



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

AVIS D'EFFICIENCE

DARZALEX[®] (Daratumumab)
Janssen-Cilag

Date de validation par la CEESP : 17 janvier 2017

Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle

Sommaire

1. Avis de la CEESP	4
1.1 Contexte de l'étude	4
1.2 Conformité de l'étude médico-économique	4
1.2.1 Analyse de l'objectif	4
1.2.2 Analyse coût-résultat	4
1.2.3 Analyse d'impact budgétaire	4
1.3 Conclusion de la CEESP sur l'efficience	5
2. Annexe 1 – Contexte de la demande	8
2.1 Objet de la demande	8
2.2 Produit et indication concernés par la demande	8
2.2.1 Indication	8
2.2.2 Traitement du myélome multiple et place du produit dans la stratégie thérapeutique	9
2.2.3 Essais cliniques de phase III en cours	10
2.3 Population cible	10
2.4 Historique d'autorisation de mise sur le marché	11
2.5 Historique du remboursement	11
3. Annexe 2 - Analyse critique ciblée de l'étude d'efficience	12
3.1 Documents support de l'analyse critique	12
3.2 Objectif de l'étude médico-économique proposée	12
3.3 Analyse critique des prérequis en termes de démonstration du différentiel d'efficacité	13
4. Annexe 3 - Analyse du modèle d'impact budgétaire	18
4.1 Documents support de l'analyse critique	18
4.2 Analyse critique	18
5. Annexe 4 – Echange avec l'industriel	19
Bibliographie	24

1. Avis de la CEESP

1.1 Contexte de l'étude

L'évaluation présentée par les laboratoires Janssen-Cilag soutient une demande de première inscription de DARZALEX® (daratumumab) sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics.

La demande de remboursement concerne la population des patients atteints d'un myélome multiple en rechute et réfractaire pour lesquels les lignes de traitements antérieurs incluaient au moins un inhibiteur du protéasome (IP) et au moins un agent immunomodulateur (IMiD), dont le pomalidomide, et dont la maladie a progressé lors du dernier traitement.

Sur cette sous-population de l'indication d'AMM, l'industriel revendique une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III).

Le chiffre d'affaires annuel prévisionnel a été estimé à [REDACTED] d'euros après deux années de commercialisation.

L'industriel a obtenu de l'EMA une AMM conditionnelle en procédure accélérée sur la base des résultats de deux essais non comparatifs de phase II et de phase I-II. DARZALEX® étant disponible en ATU depuis avril 2016, la procédure actuelle en France rend obligatoire le dépôt d'une évaluation médico-économique dès lors qu'une ASMR entre I et III est revendiquée.

1.2 Conformité de l'étude médico-économique

1.2.1 Analyse de l'objectif

L'objectif de l'étude d'efficience, défini par l'industriel, est conforme à la demande d'inscription déposée auprès de la commission de la transparence.

En excluant les patients non traités au préalable par le pomalidomide, le périmètre de remboursement est plus restrictif que l'AMM conditionnelle. La proportion correspondant au périmètre de l'évaluation de l'efficience par rapport à la population correspondant à l'AMM conditionnelle est estimée à 64%, soit entre 1 080 et 1 147 patients par an.

1.2.2 Analyse coût-résultat

L'évaluation de l'efficience de DARZALEX® (daratumumab) soulève une réserve majeure, qui compromet la validité de l'évaluation réalisée par l'industriel. Cette réserve majeure porte, d'une part, sur le niveau de preuve des données cliniques d'efficacité pour le daratumumab et pour ses comparateurs, insuffisant pour quantifier de façon robuste un différentiel d'efficacité permettant de fonder une évaluation économique et, d'autre part, sur l'absence de validation de la méthodologie appliquée pour estimer la survie globale et la survie sans progression de chaque comparateur.

Compte tenu de la spécificité de ce dossier, tenant au caractère conditionnel de l'AMM obtenue, seule cette réserve majeure sera développée dans l'annexe technique. Les autres motifs de réserves, observés lors de l'analyse méthodologique, ne seront pas repris.

1.2.3 Analyse d'impact budgétaire

Le modèle utilisé dans l'analyse d'impact budgétaire est fondé sur la même approche que le modèle utilisé pour réaliser l'analyse d'efficience, à l'exception du choix de la perspective assurance maladie obligatoire conformément aux recommandations en vigueur. Toutes les sources de données cliniques utilisées dans le modèle d'impact budgétaire et tous les paramètres sont identiques à ceux utilisés dans le modèle d'efficience.

Compte tenu des critiques sur le niveau de preuve des données cliniques, l'évaluation de l'impact budgétaire de DARZALEX® (daratumumab) n'est pas valide.

1.3 Conclusion de la CEESP sur l'efficience

Contexte de l'évaluation et portée de la conclusion

Premièrement, le contexte clinique actuel, dans lequel est évalué le daratumumab, est susceptible d'être modifié prochainement par de nouveaux traitements (panobinostat, carfilzomib et elotuzumab). L'industriel précise que ces traitements ne peuvent être considérés comme des comparateurs du daratumumab dans la population d'analyse spécifique retenue, dans la mesure où il considère que leur place dans la stratégie thérapeutique se situerait en amont du traitement par le daratumumab.

Cependant, la CEESP retient que l'introduction dans la prise en charge de ces nouvelles thérapeutiques est susceptible de rendre caduques les données cliniques et économiques évaluées dans un contexte clinique sans ces traitements, puisque les lignes de traitement successives suivies par les patients aboutissent à une diminution progressive des taux et des durées de réponse.

Deuxièmement, la CEESP souligne que la population cible de DARZALEX® (daratumumab) est susceptible de s'élargir à l'avenir puisque :

- la demande de remboursement actuelle concerne une population restreinte par rapport à l'indication de l'AMM conditionnelle ;
- plusieurs essais cliniques sont en cours pour évaluer DARZALEX® (daratumumab) en association dès la première ou la deuxième ligne de traitement chez des patients éligibles ou non éligibles à une chimiothérapie à haute dose et à une greffe de cellules souches.

Selon les informations transmises par l'industriel, l'usage du daratumumab en monothérapie serait amené à disparaître après obtention de l'Autorisation de mise sur le marché indiquant le produit dès la seconde ligne de traitement, en association avec d'autres traitements.

Résultats de l'évaluation

Janssen-Cilag a obtenu de l'EMA une AMM conditionnelle en procédure accélérée sur la base des résultats de deux essais non comparatifs de phase 2 (MMY-2002) et de phase 1/2 (GEN501).

DARZALEX® (daratumumab) étant disponible en ATU depuis avril 2016, la procédure actuelle en France rend obligatoire le dépôt d'une évaluation médico-économique dès lors qu'une ASMR entre I et III est revendiquée. Cette évaluation repose également sur les résultats des deux essais non comparatifs MMY-2002 et GEN501.

Considérant la réserve méthodologique majeure émise sur le niveau de preuve des données cliniques utilisées pour évaluer l'efficacité du daratumumab et de ses comparateurs, la CEESP conclut que l'efficience n'est pas démontrée chez les patients atteints d'un myélome multiple en rechute et réfractaire pour lesquels les lignes de traitements antérieurs incluaient au moins un inhibiteur du protéasome (IP) et au moins un agent immunomodulateur (IMiD), dont le pomalidomide, et dont la maladie a progressé lors du dernier traitement.

La CEESP a souhaité avoir des éléments sur les études en cours et leur capacité à documenter l'efficience du produit chez les patients pour lesquels une ASMR III est revendiquée dans un délai court. Ces données attendues concernent deux essais de phase 3, incluant des patients ayant reçu au moins une ligne de traitement (MMY3003 et MMY 3004, cf. ci-dessous). La CEESP constate que ces données attendues ne permettront pas de documenter l'efficience de DARZALEX® dans la sous-population pour laquelle une ASMR III est revendiquée.

- La population incluse ne correspond pas à la population pour laquelle une ASMR III est revendiquée, qui cible en particulier les patients prétraités par IP et IMiD et exposés au pomalidomide. Il est à noter que l'industriel justifie le rejet de tous les essais réalisés avec les

comparateurs, sur l'argument qu'une population de « patients n'ayant pas reçu de pomalidomide n'apparaît pas transposable à la population cible de daratumumab ».

- L'analyse en sous-groupe chez les patients en rechute et réfractaires ayant été exposés au pomalidomide n'est pas prévue au protocole.
- Il est attendu des effectifs très faibles.

Essai MMY3003, résultats attendus pour septembre 2017

A study comparing daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone with lenalidomide and dexamethasone in relapse or refractory multiple myeloma.

Patients : exposé à au moins une ligne de traitement, et obtenu une réponse à au moins une des lignes antérieures. En progression après leur dernier traitement.

Comparateurs : essai randomisé à 2 bras :

- Bras expérimental : daratumumab + lenalidomide + dexaméthasone
- Comparateur actif : Lenalidomide + dexaméthasone

Essai MMY3004, résultats attendus pour décembre 2016

Addition of Daratumumab to Combination of Bortezomib and Dexamethasone in Participants With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma

Patients : exposé à au moins une ligne de traitement, et obtenu une réponse à au moins une des lignes antérieures. En progression après leur dernier traitement.

Comparateurs : essai randomisé à 2 bras :

- Bras expérimental : daratumumab + bortezomib + dexaméthasone
- Comparateur actif : bortezomib + dexaméthasone

La conclusion de la CEESP porte sur les points suivants :

- Les données d'efficacité de DARZALEX® sont insuffisantes pour évaluer l'efficience du produit, dans la mesure où elles ne permettent pas de quantifier le bénéfice additionnel du produit dans la population d'analyse définie pour la revendication d'une ASMR III.
- L'industriel n'a développé aucun essai sur cette sous-population susceptible de lever la réserve majeure. Les données attendues seront issues de deux essais de phase III dont les critères d'inclusion ne correspondent pas à la sous-population ciblée par l'ASMR III revendiquée et pour lesquels aucune analyse sur ce sous-groupe n'est prévue au protocole. L'industriel ne sera donc pas en mesure d'évaluer l'efficience de DARZALEX® dans la sous-population des patients lourdement prétraités et exposés au pomalidomide.
- L'indication de DARZALEX® en monothérapie devrait devenir caduque si une autorisation de mise sur le marché indiquant le produit (en association) dès la seconde ligne de traitement est obtenue par l'industriel.
- Le design des essais développés sur DARZALEX® laisse présager que ce produit est susceptible de venir compléter les options thérapeutiques existantes en première ligne et en première rechute. La négociation, engagée par l'industriel sur des patients en impasse thérapeutique, aura un effet d'ancrage du prix de DARZALEX® en cas de dépôt de dossiers d'extensions d'indications.

En conclusion, la CEESP considère que les prérequis qui permettraient d'établir les conditions de l'efficience de daratumumab (Darzalex®) dans l'indication pour laquelle une ASMR III est revendiquée, ne sont pas remplis.

2. Annexe 1 – Contexte de la demande

2.1 Objet de la demande

L'évaluation, présentée par les laboratoires Janssen-Cilag, s'inscrit dans le contexte d'une demande de première inscription de DARZALEX® (daratumumab) sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics.

La demande de remboursement concerne la population des patients atteints d'un myélome multiple en rechute et réfractaire pour lesquels les lignes de traitements antérieurs incluaient au moins un inhibiteur du protéasome (IP) et au moins un agent immunomodulateur (IMiD), dont le pomalidomide, et dont la maladie a progressé lors du dernier traitement.

La demande entre dans le cadre du décret n°2012-116 du 2 octobre 2012 :

- l'industriel revendique une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) ;
- le chiffre d'affaires annuel prévisionnel a été estimé à [REDACTED] d'euros après deux années de commercialisation.

2.2 Produit et indication concernés par la demande

DARZALEX® (daratumumab) est un anticorps monoclonal (AcM) humain de type IgG1κ, premier représentant de la classe des anticorps monoclonaux ciblant la protéine transmembranaire CD38.

En se liant à la protéine CD38, exprimée en grande quantité à la surface des cellules tumorales du myélome multiple, le daratumumab inhibe puissamment la croissance in vivo des cellules tumorales exprimant le CD38. In vitro, l'activité de daratumumab serait liée à l'activation de multiples fonctions effectrices qui conduisent à la mort de la cellule tumorale par médiation immunitaire.

2.2.1 Indication

DARZALEX® (daratumumab), en monothérapie, est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints d'un myélome multiple en rechute et réfractaires¹, pour lesquels les traitements antérieurs incluaient un inhibiteur du protéasome (IP) et un agent immunomodulateur (IMiD) et dont la maladie a progressé lors du dernier traitement.

Le myélome multiple est une hémopathie maligne due à une prolifération clonale de plasmocytes anormaux dans la moelle osseuse. Son incidence annuelle était estimée à environ 4 900 cas en 2012.

A partir des années 2000, la mise à disposition de nouveaux traitements (thalidomide, bortezomib, lénalidomide, pomalidomide) a entraîné une augmentation de la survie globale. Le myélome multiple reste toutefois une maladie agressive et incurable avec une survie nette standardisée à 5 ans de 54% (Donnée INCa, février 2016).

L'industriel souligne que cela est d'autant plus vrai chez les patients en rechute ou réfractaires aux IP et aux IMiD. Il cite une étude rétrospective multicentrique internationale réalisée en 2012 (Kumar, 2012), qui a montré que chez des patients (i) réfractaires au bortezomib et (ii) en rechute, réfractaires ou non éligibles à au moins un traitement immunomodulateur (thalidomide, lénalidomide²), la survie médiane sans événement était de 5 mois et la survie globale de 9 mois.

¹ Un patient réfractaire est défini par l'absence de réponse pendant le traitement ou, chez les patients ayant présenté une réponse au moins minimale, une progression de la maladie dans les 60 jours suivant l'arrêt du traitement.

² Le pomalidomide n'a été enregistré en Europe qu'en 2013.

2.2.2 Traitement du myélome multiple et place du produit dans la stratégie thérapeutique

Les principales recommandations (ESMO, NCCN, IMWG, SFH et HAS) précisent les différents traitements actuellement disponibles :

- les inhibiteurs du protéasome (IP) : bortezomib et carfilzomib,
- les agents immunomodulateurs (IMiDs) : thalidomide, légalidomide et pomalidomide,
- les chimiothérapies conventionnelles : notamment, anthracyclines et agents alkylants (melphalan, cyclophosphamide, bendamustine),
- les inhibiteurs d'histones déacétylase : panobinostat.

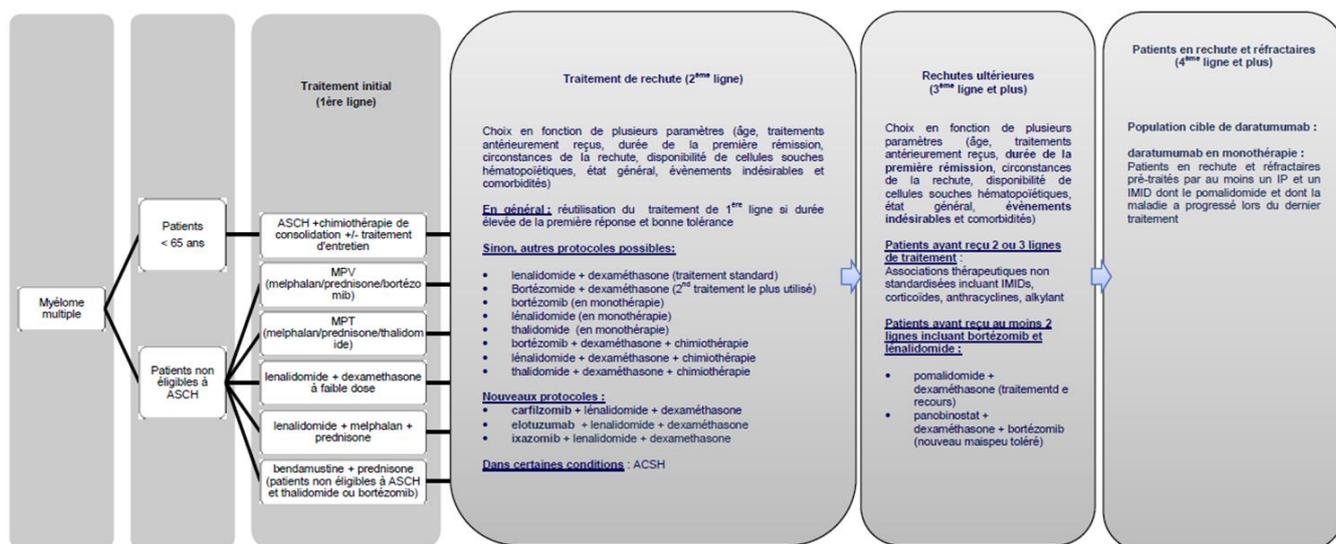
La prise en charge du myélome multiple a été profondément modifiée par la mise à disposition de deux classes pharmacologiques majeures : les inhibiteurs du protéasome (bortezomib, carfilzomib) et les immunomodulateurs (thalidomide, légalidomide et pomalidomide).

Le pomalidomide représente un traitement de recours chez les patients lourdement prétraités, réfractaires et en particulier chez les patients ayant déjà été traités par le bortezomib et le légalidomide (COMMISSION DE LA TRANSPARENCE. Avis IMNOVID du 8 janvier 2014).

Compte-tenu des caractéristiques des patients inclus dans les essais pivots soutenant l'AMM de daratumumab (MMY-2002 et GEN-501), patients ayant reçu en médiane au moins 4 traitements antérieurs et ayant épuisé les traitements standard disponibles, la synthèse présentée par Janssen (ci-dessous) place le daratumumab en 4^{ème} ligne de traitement et plus, notamment chez les patients réfractaires au pomalidomide.

Une analyse de la base de données de l'ATU, réalisée au 15 juin 2016, sur 166 fiches indiquent que la majorité des patients ont été traités par au moins 4 lignes de traitement antérieures (82,5%). Hormis le carfilzomib (disponible en ATU nominative), l'ensemble des patients avait épuisé les alternatives thérapeutiques disponibles.

Tableau 1 : Synthèse de la prise en charge des patients atteints de myélome multiple (source : Janssen-Cilag)



ASCH : Autogreffe de cellule souche hématopoïétiques

MPV : Association melphalan/prednisone/bortezomib

MPT : Association melphalan/prednisone/thalidomide

2.2.3 Essais cliniques de phase III en cours

Tableau 2 : Essais cliniques de phase III recensés par le site clinicaltrials (consulté le 25/08/2016)

1	<p><i>A study comparing daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone with lenalidomide and dexamethasone in relapse or refractory multiple myeloma.</i></p> <p>Patients : exposé à au moins une ligne de traitement, et obtenu une réponse à au moins une des lignes antérieures. En progression après leur dernier traitement.</p> <p>Compareurs : essai randomisé à 2 bras :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Bras expérimental : daratumumab + lenalidomide + dexaméthasone - Compareur actif : Lenalidomide + dexaméthasone
2	<p><i>Addition of Daratumumab to Combination of Bortezomib and Dexamethasone in Participants With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma</i></p> <p>Patients : exposé à au moins une ligne de traitement, et obtenu une réponse à au moins une des lignes antérieures. En progression après leur dernier traitement.</p> <p>Compareurs : essai randomisé à 2 bras :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Bras expérimental : daratumumab + bortezomib + dexaméthasone - Compareur actif : bortezomib + dexaméthasone
3	<p><i>A Study to Evaluate Daratumumab in Transplant Eligible Participants With Previously Untreated Multiple Myeloma</i></p> <p>Patients : naïfs de traitement, éligibles à une chimiothérapie à haute dose et à une greffe de cellule souche</p> <p>Compareurs : essai randomisé, en deux phases</p> <ul style="list-style-type: none"> - Phase 1 (traitement avant la transplantation et après en consolidation) bras expérimental : daratumumab plus bortezomib, thalidomide and dexaméthasone compareur actif : bortezomib, thalidomide and dexaméthasone - Phase 2 (traitement d'entretien) : nouvelle randomisation bras expérimental : daratumumab compareur : pas de traitement
4	<p><i>Study Comparing Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone With Lenalidomide and Dexamethasone in Participants With Previously Untreated Multiple Myeloma</i></p> <p>Patients : naïfs de traitement, non éligibles à une chimiothérapie à haute dose et à une transplantation ASTC</p> <p>Compareurs : essai randomisé</p> <ul style="list-style-type: none"> - Bras expérimental : Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone - Bras compareur : Lenalidomide, and Dexamethasone
5	<p><i>Early Access Treatment With Daratumumab for (Relapsed or Refractory) Multiple Myeloma</i></p> <p>Patients : exposé à au moins 3 lignes de traitements antérieurs, incluant un inhibiteur du protéasome (IP) et un agent immunomodulateur (IMiD) OU double réfractaire à IP et IMiD (début juin 2015).</p> <p>Compareurs : étude de tolérance, non randomisée, non contrôlée</p>
6	<p><i>A Study of Combination of Daratumumab and Velcade (Bortezomib) Melphalan-Prednisone (DVMP) Compared to Velcade Melphalan-Prednisone (VMP) in Participants With Previously Untreated Multiple Myeloma</i></p> <p>Patients : naïfs de traitement, non éligibles à une chimiothérapie à haute dose et à une transplantation ASTC</p> <p>Compareurs : essai randomisé</p> <ul style="list-style-type: none"> - Bras expérimental : Daratumumab, Bortezomib, Melphalan, Prednisone - Bras compareur : Bortezomib, Melphalan, Prednisone

2.3 Population cible

La population cible du daratumumab est définie par l'industriel, comme les patients ayant présenté une progression de la maladie sous pomalidomide ou ayant arrêté le traitement par pomalidomide en raison d'un événement indésirable.

En 2016, la population cible du pomalidomide est estimée entre 1 687 et 1 792 individus. Le taux de patients ayant présenté une progression ou stoppé le traitement est estimé à 64% (essai de phase III MM-003), ce qui fixe la population cible incidente de daratumumab entre 1 080 et 1 147 nouveaux patients par an.

La population rejointe à 3 ans est estimée par l'industriel à environ [REDACTED] patients dans l'indication.

2.4 Historique d'autorisation de mise sur le marché

DARZALEX® a été désigné médicament orphelin par la Commission européenne en juillet 2013.

En avril 2016, une autorisation temporaire d'utilisation (ATU) de cohorte a été octroyée par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) pour daratumumab, chez les patients atteints d'un myélome multiple en rechute et réfractaires pour lesquels les lignes de traitements antérieurs incluaient au moins IP et au moins un IMiD, dont le pomalidomide, sauf en cas de non éligibilité à ce dernier traitement, et pour lesquels il n'existe pas d'alternative thérapeutique disponible appropriée.

En mai 2016, une autorisation de mise sur le marché (AMM) **conditionnelle** a été octroyée pour daratumumab, qui concerne les patients atteints d'un myélome multiple en rechute et réfractaire pour lesquels les lignes de traitements antérieurs incluaient au moins un IP et au moins un IMiD, et dont la maladie a progressé lors du dernier traitement.

2.5 Historique du remboursement

Il s'agit de la première demande d'inscription.

Par rapport à l'indication définie par l'AMM, la demande d'inscription est restreinte aux patients adultes atteints d'un myélome multiple en rechute et réfractaire :

- chez lesquels les traitements antérieurs incluaient au moins un IP et au moins un IMiD, **dont le pomalidomide**
- et chez qui la maladie a progressé lors du dernier traitement.

Le daratumumab 20mg/ml existe dans 2 conditionnements : 100mg en flacon de 5 ml et 400 mg en flacon de 20 ml.

Selon l'industriel, la dépense annuelle moyenne par patient au prix revendiqué est estimée à [REDACTED] PPTTC ([REDACTED] HT) pour un patient de 70kg.

Le montant annuel remboursable à 3 ans (2019), estimé par l'industriel sur la base d'une population rejointe définie sur l'AMM, est de [REDACTED] millions d'euros HT [REDACTED] M€ TTC).

3. Annexe 2 - Analyse critique ciblée de l'étude d'efficience

3.1 Documents support de l'analyse critique

L'analyse critique est fondée sur trois documents transmis par l'industriel à la HAS :

- Rapport de présentation en vue d'une soumission à la CEESP (dépôt le 23 juin 2016) ;
- Rapport technique « Évaluation médico-économique de Darzalex (daratumumab) dans le traitement des patients atteints de myélome multiple préalablement traités incluant un inhibiteur du protéasome et un immunomodulateur ou étant double réfractaire à un IP et un IMiD » et ses annexes (version du 11/10/2016) ;
- Réponses aux questions techniques adressées le 12 octobre 2016.

Des documents complémentaires ont également été fournis dans le dossier :

- Rapport soumis à la Commission de la transparence ;
- Version électronique du modèle économique au format Excel (version 2, 12 octobre 2016) ;
- Bibliographies du rapport de présentation et du rapport technique.

L'analyse critique évalue la recevabilité de l'évaluation économique au regard du guide méthodologique en vigueur (HAS, 2011).

Compte-tenu de la spécificité de ce dossier, tenant au caractère conditionnel de l'AMM obtenue, seule la réserve majeure est développée dans l'annexe technique. Les autres motifs de réserves, observés lors de l'analyse méthodologique, ne sont pas repris.

3.2 Objectif de l'étude médico-économique proposée

L'objectif de cette analyse médico-économique est d'évaluer l'efficience du daratumumab chez les patients atteints d'un myélome multiple en rechute et réfractaire, après au moins trois lignes de traitement, pour lesquels les lignes de traitements antérieurs incluaient au moins un inhibiteur du protéasome (IP) et au moins un agent immunomodulateur (IMiD), **dont le pomalidomide**, et dont la maladie a progressé lors du dernier traitement, en considérant toutes les options thérapeutiques cliniquement pertinentes.

Analyse HAS

L'objectif défini par l'industriel correspond à la demande d'inscription déposée auprès de la commission de la transparence, mais ne permet pas d'évaluer l'efficience du produit dans son indication d'AMM conditionnelle, dont le périmètre est plus large.

L'évaluation de l'efficience porte sur 64% des patients correspondant à l'AMM conditionnelle.

Or, au sein de la population de l'AMM conditionnelle, les données cliniques disponibles ne permettent pas de justifier la restriction de l'objectif de l'étude d'efficience aux patients lourdement prétraités et réfractaires au pomalidomide (pas de différence significative dans ce sous-groupe sur le critère principal de l'essai MMY2002).

Par ailleurs, l'objectif de l'évaluation de l'efficience est d'autant plus restrictif qu'il correspond à une utilisation de daratumumab comme traitement de dernier recours, une fois que l'on a épuisé toutes les alternatives. Considérant les informations disponibles sur le développement du produit, daratumumab se présente

comme une nouvelle option dans la stratégie thérapeutique, qui viendra très prochainement s'ajouter aux options déjà disponibles chez les patients exposés à au moins une ligne de traitement.

S'il est conforme à la demande de remboursement, l'objectif retenu par l'industriel pour évaluer l'efficience de son produit rend cette évaluation non informative, dans la mesure où elle ne correspond pas à la place attendue du produit dans la stratégie thérapeutique à très court terme.

3.3 Analyse critique des prérequis en termes de démonstration du différentiel d'efficacité

► Sources de données pour daratumumab

Les données utilisées pour estimer les courbes de survie sont les données combinées des essais MMY-2002 et GEN501 chez les patients ayant reçu du pomalidomide.

MMY-2002

Etude de phase II non comparative, multicentrique internationale (26 centres dans 3 pays : Canada (6), Espagne (4), Etats-Unis (16)), randomisée (étude de deux doses dans la phase initiale), en ouvert. Inclusion de patients atteints de myélome multiple ayant reçu au moins 3 lignes de traitement comprenant un IP et un IMiD ou dont la maladie était réfractaire³ à la fois à un IP et à un IMiD (double réfractaire) : 106 patients ont été traités par le daratumumab à la dose de 16 mg/kg, 67 patients avaient reçu du pomalidomide.

Le calcul du nombre de sujets a été réalisé au regard d'un critère d'efficacité (taux de réponse globale supérieur à 15%).

La survie globale et la survie sans progression sont des critères secondaires.

A la date de l'analyse principale (9 janvier 2015), après un suivi médian de 9,3 mois, la durée médiane de SSP est de 3,7 mois (IC95% [2,8 - 4,6]) et la durée médiane de survie globale n'est pas atteinte.

GEN501

Etude de phase I/II de recherche de dose en deux parties, non comparative, multicentrique, en ouvert. La première partie a été réalisée dans 4 centres (Danemark, Pays-Bas et Suède) et la deuxième partie dans 6 centres (Danemark, Pays-Bas, Suède et Etats-Unis). Inclusion de patients atteints de myélome multiple en rechute ou réfractaire à au moins deux traitements et en l'absence d'alternative thérapeutique disponible : 42 patients ont été traités par le daratumumab à la dose de 16 mg/kg, 15 patients avaient reçu du pomalidomide.

L'objectif principal de l'étude est d'établir le profil de tolérance du daratumumab et aucune hypothèse statistique n'est déterminée.

La survie globale et la survie sans progression sont des critères secondaires de la seconde partie (élargissement de la cohorte par l'inclusion de patients traités aux doses identifiées de 8 et 16 mg/kg).

A la date de l'analyse principale (6 février 2015), après un suivi médian de 10,5 mois, la durée médiane de SSP est de 5,6 mois (IC95% [4,2 - 8,1]). La durée médiane de survie globale n'est pas atteinte.

³ La maladie réfractaire était définie par l'absence de réponse pendant un traitement ou, chez les patients ayant présenté au moins une réponse mineure, une progression de la maladie dans les 60 jours après l'arrêt du traitement.

Analyse combinée

La population totale comporte 148 patients ayant reçu du daratumumab à la dose de 16 mg/kg, dont 82 patients avaient reçu du pomalidomide.

A la date d'analyse du 31 décembre 2015, après un suivi médian de 20,7 mois, la durée médiane de SSP est de 3 mois (IC95% [2,8 - 5,5]). La durée médiane de survie globale, estimée sur les 67 patients réfractaires au pomalidomide, est de 13,8 mois (IC95% [9,4 - 19,3]).

Analyse de la HAS

Le niveau de preuve des données disponibles pour documenter l'efficacité de daratumumab n'est pas suffisant pour fonder une analyse d'efficience. Le contexte de pathologie rare est noté.

- Les données sont issues d'études non comparatives.
- L'analyse groupée des deux études n'était pas prévue au préalable, et la validité de combiner deux études dont les objectifs sont différents (une étude de tolérance et une étude d'efficacité) n'est pas discutée.
- La puissance statistique a été calculée à partir du taux de réponse globale (pour une étude seulement) et non pour les critères inclus dans l'analyse d'efficience (survie globale et survie sans progression).
- L'analyse sur le sous-groupe des patients exposés au pomalidomide n'était pas prévue au protocole des deux études. L'analyse en sous-groupe prévue dans le protocole, chez les patients réfractaires, ne correspond pas à l'analyse finalement présentée, chez les patients réfractaires et exposés au pomalidomide.

► Source de données pour les bras comparateurs (bendamustine, bortezomib et Best Supportive Care)

Une revue de littérature a été réalisée pour identifier des sources de données potentielles. Aucune étude réalisée sur des patients ayant reçu du pomalidomide n'a été identifiée. Considérant que l'expérience thérapeutique des patients a un impact important sur leur état de santé, aucune des études cliniques identifiées n'a été considérée adaptée et pertinente pour l'évaluation.

Les données de SSP et de SG retenues dans l'analyse de référence pour les comparateurs sont issues de l'étude IMF. Il s'agit d'une étude internationale, multicentrique (39 centres experts sur les 48 identifiés, 81%) et rétrospective, sur des dossiers médicaux de patients atteints de myélome multiple, ayant reçu au moins 3 lignes de traitement précédentes et étant réfractaires à au moins un IP et à au moins un IMiD. Les patients devaient avoir été exposés également à un agent alkylant (melphalan, cyclophosphamide ou bendamustine).

Le suivi des patients débute (T0) à la date à laquelle ils correspondent aux critères d'inclusion. Au total, 550 patients ont été inclus, représentant 963 lignes de traitement après inclusion. Les 62 patients européens prétraités par pomalidomide représentent 85 lignes de traitement après inclusion.

Analyse de la HAS

Le niveau de preuve des données disponibles pour documenter l'efficacité relative des comparateurs versus daratumumab n'est pas suffisant (étude rétrospective avec un faible effectif).

Si la cohorte de patients européens prétraités par pomalidomide représente 85 lignes de traitement dans l'étude IMF, seules 44 lignes de traitement sont disponibles sur les 3 comparateurs retenus dans l'analyse de référence : 23 lignes dans le bras bortezomib, 18 lignes dans le bras BSC⁴ et 7 lignes dans le bras bendamustine (tableau 9, p.25, Echange technique septembre 2016).

Le nombre d'observations disponibles pour les comparateurs retenus en analyse de référence n'est pas suffisant pour estimer des HR versus daratumumab. Les courbes de survie globale et sans progression dérivées de ces HR pour les comparateurs bortezomib, BSC et Bendamustine ne sont pas valides en analyse de référence.

► **Comparabilité des sources de données et représentativité par rapport à la population attendue en pratique.**

Selon l'industriel, la transposabilité et la comparabilité des populations entre les études utilisées dans le modèle (MMY-2002/GEN501 et étude IMF) et la population de patients traités en France dans le cadre de l'ATU sont assurées, au regard de l'analyse conjointe des caractéristiques des patients.

Dans l'analyse combinée, l'industriel note que la totalité des patients avaient reçu pomalidomide en association avec d'autres traitements et qu'ils étaient tous réfractaires à pomalidomide. Cette information n'est pas rapportée pour l'étude IMF.

L'industriel note que les patients pris en charge dans le cadre de l'ATU (N=180) sont plus âgés que dans les études cliniques (moyenne : 63,9 ans vs 66,1 ans), avec une proportion plus importante de patients avec un état dégradé (ECOG=2 : 30% en ATU contre 8,5% dans l'analyse groupée). L'ancienneté du diagnostic est similaire (6,6 ans en moyenne versus 7 ans dans les essais), ainsi que les antécédents de traitement, à l'exclusion du carfilzomib disponible uniquement à titre compassionnel en France (54,9% dans l'analyse combinée contre 15,6% en ATU).

Analyse de la HAS

- Les données disponibles sur les caractéristiques des patients de l'étude IMF sont insuffisantes pour garantir sa comparabilité avec la population combinée des essais et sa représentativité par rapport à la population traitée en France.
- La représentativité de la population combinée des essais n'est pas garantie. Les essais incluent des patients plus jeunes et en meilleur état de santé que les patients pris en charge dans le cadre de l'ATU. D'autres différences sont observées mais non discutées : type de myélome, taux d'anomalie cytogénétique. L'impact de ces différences sur l'efficacité attendue en pratique est insuffisamment discuté.

⁴ Protocole BSC, à base d'agents alkylants, corticoïdes et anthracyclines

► Méthode d'estimation des courbes de survie sans progression et de survie globale

Pour le daratumumab

Les courbes de survie SSP et SG de daratumumab ont été estimées par ajustement, sur une fonction paramétrique, des données individuelles observées dans les essais. Parmi les cinq fonctions paramétriques d'ajustement testées (exponentielle, Weibull, Gompertz, Log-logistique, Log-normale) :

- la fonction log-normale a été retenue pour ajuster les données de survie sans progression sur la base des critères statistiques AIC et BIC ;
- la fonction exponentielle a été retenue pour ajuster les données de survie globale sur la base : des critères statistiques AIC et BIC, de la variance des résultats (exclusion de Gompertz), de la crédibilité clinique des projections à 10 ans (exclusion des lois log-normale et log-logistique avec des taux de survie supérieurs à 10%) et, finalement, d'une comparaison visuelle et naïve des projections. Il est apparu que la projection exponentielle était la plus compatible avec l'effet plateau attendu lors de l'analyse finale prévue courant 2017.

Pour les comparateurs

Les courbes de survie SSP et SG des comparateurs ont été estimées en appliquant aux courbes de survies de daratumumab les *hazard ratios* (HR) dérivés d'une analyse de régression multivariée de Cox (modèle à risque proportionnel).

L'hypothèse de risques proportionnels entre daratumumab et ses comparateurs a été vérifiée sur la population européenne de patients post-pomalidomide, en montrant que les courbes de survie après transformation $-\ln(-\ln)$ étaient parallèles et que les résidus de Schoenfeld étaient indépendants du temps.

Les variables expliquées sont la SSP et la SG.

La liste des covariables explicatives a été définie selon leur importance clinique et leur disponibilité entre les deux sources de données : le traitement (daratumumab ou comparateur), l'âge, le sexe, bêta2-microglobuline, albumine, la ligne de traitement à l'inclusion, l'exposition antérieure à carfilzomib, le statut réfractaire à l'inclusion (non réfractaire, double réfractaire, triple réfractaire, quadruple réfractaire).

L'inclusion de ces covariables a été confortée par :

- le respect d'un minimum de 10 évènements par covariable (8 covariables, 107 décès) ;
- l'analyse de différents modèles de Cox utilisant une régression pas à pas ascendante pour évaluer la variabilité de l'effet traitement (HR non ajusté = 0.43 [0.29-0.64] ; HR ajusté = 0.35 [0.21-0,57]) ;
- la minimisation du critère de l'AIC (*Akaike information criterion*) : AIC non ajusté=908.7 : AIC ajusté=907.6, avec des AIC allant de 905.9 à 903.2 pour les modèles intermédiaires à 1 covariable (HR=0.5 ; p=0,0011) et à 4 covariables (HR=0.35 ; p<.0001).

La différence entre le HR ajusté et le HR non ajusté est considérée par l'industriel comme acceptable et non imputable à une instabilité de l'estimation des paramètres du modèle.

Analyse de la HAS

Pour rappel, les données disponibles pour l'étude IMF sont limitées. Cela a deux conséquences. Premièrement, la liste des covariables potentielles est peu importante et l'absence de covariables cliniquement pertinentes, mais non disponibles dans IMF, n'est pas abordée. Deuxièmement, il n'est pas réellement possible

d'évaluer la comparabilité des populations des essais cliniques d'une part et de l'étude IMF d'autre part.

Concernant l'analyse de validité de la régression réalisée, elle est techniquement correcte mais concerne l'analyse de régression qui a été réalisée sur la sous-population de patients européens exposés au pomalidomide. Or, l'évaluation d'efficience distingue les différents comparateurs et repose sur des hasard-ratio spécifiques à chacun des comparateurs. Ces régressions spécifiques ne font l'objet d'aucune analyse de validité.

Il n'existe aucune garantie que le choix des covariables ne conduise pas à une estimation instable des HR estimés pour bortezomib, BSC et bendamustine.

4. Annexe 3 - Analyse du modèle d'impact budgétaire

4.1 Documents support de l'analyse critique

- Rapport technique « Analyse d'impact budgétaire de darzalex (daratumumab) dans le traitement des patients atteints de myélome multiple préalablement traités incluant un inhibiteur du protéasome (IP) et un immunomodulateur (IMiD) ou étant double réfractaire à un IP et un IMiD dont le pomalidomide » et ses annexes (version du 11/10/2016) ;
- Réponses aux questions techniques adressées le 12 octobre 2016.
- Des documents complémentaires ont également été fournis dans le dossier :
- Rapport soumis à la Commission de la transparence ;
- Version électronique du modèle d'impact budgétaire au format Excel (version 2, 12 octobre 2016) ;
- Bibliographies du rapport de présentation et du rapport technique.

4.2 Analyse critique

Le modèle utilisé est fondé sur la même approche que le modèle utilisé pour réaliser l'analyse d'efficience, c'est-à-dire sur un modèle de survie partitionnée. Toutes les sources de données cliniques utilisées dans le modèle d'impact budgétaire et tous les paramètres sont identiques à ceux utilisés dans le modèle d'efficience.

Considérant la réserve majeure émise sur les données et les méthodes utilisées pour évaluer la survie globale et la survie sans progression dans les bras daratumumab et dans les bras comparateurs, l'analyse d'impact budgétaire ne peut être considérée comme valide.

5. Annexe 4 – Echange avec l'industriel

La liste de questions techniques ci-dessous a été adressée à l'industriel

L'industriel a adressé des réponses écrites à la HAS et n'a pas sollicité de les présenter à la sous-commission économie.

A la suite du projet d'avis validé le 13 décembre 2016, l'industriel a souhaité présenter ses commentaires lors d'une audition qui a eu lieu le mardi 17 janvier 2017.

A - Échange technique concernant l'étude d'efficience

L'échange technique sur l'étude d'efficience est présenté en deux parties distinctes.

La première partie comporte des questions sur la validité des données d'efficacité retenues pour quantifier le bénéfice additionnel de Darzalex sur ses comparateurs, laquelle constitue un prérequis à la démonstration de l'efficience. Il est attendu que des réponses soient apportées à l'ensemble des questions de la partie 1.

La seconde partie comporte des questions sur les autres aspects du dossier. Il n'est attendu une réponse à ces questions que si vous jugez que le prérequis précédent est satisfait.

Partie 1 – Étude d'efficience

Contexte de l'évaluation

1. Le périmètre de l'indication de l'AMM conditionnelle, de la population étudiée dans les essais cliniques d'enregistrement et de l'évaluation de l'efficience (et de la demande de remboursement) diffèrent. Pouvez-vous estimer la proportion que représente la population correspondant au périmètre de l'évaluation de l'efficience par rapport à la population cible correspondant l'AMM conditionnelle ?
2. Pouvez-vous indiquer si les deux essais attendus et identifiés dans les conditions de l'AMM conditionnelle permettront de quantifier le bénéfice additionnel de daratumumab chez les patients en rechute et réfractaire pour lesquels les lignes de traitements antérieurs incluaient au moins un inhibiteur du protéasome (IP) et au moins un agent immunomodulateur (IMiD), **dont le pomalidomide**, et dont la maladie a progressé lors du dernier traitement.

Données daratumumab (étude combinée)

3. Discuter le niveau de preuve associé aux données utilisées pour documenter l'efficacité du daratumumab dans le modèle d'efficience, considérant qu'elles sont issues d'études de phase I ou I/II, non comparatives, avec un effectif réduit pour les analyses post-hoc en sous-groupe. Il est attendu que les calculs du nombre de sujets nécessaires soient rapportés sur la population totale des études observationnelles et que la validité statistique des résultats issus du sous-groupe post-pomalidomide soit discutée.

Données comparateurs (étude IMF)

4. Expliquer comment le critère de survie sans progression est défini dans l'étude IMF et comment la survie sans progression est évaluée à partir du recueil. Discuter de la validité de cette analyse rétrospective pour documenter le critère de SSP.
5. Une présentation plus claire de l'étude est attendue, permettant de comprendre les chiffres présentés, en précisant systématiquement s'il s'agit de patients ou de lignes de traitement. Quelques exemples ci-dessous (non exhaustifs).
 - a. Détailler à quoi correspondent les chiffres de 26% et de 30% de « patients » ayant reçu du pomalidomide, page 48 du rapport technique.
 - b. Le nombre de « patients » ayant reçu du pomalidomide est de 176 p.49 du rapport technique, il est de 165 p.11 du rapport d'analyse IMF et de 250 p.10 du rapport d'analyse de la régression.
 - c. Dans IMF, à combien de patients correspondent les 85 lignes de traitements incluses dans la régression ?
6. Un tableau est attendu permettant de comparer facilement les caractéristiques des patients ayant reçu du pomalidomide qui ont été inclus dans l'évaluation économique à partir des essais (82 patients), dans l'étude IMF (85 lignes de traitement), et de les comparer aux caractéristiques des patients dans l'étude AplusA ou concernés par l'ATU. Commenter le tableau.
7. Comparer la répartition des traitements prescrits après pomalidomide des études AplusA et IMF. Commenter les résultats.
8. Le rapport présente p.49 des courbes de Kaplan-Meier construites à partir des lignes de traitement. Si la méthode de régression permet de prendre en compte le biais généré par la sur-pondération de certains patients, ce n'est pas le cas des courbes présentées. Interpréter les résultats de survie observés dans la population totale de l'étude et dans la sous-population exposée au pomalidomide (p.49).

Régression

9. Préciser si les observations introduites dans la régression pour le daratumumab et les comparateurs concernent des patients exposés au pomalidomide ou réfractaires au pomalidomide et s'il s'agit de patients ayant reçu du pomalidomide en monothérapie ou en bithérapie avec dexaméthasone.
10. Préciser le nombre d'observations sur lesquelles est faite la régression (en lignes de traitement et en nombre de patients).
11. Il est attendu que des éléments soient apportés sur la validité de la régression multivariée et sur la robustesse des HR estimés, en particulier considérant le nombre d'observations par rapport au nombre de variables explicatives.
12. Préciser pour chaque comparateur : le nombre d'observations et la description des observations (nombre et caractéristiques des patients, répartition des lignes, nombre médian de lignes antérieures).
13. Expliquer plus en détail à quoi correspondent les covariables : ligne de traitement, traitement reçu précédemment et statut réfractaire.

Validation des résultats issus du modèle

14. Les simulations du bras daratumumab à 12 mois sont-elles cohérentes avec les données des essais ?

Il est attendu qu'une recherche soit faite pour discuter de la validité des simulations à 12 mois dans les bras comparateurs : 26% des patients traités par du bortezomib sont encore en vie, 17% et 4% respectivement pour les patients traités en Best Supportive Care et par bendamustine.

15. Dans le modèle, quels sont les taux de patients vivants avec et sans daratumumab à 5, 10 et 15 ans ? Commenter ces résultats.
-

Partie 2 – Étude d'efficience

Comparateurs

1. Pourquoi ne pas avoir considéré le lénalidomide (REVLIMID), alors que vous indiquez dans le tableau p. 27 qu'il demeure un traitement de rechute au même titre que le bortezomib (VELCADE) ?
2. Justifier l'absence d'un comparateur IMiD, puisque les données présentées montrent qu'en l'absence d'alternative post-pomalidomide, les IMiD représentent 11% des prescriptions.

Durée de simulation

3. Vous indiquez une médiane de survie de 5 ans chez les patients après au moins trois lignes de traitement. Cette médiane correspond globalement à la durée médiane de survie après diagnostic établie par l'INCa sur l'ensemble des patients atteints de myélome multiple.
 - a. Pouvez-vous préciser les données sur lesquelles repose cette médiane de survie conditionnelle, spécifique aux patients qui seront vivants après 3 lignes de traitement ? Il est indiqué qu'elle est issue des données cliniques disponibles, mais plus de détails sont attendus.
 - b. A-t-on une idée de la survie maximale après diagnostic chez les patients ayant reçu au moins trois lignes de traitement (en-dehors des durées de survie très exceptionnelles) ?

Effets indésirables et durée de traitement

4. Pouvez-vous préciser la méthode de sélection des essais retenus pour documenter les EI ?
 5. Une analyse a-t-elle été menée pour identifier d'éventuelles différences dans les caractéristiques des patients inclus dans les études référencées, susceptibles de générer des biais ?
 6. Justifier le choix d'une durée jusqu'à progression, plutôt qu'une durée fondée sur les médianes observées qui permettraient de tenir compte des arrêts pour effets indésirables. Quel est l'impact sur le résultat de l'évaluation ?
-

7. Les fréquences d'événements indésirables identifiées dans l'étude PMSI de costing sont-elles cohérentes avec les fréquences d'EI décrites dans la littérature ou dans les essais cliniques ?

Utilité et qualité de vie

8. L'étude MMY-3010 référencée ne prévoyait pas d'exposition préalable au pomalidomide comme critère d'inclusion. Pouvez-vous discuter l'éventuel biais généré par la documentation de l'utilité liée au traitement dans une population différente de la population d'analyse ?
9. Dans le tableau 22, confirmez-vous que l'utilité de l'état « survie sans progression » est 0,65, comme indiqué dans le texte et non 0,61 comme indiqué dans le tableau ?

Coûts

10. Avez-vous recueilli les deux avis d'experts complémentaires et si oui, changent-ils significativement les données intégrées dans la modélisation ?
11. Les données recueillies sont-elles cohérentes avec le guide ALD 30 ?
12. Pouvez-vous confirmer que les patients sous traitement après progression n'ont pas de coût de suivi ? Le cas échéant, pouvez-vous justifier cette hypothèse.
13. Pouvez-vous confirmer que les coûts de transports ne sont considérés que pour 36% des patients ? Si oui, cela n'est pas conforme à la perspective retenue, puisque ces coûts seront à la charge des patients en cas de non remboursement.

Résultats et analyses de sensibilité

14. Comment interprétez-vous le faible impact de la durée de simulation sur le RDCR ?
15. Interpréter le résultat de l'analyse réalisée versus traitement au choix du médecin, ainsi que l'analyse de sensibilité probabiliste associée. Présenter le nuage de points de l'analyse de sensibilité probabiliste, ainsi que l'intervalle à 95% du RDCR si le nuage de points est dans le quadrant nord-est.
16. Une analyse de sensibilité sur les fonctions paramétriques d'ajustement de la survie globale est attendue, au même titre que l'analyse réalisée sur la survie sans progression.
17. Quelle est la justification de l'analyse de sensibilité réalisée en utilisant des Hazard Ratios estimés sans ajustement sur les caractéristiques des patients et quelle interprétation donner au résultat ?
18. Tester l'impact de la variation des utilités SSP indépendamment par traitement n'a pas de sens, considérant la méthodologie retenue d'une utilité par état indépendamment du traitement. Cela n'a d'ailleurs pas été fait sur l'utilité SPP. Il est attendu que l'analyse de sensibilité déterministe fasse varier l'utilité SSP de daratumumab et BSC.

B - Échange technique concernant l'étude d'impact budgétaire

Les éléments en gras doivent être traités en priorité.

1. Sur quelle justification repose [REDACTED] sur les 3 années modélisées ? Des analyses de sensibilité sont attendues sur ce paramètre.
2. Précisez comment vous estimez les parts de marché de daratumumab sur les 6 premiers mois à partir des données d'ATU citées.
3. Justifiez pourquoi vous avez appliqué un taux d'inobservance dans l'AIB et pas dans l'étude d'efficience.
4. Pouvez-vous indiquer le nombre de patients traités par daratumumab en 2017, 2018 et 2019, auxquels correspondent les coûts d'acquisition rapportés dans le tableau 25 page 46 ?
5. Pouvez-vous justifier le choix de tester une baisse de 20 points des parts de marché ?
6. Pour l'analyse de sensibilité sur la population cible, pouvez-vous justifier le choix de ne considérer comme incertain que le pourcentage de patients non symptomatiques ? Pouvez-vous justifier qu'une incertitude de -3% à +3% sur la population cible est suffisante ?
7. Pouvez-vous vérifier les résultats des analyses de sensibilité sur les HR pour la SG, qui montrent un accroissement de l'impact budgétaire pour les bornes inférieures et supérieures. Si ce résultat est confirmé, pouvez-vous le discuter ?

Bibliographie

HAS. Choix méthodologiques pour l'évaluation économique à la HAS. Saint-Denis la Plaine 2011: HAS.
Disponible sur : http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-11/guide_methodo_vf.pdf

~



Toutes les publications de la HAS sont téléchargeables sur
www.has-sante.fr