu'on a des données objectives claires sur la PFS. J'ai besoin d'intégrer ce que connaissent les cliniciens. On est d'accord, Étienne, que les critères de jugement sur la progression sont consensuels, cela peut être un pic, cela peut être des symptômes, mais au moment où vous avez la progression, vous changez le traitement, j'imagine.

M. Le Dr LENGLINE, Vice-Président.- Bien sûr.

M^me^ le Dr MINARD-COLIN, membre de la CT.- C'est ça aussi qu'il faut. On n'a pas ces données, mais au-delà des symptômes, c'est tout de même une nouvelle ligne thérapeutique qui représente une lourdeur potentielle pour le patient. Encore une fois, on n'a pas ça, mais on est obligé de se référer à ce que les experts partagent avec nous, sinon on est très frustré, je pense. Merci.

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

M. Le Dr LENGLINE, Vice-Président.- Juste pour préciser pour la discussion sur le critère de jugement, en effet, dans beaucoup de dossiers que l'on a évalués, on avait des bénéfices en SSP sans bénéfice en survie globale, encore que ce n'était pas le cas pour MAIA puisqu'on avait un bénéfice en survie globale. Ce n'est pas tellement la discussion sur le critère de jugement, puisque là, finalement, ils reviennent surtout pour le SMR. Le SMR, réglementairement, c'est l'efficacité et les effets indésirables, donc c'est tout de même la discussion autour de la population pour laquelle il y a ce risque de toxicité ; et la place dans la stratégie thérapeutique au regard des alternatives disponibles. Finalement, c'était plus ça. La gravité de l'affection ne fait aucun doute, bien sûr. C'était plus ça la discussion, et c'est pour cette raison qu'il y avait eu un SMR inférieur à important qui avait été voté. C'était sur la discussion sur l'efficacité et effets indésirables et la place dans la stratégie qui a évolué avec les résultats de cet essai pour définir une population dont on a parlé, non éligible, mais FIT.

M. Le Pr COCHAT, Président.- La cheffe de projet.

Une cheffe de projet pour la HAS.- Quelques points pour rebondir sur toutes nos discussions en termes de vote lors de l'examen initial, nous étions sur 10 votes de SMR faible, 4 votes de SMR insuffisants, 1 vote de SMR important et une ASMR V à l'unanimité. Concernant la survie globale, pour finir sur ce sujet, c'est un critère secondaire hiérarchisé, et même avec plus de recul, l'interprétation restera exploratoire dans cette étude IMROZ, étant donné que la séquence hiérarchique a été interrompue avant l'analyse de ce critère.

L'autre point que je voulais soulever, pour insister sur ce que disait Étienne, effectivement le SMR faible, la balance rapport entre l'efficacité et les effets indésirables, vous l'avez jugée faible en prenant en compte tout à fait la pertinence clinique du critère principal et l'effet démontré sur ce critère principal qui est la PFS. Vous avez également tenu compte du profil de tolérance, avec un risque infectieux que nous connaissons avec les anti-CD38. Comme l'a dit l'expert, ce n'est pas un nouveau risque, mais c'est un risque à prendre en compte et dans cette population un peu intermédiaire qui ne pourrait pas recevoir une autogreffe, mais qui commence potentiellement à être fragile. Voilà ce que je voulais vous indiquer.

M. Le Pr COCHAT, Président.- OK. S'il n'y a pas d'autres commentaires, je propose qu'on vote uniquement sur le SMR. Tu veux qu'on vote maintien ou pas, Charlotte ?

M^me^ MASIA, pour la HAS.- À votre convenance.

M. Le Pr COCHAT, Président.- On vote le SMR. Il était faible, vous maintenez faible s'il n'y a pas de changement, sinon vous donnez le SMR que vous souhaitez envisager.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^me^ MASIA, pour la HAS.- Vous étiez 18 votants. Vous avez voté à 10 voix pour le faible, 1 voix pour modéré et 7 pour importants. C'est un maintien du SMR faible.

Une cheffe de projet pour la HAS.- Pierre, ai-je juste un instant pour passer en revue succinctement les observations écrites qui touchent des paragraphes clés de l'avis ?

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

M. Le Pr COCHAT, Président.- Bien sûr.

Une cheffe de projet pour la HAS.- Merci. Effectivement, concernant le paragraphe des comparateurs cliniquement pertinents, le laboratoire concernant le comparateur de l'étude, à savoir le protocole VRd, proposait que nous supprimions la mention relative à son niveau de SMR, mention que nous avons voulu la plus précise possible pour rappeler les conditions du SMRI du comparateur de l'étude. On vous propose de conserver cette phrase, à savoir que : Le protocole VRd est indiqué dans la même situation clinique. Ce protocole a été considéré comme pertinent au moment de la réalisation de l'étude, mais nous notons tout de même qu'un SMR insuffisant avait été donné, à la fois parce que la demande de remboursement ne portait pas sur le médicament à l'étude, mais également étant donné certaines limites de l'étude SWOG, notamment la transposabilité des données, et sur le profil de tolérance du VELCADE, utilisé à l'époque par voie IV qui n'est plus le cas maintenant. Nous vous proposons de conserver la même rédaction sur le versant CCP.

Concernant la place en la stratégie, étant donné le maintien du vote, le laboratoire voulait que nous rajoutions qu'il s'agissait d'une option de traitement à privilégier en première ligne. Nous vous proposons, étant donné que vous avez maintenu votre vote, de ne pas prendre en considération cette observation et de garder la mention qu'il s'agit d'une option de traitement en première ligne.

Concernant toujours la place dans la stratégie thérapeutique, le laboratoire souhaitait supprimer la dernière notion qui était que les protocoles à base de dara ont, eux, démontré un gain en survie globale versus les mêmes protocoles sans dara au travers des études MAIA et ALCYONE dont nous avons discuté, indiquant qu'il s'agissait d'un développement concomitant. Nous vous proposons de conserver cette mention sur la survie globale, car là nous ne remettons pas en cause l'absence de comparaison, il s'agit simplement factuellement d'une information disponible et que nous avons, à savoir ces protocoles ont démontré un gain en survie globale au moment de leur examen.

Concernant l'ASMR, le laboratoire souhaitait que nous modifiions deux éléments, à savoir que le protocole VRd était admis au moment de la réalisation de l'étude, mais qu'il n'est plus une référence de traitement à la date de l'évaluation, lorsque nous parlons aujourd'hui, plutôt que de parler de la date de la première AMM du DARZALEX. Nous ne voyons pas d'inconvénient à modifier cette phrase et de préciser à la date de l'évaluation.

Concernant le profil de tolérance dans le paragraphe ASMR toujours, le laboratoire souhaiterait que nous évoquions la partie en verte plutôt que la partie en bleue, à savoir que le profil de tolérance est marqué par un surcroît d'événements indésirables de grade supérieur égal à 3 et d'événements indésirables graves. Sa justification est un souci d'homogénéisation avec le dernier avis de DARZALEX en mai 2025, dans une indication chez les patients cette fois éligibles à l'autogreffe. Nous ne voyons pas d'inconvénient dans le paragraphe ASMR à ce que cette nouvelle rédaction en vert soit appliquée.

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

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Je suis d'accord, quoique la première, je ne comprends pas trop pourquoi tu es d'accord, puisque ce n'est pas tout à fait la même chose de dire qu'aujourd'hui ce n'est pas une référence de traitement, alors que ce n'est pas vrai depuis maintenant, on est en 2025, donc ça fait sept ans.

Une cheffe de projet pour la HAS.- Le délai entre 2018 et 2025, c'était plutôt de dire qu'on se place aujourd'hui à la date de l'évaluation et aujourd'hui quand on parle en 2025.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- C'est les deux alors, non ? À la date de l'évaluation depuis 2018. Je trouve que ça rajoute tout de même. Non, vous ne le croyez pas ? Ce n'est pas un truc nouveau, non ? Vous en pensez quoi ?

M. Le Dr LENGLINE, Vice-Président.- Je ne sais pas.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Je plaisante. C'est factuel.

Une cheffe de projet pour la HAS.- On peut laisser 2018 si vous voulez laisser la première AMM de DARZALEX dans ces protocoles. C'est comme vous le souhaitez. De toute façon, ça n'a pas impacté le re-vote.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Oui, c'est plus complet.

Une cheffe de projet pour la HAS.- On conserve la date de l'AMM de DARZALEX et par contre, on accepte leur proposition sur la tolérance.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- À la date de l'évaluation et depuis…

Une cheffe de projet pour la HAS.- Double dose, comme vous voulez. On peut tout à fait. Merci.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Très bien. Merci à toutes.

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

INDEX

Nous vous indiquons que nous n'avons pas pu nous assurer de l'exactitude des éléments suivants :

le COTOMED, 13

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