



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 5 mai 2021

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

AVERTISSEMENT

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

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

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

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

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

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

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

1. KYPROLIS – Audition – Extension d’indication

Elisabeth Gattulli, pour la HAS.- Pour ce dossier, il n’y a pas de dépôt.

(Les représentants de l’industriel rejoignent la séance.)

Pierre Cochat, le Président.- Bonjour Messieurs et Mesdames d’AMGEN. Merci de vous être libérés pour cette audition. Nous allons d’abord écouter une présentation par notre chef de projet sur KYPROLIS. Ensuite, vous aurez quinze minutes de présentation puis dix minutes d’échange avec la CT.

Le Chef de Projet, pour la HAS.- Bonjour à tous. Vous recevez aujourd’hui en audition le laboratoire AMGEN, qui a souhaité être entendu concernant une demande d’extension d’indication de KYPROLIS, le Carfilzomib, en association avec le Daratumumab et la Dexaméthasone, dans le traitement du myélome multiple chez les patients adultes qui ont déjà reçu au moins une ligne de traitement antérieure.

Dans votre avis du 7 avril 2021, vous aviez conclu à un service médical rendu insuffisant pour justifier d’une prise en charge par la solidarité nationale, ceci au regard de l’impossibilité d’évaluer l’efficacité et les effets indésirables de KYPROLIS en association aux deux autres molécules, au vu du schéma de l’étude, qui comportait en effet KYPROLIS dans les deux bras. C’était l’étude CANDOR. Cette étude permettait donc uniquement d’apprécier l’intérêt d’ajouter Daratumumab, donc DARZALEX, au protocole KYPROLIS-Dexaméthasone. Par ailleurs, malgré cette absence d’avis favorable au remboursement, vous aviez considéré que le protocole KdD était bien une option de traitement de ces patients qui avaient déjà reçu au moins un traitement antérieur. Vous avez pu prendre connaissance au préalable des slides du laboratoire et je vais leur laisser la parole.

Véronique Schmitt.- Merci beaucoup. Nous partageons la présentation. Cela vous convient-il ?

Pierre Cochat, le Président.- Oui, très bien.

Véronique Schmitt.- Bonjour, Monsieur le Président, Madame la Vice-Présidente, Monsieur les Vice-Président et Mesdames et Messieurs les membres de la commission de transparence. Merci de nous accueillir ce matin. Je suis Véronique Schmitt, Directrice accès au marché chez AMGEN France, et je suis accompagnée ce matin du Docteur Béatrice Fiquet, Directrice médicale oncohématologie, de Jean-Vannak Chauny, Directeur économie de la santé, et nous sommes également accompagnés du Professeur Philippe Moreau, hématologue au CHU de Nantes.

Nous sommes donc réunis ce matin pour évaluer l’extension d’indication de la trithérapie KYPROLIS en association au Daratumumab et à la Dexaméthasone dans le traitement du myélome multiple chez les patients ayant déjà reçu une ligne antérieure de traitement.

En préambule, nous tenions à rappeler que l’AMM porte sur la trithérapie KYPROLIS associé au Daratumumab et à la Dexaméthasone, même si elle est rattachée de façon réglementaire

à KYPROLIS. Ce n'est pas un cas isolé puisque c'est le cas de toutes les trithérapies prescrites et indiquées dans le traitement du myélome en rechute. Je pense notamment à BRd, DVD, KRd, IsaRd, et d'autres encore. L'AMM est portée systématiquement par une seule de ces molécules.

Le projet d'avis de la commission de la transparence, suite à la séance du 24 mars, ne permet pas de donner accès aux patients à cette trithérapie association KYPROLIS au Daratumumab et à la Dexaméthasone. En effet, vous avez octroyé un SMR insuffisant qui bloque la prise en charge par la solidarité nationale alors même que vous avez reconnu la place de la trithérapie KYPROLIS associé au Daratumumab et à la Dexaméthasone dans la stratégie thérapeutique, ainsi que cette trithérapie comme une option de traitement.

AMGEN sollicite donc l'évaluation de l'apport thérapeutique de la trithérapie KYPROLIS-Daratumumab-Dexaméthasone, et non de l'apport isolé de KYPROLIS. En effet, dans la prise en charge des patients atteints de myélome multiple en rechute, la place des trithérapies est prépondérante. Quand nous parlons de trithérapies, sur le sujet qui nous concerne nous pensons bien évidemment plus particulièrement aux associations à base de KYPROLIS associé à un anticorps anti-CD38, en l'occurrence le Daratumumab, qui répond à un besoin thérapeutique.

Lors de cette réunion de la commission, vous avez discuté et évalué l'étude CANDOR, que vous avez considérée comme une étude robuste, qui montrait la supériorité de la trithérapie KYPROLIS-Daratumumab-Dexaméthasone par rapport à la bithérapie KYPROLIS-Dexaméthasone, et ce en termes de survie sans progression et de négativation de la maladie résiduelle.

Je vais passer la parole au Professeur Moreau. Il nous a paru intéressant d'avoir l'éclairage d'un hématologue spécialiste du traitement du myélome multiple pour revenir sur la place des trithérapies dans la prise en charge de ces patients. Professeur Moreau, la parole est à vous.

Philippe Moreau. - Bonjour. Merci de me permettre de vous présenter l'essai CANDOR, qui est un essai important pour les malades et pour les médecins qui prennent en charge les patients porteurs de myélome. Je travaille au CHU de Nantes. Je suis PUPH et je suis aussi Président de l'intergroupe francophone du myélome, et à ce titre nous coordonnons en France la prise en charge des patients porteurs de myélome. Nous sommes en interaction importante avec l'association de patients AF3M, qui est la seule association de malades très représentative dans cette maladie, et nous discutons aussi très régulièrement avec les autorités de santé. Nous venons notamment d'être autorisés à discuter avec l'ANSM pour certaines ATU, par exemple. J'ai aussi participé à l'écriture des recommandations européennes et des recommandations internationales dans le traitement du myélome, de l'International Myeloma Working Group.

L'essai CANDOR est un essai de rechute avec des critères tout à fait habituels d'inclusion des malades ayant reçu entre une et trois lignes de traitement antérieures, avec une comparaison prospective randomisée de Carfilzomib-Dexaméthasone, l'association Kd, qui au moment où l'étude est faite est un comparateur extrêmement pertinent. Kd est la meilleure association à deux drogues, avec le Carfilzomib et la Dexaméthasone, et vous savez qu'elle a une

autorisation de mise sur le marché. Elle a montré une supériorité par rapport à bortézomib-Dexaméthasone dans un essai prospectif, l'essai ENDEAVOR. Elle a montré une supériorité en termes de PFS, mais aussi en termes de survie. C'est donc un bon bras comparateur, et ces deux drogues sont comparées à trois drogues, Kd + Daratumumab jusqu'à la progression, avec un objectif de jugement principal qui est la survie sans progression, qui est tout à fait habituel dans les essais de rechute de myélome.

Vous voyez les caractéristiques des patients, qui sont équilibrées dans les deux bras de l'étude avec un nombre médian de lignes de traitement de 2, avec un âge médian de 64 ans dans les deux bras, qui est tout à fait habituel dans les populations de myélome en rechute. Il est à noter que nous avons quand même une proportion assez intéressante et significative de malades de plus de 75 ans. Au moins 10 % des patients ont plus de 75 ans.

Quand on regarde la sensibilité aux traitements antérieurs, on s'aperçoit que la grande majorité des patients ont été exposés au bortézomib et qu'un tiers des malades sont réfractaires au Lénalidomide quand on les traite dans l'essai.

Cet essai a été rapporté dans le Lancet après analyse positive du critère principal, la survie sans progression. Après un suivi médian de 1 an supplémentaire, l'essai a été réactualisé au cours du congrès de la Société américaine d'hématologie en décembre 2020.

On voit que le bras Kd, le bras contrôle, est un bon bras comparateur avec une survie médiane sans progression qui est supérieur à 15 mois. C'est donc un bras Kd tout à fait convenable, et quand on ajoute Daratumumab au Kd, quand on compare trois drogues à deux drogues, avec un anti-CD38 en plus du Carfilzomib, qui est le meilleur inhibiteur du protéasome, on augmente de manière extrêmement significative la survie sans progression. Vous voyez que la PFS actualisée du bras Kd-Daratumumab est de 28 mois, qui à l'heure actuelle est la meilleure rapportée, notamment chez les patients réfractaires au Lénalidomide en première ligne, avec un hazard ratio à 0,6, et 40 % au moins de réduction du risque de progression ou de décès. C'est un bénéfice qui pour nous, en termes cliniques, est extrêmement significatif.

Quand on regarde les sous-groupes de patients avec des analyses qui étaient préspecifiées, tous les sous-groupes de patients bénéficient de trois drogues par rapport à carfilzomib-dexaméthasone, que les malades aient eu une ligne de traitement antérieure ou plus d'une ligne de traitement antérieure, c'est-à-dire toute la population des myélomes en rechute. Quand on se focalise sur l'exposition aux traitements antérieurs, on voit que les malades répondent davantage avec 3 drogues, qu'ils aient été exposés ou pas au Lénalidomide, et qu'ils aient été réfractaires ou pas au Lénalidomide, avec des hazard ratios respectivement à 0,68 et 0,46.

Il est à noter que ce bénéfice de survie sans progression ne s'accompagne pas d'une toxicité inattendue et que l'association Carfilzomib-Dexaméthasone-Daratumumab n'est pas plus toxique que l'association Kd. En termes de rapport bénéfice/risque, on est clairement sur un bénéfice pour nous très significatif en termes de survie sans progression.

Cette association à trois drogues est-elle importante pour nous et pour nos patients en 2021 ? Nous avons deux guidelines internationales qui viennent d'être actualisées de manière très récente. Nous avons les guidelines de l'EHA et de l'ESMO, qui sont les guidelines européennes

qui viennent d'être publiées en février dernier. C'est donc très récent. Nous avons également les guidelines de l'International Myeloma Working Group, de 62 experts qui représentent tous les groupes coopérateurs internationaux sur l'ensemble des continents, publiées en mars dernier, donc très récemment, dans le Lancet Oncology.

Quand on regarde ces guidelines de l'IMWG, on voit qu'à la première rechute, et c'est la partie droite de la diapositive, chez les malades réfractaires au Lénalidomide, cette proportion de malades devient en France extrêmement significative puisqu'en première ligne, tous les malades en France reçoivent actuellement du Lénalidomide et vont progresser sous ce traitement. Nous voyons que les options privilégiées sont au nombre de trois et que parmi ces trois options privilégiées, l'association triple Daratumumab-Kd, sur la base de l'essai CANDOR, est une des associations princeps parmi celles que nous proposons.

Sur la partie gauche de la diapositive, quand les malades ne sont pas réfractaires au Lénalidomide, l'option privilégiée est Lénalidomide + Daratumumab, selon l'essai POLLUX, mais en alternative, l'essai CANDOR, donc Kd-Daratumumab, est aussi une proposition thérapeutique importante.

Quand vous regardez maintenant les recommandations de l'ESMO et de l'EHA, donc les recommandations européennes écrites uniquement par des experts européens, vous voyez qu'en première rechute, en option de deuxième ligne, quels que soient les traitements antérieurs de première ligne, que le malade soit sensible au Lénalidomide, ou sensible ou bortézomib ou réfractaire au Lénalidomide et réfractaire au bortézomib, c'est-à-dire les malades qui vont progresser après une ligne de traitement et qui ont reçu le standard de traitement en première ligne, Kd-Daratumumab est toujours catégorisé en « I,A », c'est-à-dire la recommandation avec le niveau de preuve le plus important.

Quand on regarde maintenant les options en deuxième rechute, et là nous sommes en train de couvrir les deuxièmes rechutes et plus, donc l'ensemble de la population des myélomes bien représentée dans l'essai CANDOR, nous voyons que les options privilégiées sont toujours des options à trois drogues. Vous voyez que la base, c'est soit le Carfilzomib avec le Daratumumab, ou le Carfilzomib avec l'isatuximab, et ce sont des dossiers que vous avez évalués ou que vous allez évaluer, ou bien à base de Pomalidomide + Daratumumab ou Pomalidomide + Isatuximab.

On propose donc systématiquement cette association parmi les associations de choix, et encore une fois, les associations triples sont les associations recommandées. En 2021, nous considérons donc que disposer de Kd-Daratumumab est une option majeure, non seulement en première rechute mais au-delà si les malades ne sont pas réfractaires, et qu'il y a un bénéfice clinique incontestable, avec un bénéfice en termes de PFS de plus de 1 an par rapport à Kd, qui encore une fois est un bon bras comparateur, avec un hazard ratio à 0,6, et une étude robuste. Les médecins souhaitent l'utiliser dans la pratique quotidienne. Je pense que disposer de cette association à 3 drogues est incontestablement un plus pour les malades. Je vous remercie de votre attention.

Pierre Cochat, le Président.- Merci beaucoup.

Véronique Schmitt.- Je vais conclure. Ce sera notre dernière slide. Merci, Professeur Moreau. Je dirai quelques mots en une slide de conclusion. Nous voyons bien que la place de la trithérapie est incontournable dans le traitement du myélome multiple en rechute. En conclusion, AMGEN demande donc à la commission de transparence de bien vouloir reconsidérer son évaluation et modifier ses conclusions afin de permettre aux patients d'accéder à cette trithérapie KYPROLIS associée au Daratumumab et à la Dexaméthasone.

AMGEN sollicite donc pour cette association, cette trithérapie, un SMR important et une ASMR IV par rapport à l'association en bithérapie à la Dexaméthasone seule, et ce pour permettre la prise en charge par la solidarité nationale, l'inscription sur la liste en sus et surtout permettre aux patients de bénéficier de cette trithérapie. L'étude robuste qu'est l'étude CANDOR, vous l'avez reconnu, montre la place de cette association dans la prise en charge de ces patients. Merci beaucoup pour votre écoute, nous sommes à votre disposition pour répondre à vos questions.

Pierre Cochat, le Président.- Très bien. Il y a d'ores et déjà une question de Françoise Degos.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Merci beaucoup. Je vous remercie pour votre exposé. En tant que clinicienne, je suis impressionnée par les résultats de cette trithérapie, qui comporte un bénéfice incontestable pour les patients, qui doivent donc pouvoir en bénéficier. Néanmoins, sur un plan conceptuel et méthodologique, j'ai une petite question. En fait, le schéma de votre étude comporte l'ajout de Daratumumab au bras contrôle et je ne comprends pas très bien pourquoi c'est KYPROLIS qui vient présenter ce dossier, car en fait c'est Daratumumab qui apporte quelque chose au bras contrôle. Comment peut-on expliquer cette conception de l'étude ?

Véronique Schmitt.- Je vais commencer à répondre et je passerai la parole au Professeur Moreau sur les aspects plus liés à la prise en charge des patients. D'un point de vue méthodologique, AMGEN a effectivement mis en place cette étude. Cette étude vise bien à évaluer, et c'est ce que nous avons souhaité montrer au travers de cette présentation, la trithérapie de KYPROLIS associée au Daratumumab et à la Dexaméthasone, et non pas la place de KYPROLIS de façon isolée, ce qui a été le cas dans d'autres études dans cette même indication.

S'agissant du choix du comparateur, qui s'est fait en 2016 lorsque l'étude a été conçue, nous avons choisi le comparateur qui était le plus pertinent à l'époque, et à l'époque KYPROLIS-Dexaméthasone était la bithérapie de référence. Les trithérapies venaient seulement d'avoir leur AMM. En France, elles n'étaient toujours pas remboursées et elles n'avaient pas encore une place prépondérante.

Il y avait également la possibilité de prendre VELCADE-Dexaméthasone, mais cela aurait été une perte de chances pour les patients puisque l'étude ENDEAVOR comparait justement cette bithérapie VELCADE-Dexaméthasone à KYPROLIS-Dexaméthasone. C'est pour vous expliquer le choix de ce bras comparateur. Je ne sais pas si vous voulez ajouter quelque chose sur le plan de la prise en charge des patients, Professeur Moreau.

Philippe Moreau.- Oui, je souscris complètement à cette explication. Au moment où l'étude a commencé, Kd était la meilleure doublette possible. À travers le temps, au cours des derniers

mois et années, vous avez analysé énormément de combinaisons dans le myélome qui ont comparé 2 drogues à 3 drogues. La combinaison légitime, quand on fait une combinaison 2 versus 3, est d'ajouter un traitement efficace. Or, quand on veut ajouter quelque chose d'efficace à Kd, le plus logique est d'ajouter un anticorps anti-CD38. Là, vous évaluez Kd-Daratumumab comme vous allez évaluer Kd-Isatuximab.

Quel est le bénéfice respectif de KYPROLIS et de Daratumumab dans l'association ? C'est très difficile à dire. Le bénéfice n'est pas seulement lié à l'adjonction de Daratumumab. On sait qu'il y a un effet au moins additif de l'utilisation du Carfilzomib plus du Daratumumab, et les anti-CD38 augmentent l'activité, non seulement des inhibiteurs du protéasome mais aussi des immunomodulateurs.

D'ailleurs, quand nous regardons la durée de traitement, les malades restent très longtemps exposés à Kd-Daratumumab, parce que c'est plus efficace par rapport à une doublette. Pour nous, la philosophie est de comparer 3 médicaments à 2, et clairement nous avons ici un bénéfice. On ne peut pas isoler l'effet seul du Carfilzomib ou l'effet seul du Daratumumab dans une association qui est une association à 3 drogues, et c'est valable pour toutes les associations 3 versus 2.

Pierre Cochat, le Président.- En même temps, on ne peut pas dire que l'on sait qu'il y a une potentialisation. On le sait peut-être, mais l'essai ne le montre pas.

Philippe Moreau.- Nous le savons sur des données *ex vivo*. Cela a été testé chez des animaux et cela a été testé *ex vivo* sur des données tumorales en culture. Là, ce que l'on peut dire, c'est que la durée de traitement avec Kd + Daratumumab est plus importante que Kd. On peut montrer également qu'il n'y a pas une surtoxicité qui nous oblige à arrêter l'un ou l'autre, donc vraiment, la philosophie, c'est 3 versus 2. Pour nous, c'est vraiment extrêmement important. Vous l'avez signalé, le bénéfice en termes de PFS est vraiment majeur pour les patients, en ayant 1 an de plus en survie sans progression.

Pierre Cochat, le Président.- Nous avons une question de Sylvie Chevret.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Je voulais juste insister sur ce que vient de dire Madame Degos. En définitive même si l'on compare 3 drogues versus 2 drogues, KYPROLIS est dans les deux bras donc on ne peut pas imputer cette différence et ce bénéfice à cette molécule.

Jean-Vannat Chaunay.- Pour rebondir sur ce point, dans un design d'étude où l'on aurait comparé KYPROLIS-Daratumumab-Dexaméthasone par rapport à bortézomib-Dexaméthasone, cela n'aurait pas posé de problème alors que le comparateur aurait été moins efficace et moins cliniquement pertinent.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Je ne suis pas d'accord non plus. Le problème est que KYPROLIS est des deux côtés, Monsieur. Je pense que c'est le Daratumumab dont vous êtes en train d'évaluer l'efficacité de l'ajout dans cette stratégie thérapeutique, puisque c'est l'élément qui distingue les deux bras.

Pierre Cochat, le Président.- C'est clair.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- C'est quand même le principe des essais randomisés. Vous comparez deux bras, et ici la seule différence entre les deux bras est le Daratumumab et non pas le KYPROLIS.

Philippe Moreau.- Sur un plan clinique, que ce soit AMGEN ou JANSSEN qui présente cet essai, pour nous, n'en avons rien à faire.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Tant mieux.

Philippe Moreau.- Encore une fois, je ne suis pas ici le supplétif d'AMGEN ou de JANSSEN.

Pierre Cochat, le Président.- Nous avons bien compris.

Philippe Moreau.- Nous, nous avons besoin de l'association à 3 drogues, et encore une fois il est impossible de dire que c'est le Daratumumab seul ou le KYPROLIS seul. Là, nous avons une durée d'exposition au KYPROLIS en lui-même qui est plus importante, donc le fait d'ajouter le Daratumumab non seulement augmente l'efficacité, mais permet aux patients de recevoir le KYPROLIS pendant une période plus longue, et donc de gagner en efficacité. Là, nous avons une administration qui était jusqu'à la progression.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- C'est votre interprétation. Vous allez au-delà du schéma.

Pierre Cochat, le Président.- Voilà, c'est cela. Nous ne sommes pas des experts, nous ne pouvons pas interpréter l'essai comme vous le dites.

Philippe Moreau.- Quand vous regardez les durées de traitement dans les deux bras, c'est quand même clair.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Non, c'est une interprétation de votre part d'imputer l'amélioration à la seule prolongation du traitement par KYPROLIS. C'est peut-être le simple ajout du Daratumumab qui se suffit à lui-même. Vous êtes en train d'interpréter des résultats.

Philippe Moreau.- Je ne dis pas que cela permet de prolonger la durée du KYPROLIS. Je dis simplement que l'association du KYPROLIS et du Daratumumab est pendant une période beaucoup plus longue, et bien entendu il y a l'effet du Daratumumab. On le voit avec le VELCADE, on le voit avec les immunomodulateurs. Il aurait été hérétique de faire un essai qui aurait comparé Vd versus Kd-Daratumumab. Sur un plan éthique, j'espère que cet essai aurait de toute façon été refusé par un comité d'éthique. Encore une fois, les autorités européennes ne se sont pas posé autant de question. Là, j'ai l'impression qu'on se torture pour nous empêcher d'avoir accès à cette association.

Pierre Cochat, le Président.- Non. Nous ne pouvons pas entendre cela. Simplement, le design n'est pas adapté à ce que vous dites. Je suis désolé. J'entends vos conclusions mais je ne les partage pas, parce qu'il y a une part de subjectivité et de background clinique que je respecte tout à fait, dans ce que vous dites, ou même de background expérimental, comme vous l'avez dit pour la potentialisation. Je l'entends tout à fait, mais nous sommes là pour être strictement objectifs et l'étude en question ne le permet pas. J'aurais envie de dire la même chose que vous. C'est évident. En tant que cliniciens nous sommes tous dans la même posture, mais je

pense que là on en fait dire un peu trop aux résultats dont nous venons de discuter. Serge Kouzan a une question.

Serge Kouzan, membre de la CT.- J'ai deux questions naïves. D'abord, on parle d'un traitement où il y a A, B et C. Pour le moment, A, B et C sont-ils actuellement disponibles pour le prescripteur ? C'est ma première question.

Jusqu'à présent, je n'ai pas bien compris l'intérêt d'AMGEN dans cette séquence, mais je viens d'entendre que dans cette séquence la durée de traitement du KYPROLIS est plus importante que dans les autres séquences. Je voudrais avoir des précisions sur cela. Dans les autres séquences où KYPROLIS a bénéficié d'un remboursement, quelles sont les durées des séquences par rapport à celle-ci ? Sinon, honnêtement, je ne comprends pas pourquoi cette séquence n'est pas « prescrivable » actuellement, puisque les composés individuels sont disponibles.

Véronique Schmitt.- Jean-Vannak va revenir sur la première question, ça va être prise en charge. Nous allons vous préciser cela et nous évoquerons aussi la deuxième question sur la durée des traitements.

Pierre Cochat, le Président.- Assez brièvement, s'il vous plaît, parce que nous arrivons à la fin de notre temps.

Jean-Vannack Chaunay.- Tout à fait. Sur la notion de molécules qui peuvent être prescrites, et notamment en référence à la façon de pouvoir prescrire et coder les médicaments sur la liste en sus, vous avez raison, KYPROLIS est déjà disponible au titre de la liste en sus pour cette indication, dans la trithérapie KRd et dans la trithérapie Kd. Daratumumab, DARZALEX, est déjà disponible dans ces deux trithérapies en rechute, DVD et DRd depuis peu également en première ligne.

Cela étant dit, pour pouvoir être utilisé et pris en charge au titre de la liste en sus, il faut bien que l'un des deux médicaments composant une association, en cas d'absence d'AMM miroir, ait l'indication précise dans le cadre de cette association disposant d'une AMM et inscrite sur la liste en sus au titre de cette indication dans le cadre de cette association. Au passage, l'absence d'AMM miroir, de fait, n'est pas un frein à la prise en charge par la solidarité nationale.

En l'occurrence, si KYPROLIS reçoit un SMR insuffisant, cette association pourra être prescrite mais elle ne sera techniquement pas remboursable et sera donc non accessible de fait pour les patients, puisque très peu d'établissements risquent de le prescrire sans condition de remboursement par la solidarité nationale.

En revanche, si KYPROLIS avait un SMR important et une ASMR IV, cela permettrait d'inscrire le produit sur la liste en sus, sans entrer dans les détails techniques, et donc de fait de pouvoir prendre en charge l'ensemble de cette trithérapie, A+B, avec un montage spécifique pour A, donc KYPROLIS, inscrit au titre de la liste en sus, et B dans des règles de codage de type hors AMM, qui par ailleurs existent déjà pour la trithérapie DVD. L'AMM est uniquement portée par DARZALEX. VELCADE n'a pas d'AMM miroir, et pourtant DVD est largement prescrit, utilisé

et remboursé, et pour la partie VELCADE cela ne pose pas de problème pour la prise en charge au titre de la liste en sus dans le cadre du hors AMM.

Pierre Cochat, le Président.- Très bien. Nous vous remercions. Nous allons mettre fin à notre rencontre. Merci de vous être libérés. Merci pour votre présentation et vos réponses à nos questions. Merci de vous déconnecter, bonne fin de journée.

(Les représentants de l'industriel quittent la séance.)

Pierre Cochat, le Président.- Nous avons tous dit la même chose. C'est sûr que le design de l'étude n'est pas bon.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Ils le savent aussi bien que nous.

Pierre Cochat, le Président.- Oui. Nous avons bien compris l'intérêt clinique de cette triple association. Elle a rappelé au début que l'AMM était avec l'association, et que c'est dans ce cadre-là qu'elle voulait exprimer l'évaluation du produit. Pour mémoire, nous avons mis un SMR insuffisant. Je comprends qu'ils l'aient mal vécu, parce que nous avons bien compris que sur le plan clinique c'était une association utile, mais on ne juge pas le produit KYPROLIS. Nous proposons deux options. Soit nous maintenons le SMR insuffisant, soit nous acceptons un SMR important avec une ASMR V, spécifiquement dans le cadre de la triple association.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Cela pénaliserait les malades de mettre un SMR insuffisant. C'est le problème.

Pierre Cochat, le Président.- C'est cela. Je suis d'accord, mais le raisonnement clinique de notre ami Moreau vient prendre appui sur beaucoup de choses qui ne sont pas dans l'étude, y compris des données expérimentales. Je veux bien, mais il a justifié la potentialisation par des données in vitro, et ce n'est pas recevable.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Si ce dossier arrivait avec DARZALEX, il ne poserait aucun problème. C'est cela qui est idiot.

Michel Clanet, le Vice-Président.- C'est cela. Avec DARZALEX il n'y avait pas de souci, mais il faut le prendre. Nous ne pouvons pas non plus pénaliser les malades et ne pas permettre que cette trithérapie soit disponible. Ce n'est pas possible.

Pierre Cochat, le Président.- Etienne avait un commentaire.

Étienne Lengliné, membre de la CT.- C'était pour faire le même commentaire que vous. Après, je ne comprends pas cette histoire de liste en sus puisque KYPROLIS est sur la liste en sus dans le cadre de la bithérapie Kd. Le fait d'ajouter le Daratumumab le fait sortir de la liste en sus ?

Michel Clanet, le Vice-Président.- Oui. S'il y a des contrôles, on peut te dire que l'association n'est pas remboursée, parce qu'il y a un SMR insuffisant. Si les contrôles sont stricts, cela peut ne pas être fait. Je ne suis pas sûr que ce soit le cas.

Étienne Lengliné, membre de la CT.- C'est quand même un peu tordu.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- C'est couper les cheveux en quatre.

Michel Clanet, le Vice-Président.- Oui. Après, la Sécurité sociale peut le faire.

Pierre Cochat, le Président.- Bernard demande si nous ne pourrions pas rappeler DARZALEX. Pourquoi pas ?

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Oui, parce que cela peut avoir des implications futures sur les essais que font les laboratoires, si nous leur donnons raison. Je trouve un peu étonnant de faire n'importe quoi avec les produits des voisins.

Bernard Guillot, membre de la CT.- Cette proposition, c'est parce que très clairement il est certain que la trithérapie fait mieux que la bithérapie, simplement ce n'est pas le bon porteur de projet qui demande le dossier, ce qui nous met en position difficile. Moi, je pense que nous ne pouvons pas changer notre vote sur KYPROLIS. Par contre, c'est très gênant de priver les patients d'une trithérapie active. Il faut essayer de voir quels sont les biais par lesquels nous pouvons essayer de passer pour remettre les choses à l'endroit. C'est scandaleux de la part d'un laboratoire de présenter un dossier comme cela alors que les règles du jeu sont parfaitement connues. Dans un cours de première année de méthodologie, ce serait l'exemple typique du dossier qu'il ne faudrait pas faire. C'est incroyable.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Nous avons affaire à des gens qui connaissent parfaitement la musique.

Bernard Guillot, membre de la CT.- Oui, complètement. Le problème, c'est que derrière il y a des malades et que franchement, leur couper la trithérapie est un peu compliqué. Nous ne sommes pas missionnés pour valider une étude qui n'a pas de sens. C'est pour cela que je faisais cette proposition de rappeler DARZALEX, mais je ne sais pas si c'est dans nos compétences ou possibilités.

Mathilde Grande, pour la HAS.- Si vous voulez que je réponde à cela, oui, la commission peut demander à DARZALEX de poser une AMM, mais du coup vous entrez dans un dispositif qui va être long. Il faut qu'ils demandent l'AMM, qu'ils l'obtiennent, et ce n'est qu'après que vous pourrez l'évaluer. C'est ce qui aurait fait le plus de sens. Quand on fait un protocole où l'on ajoute DARZALEX, c'est vrai qu'intellectuellement, ce qui fait sens c'est que DARZALEX demande une AMM et une évaluation. Après, l'étude fait sens. C'est le porteur du projet qui s'est emparé du sujet qui ne fait pas complètement sens, d'où la possibilité qui avait été envisagée et citée par le Bureau. Je vais laisser Serge s'exprimer parce que je vois qu'il a une proposition.

En fait, vous reconnaissez que cette association triple a une place dans la stratégie thérapeutique, vu que vous avez une démonstration de PFS. En fait, la réglementation vous demande de vous prononcer sur les médicaments, donc vous pouvez dire que le médicament a une place dans la stratégie thérapeutique au regard des données. En revanche, s'agissant de l'apport et de la question de savoir ce qu'apporte KYPROLIS, bien malin celui qui saurait le dire au vu du design de l'étude, d'où la traduction par l'absence d'ASMR sur ce type de design.

Pierre Cochat, le Président.- Quelqu'un pourrait-il nous rappeler le libellé de l'AMM ? Elle a dit que l'AMM portait sur la triple association. Quelqu'un aurait-il ce libellé sous la main ?

Le Chef de Projet, pour la HAS.- Oui, je peux vous le donner. Finalement, le fait que KYPROLIS soit en association, c'est le contexte. « KYPROLIS en association au Daratumumab et à la Dexaméthasone est indiqué dans le traitement du myélome multiple chez les patients adultes ayant reçu au moins un traitement antérieur ». En fait, à chaque fois on doit se positionner sur chaque demande par indication précise, et en l'occurrence cette indication est en association, mais on n'accède pas à un remboursement pour la triple association.

Pierre Cochat, le Président.- Bien sûr. Même la formulation que tu viens de citer dessert un peu ce que vient de dire Madame Schmitt, parce que c'est KYPROLIS en association mais c'est quand même bien KYPROLIS.

Mathilde Grande, pour la HAS.- Oui, la demande porte sur KYPROLIS.

Pierre Cochat, le Président.- Oui, et KYPROLIS, même en association n'est pas évalué par l'essai dont on parle.

Le Chef de Projet, pour la HAS.- Les AMM restent bien spécifiques, à chaque fois, à un produit. Après c'est contextualisé, quant à savoir s'il est indiqué en association à telle ou telle molécule ou en monothérapie, mais c'est bien une AMM par produit. Il n'existe pas pour l'instant d'AMM multiple sauf pour des combinaisons fixes, mais c'est un autre sujet.

Pierre Cochat, le Président.- Serge ?

Serge Kouzan, membre de la CT.- Ce que vous venez de dire était ma proposition, qui était celle du Bureau. C'est-à-dire qu'il s'agissait de dire que nous prenions l'association et que la place de KYPROLIS dans cette association étant impossible à déterminer, il avait de fait une ASMR V.

Pierre Cochat, le Président.- Oui. Cela peut être une solution.

Bernard Guillot, membre de la CT.- Oui, mais il faudrait lui mettre un SMR, à ce moment-là. Aujourd'hui, il n'y a pas de SMR dans cette association, ou alors il faudrait lui mettre un SMR faible mais de toute façon c'est pareil, il ne sera pas sur la liste en sus avec un SMR faible. Je pense que malheureusement nous n'avons pas de solution, mais ce n'est pas de la responsabilité de la commission. C'est celle du laboratoire, qui a construit son essai à l'envers alors qu'il connaît parfaitement les règles.

Pierre Cochat, le Président.- Oui, mais nous sommes ligotés parce qu'il y a les malades derrière.

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- Je vais aller dans le sens de Bernard. Si nous mettons un SMR faible pour KYPROLIS, cela permettrait d'une part de faire en sorte que les malades n'en soient pas privés, et deuxièmement de reconnaître que KYPROLIS joue un rôle faible faute de pouvoir l'évaluer correctement, alors que probablement DARZALEX joue le rôle important.

Pierre Cochat, le Président.- Oui, mais là nous n'avons pas l'évaluation de DARZALEX.

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- Nous ne pouvons pas faire allusion à DARZALEX, mais nous n'avons qu'à mettre un SMR faible à KYPROLIS et une ASMR V. Il sera toujours disponible dans une association triple, mais quelque part nous ne privilégions pas le KYPROLIS. C'est une proposition.

Pierre Cochat, le Président.- Oui, cela peut être une option aussi. Etienne ?

Étienne Lengliné, membre de la CT.- Ce sont toujours les mêmes questions. Encore une fois, c'est KYPROLIS que nous évaluons. Nous devons mettre un SMR et une ASMR à KYPROLIS dans le cadre de l'association. Encore une fois, l'essai est bien fait. Le problème est que nous n'évaluons pas le bon dossier. Ce n'est pas le bon porteur. Nous aurions dû évaluer DARZALEX. Ce n'est pas un problème de méthodologie de l'essai. Il est bien conduit, simplement ce n'est pas la bonne demande.

Michel Clanet, le Vice-Président.- Il y a deux choses. Premièrement, j'ai compris, mais on nous le confirmera, qu'aux Etats-Unis c'était DARZALEX qui portait l'association. Deuxièmement, je suis tout à fait d'accord sur le plan méthodologique et nous avons tout à fait raison sur cette réflexion, mais je pense que vu de l'extérieur c'est totalement incompréhensible, d'autant plus que nous disons que l'association est excellente tout en empêchant d'avoir l'association.

Par conséquent, nous allons avoir une levée de bouclier disant « encore une fois, la Haute autorité de santé empêche les patients d'avoir le médicament et d'avoir l'association ». J'entends bien le plan méthodologique, mais je crois qu'il faut que nous trouvions une solution pour donner la possibilité d'avoir accès au médicament, sinon ce serait incompréhensible. En tant que médecin, cela me gêne beaucoup. Après, il est vrai qu'il y a tout un tas d'aspects qui sont des aspects purement administratifs. Cela aurait été tellement simple si DARZALEX portait le dossier. C'est vrai que très vraisemblablement, derrière, il y a entre les deux laboratoires quelque chose qui n'est pas clair pour nous, mais je pense que nous ne pouvons pas empêcher que cette association soit disponible. Cela ne me paraît pas possible.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Tu as raison, Michel. Ce n'est pas possible.

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- Dans ce cas, c'est un SMR faible.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Est-ce que nous ne pourrions pas mettre un SMR modéré ? Dans le myélome, un SMR faible, c'est embêtant.

Pierre Cochat, le Président.- Je pense que si nous ne mettons pas de SMR insuffisant, il faut mettre un SMR important. Il faut être logique. Pour moi, la logique est celle-là. Je ne sais pas quel est votre avis, mais je ne mettrais pas de SMR faible ou modéré. Je pense que si nous considérons que l'association est importante pour les patients et que nous allons dans ce sens, il faut mettre un SMR important, avec une ASMR V.

Michel Clanet, le Vice-Président.- Nous pouvons mettre un SMR important et une ASMR V. Après cela nous fait mal sur le plan méthodologique, cela nous fait mal à beaucoup d'endroits, mais il faut l'écrire.

Pierre Cochat, le Président.- C'est sûr. Je respecte tous les avis. Nous allons nous arrêter, mais Bernard propose un SMR faible et une ASMR V. Nous verrons lors du vote, si cela ne vous ennuie pas. Mathilde a un commentaire.

Mathilde Grande, pour la HAS.- C'est juste pour aider dans votre réflexion. Derrière, s'il faut que nous argumentions un SMR faible ou modéré alors que le design est bon et que du coup le médicament a une place, ce sera compliqué.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Le design est bon mais il ne répond pas à l'objectif du laboratoire. C'est cela, le problème. Un design, c'est fait pour répondre à une question. À ce moment-là, tu peux sortir un bon design sans que cela ne veuille rien dire. C'est forcément relatif à une question donnée. Si la question est la trithérapie versus la bithérapie, c'est bon. Si la question est l'efficacité du KYPROLIS, ce n'est pas bon. C'est là que nous tournons en rond.

Pierre Cochat, le Président.- C'est cela, mais la réponse que nous faisons, nous ne la faisons pas par rapport à l'efficacité du KYPROLIS démontrée dans l'essai. Nous la faisons par rapport au patient, c'est tout. Il ne faut pas se faire d'illusion. Je pense donc qu'il faut assortir notre avis d'un commentaire méthodologique fort.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Dont ils n'auront rien à faire.

Pierre Cochat, le Président.- Je suis d'accord avec toi, ils n'en auront rien à faire, mais au moins nous l'aurons mis. Il y a une dernière question de Patrick.

Patrick Dufour, membre de la CT.- Je suis tout à fait d'accord avec ce que tu viens de dire, je pense qu'il faut mettre une note sur la méthodologie. Peut-être qu'ils n'en auront rien à faire, mais nous pourrions toujours nous reporter à cette note lorsque nous serons soumis à des dossiers voisins, en disant « là c'est uniquement parce qu'il est très important pour les malades de bénéficier de ce traitement, mais nous ne sommes pas dupes de ce qu'il s'est passé ».

Mathilde Grande, pour la HAS.- Du coup ce sera peut-être une recommandation, Patrick. Nous le mettrons dans la partie recommandations.

Patrick Dufour, membre de la CT.- Oui.

Pierre Cochat, le Président.- Je trouve quand même que nous nous faisons un peu avoir. J'ai même le sentiment que depuis que je suis Président, c'est la première fois que nous nous faisons autant avoir.

François Lacoïn, membre de la CT.- Nous n'avons pas le choix.

Pierre Cochat, le Président.- Oui. Bref.

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- C'est une porte ouverte à d'autres situations identiques. La difficulté est là.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Ne pourrions-nous pas donner un SMR important et une ASMR V en les limitant dans le temps en attendant un dossier DARZALEX ?

Patrick Dufour, membre de la CT.- Oui, ce serait bien.

Pierre Cochat, le Président.- Si possible, ce n'est peut-être pas mal.

Mathilde Grande, pour la HAS.- Je comprends l'idée, et tout est possible, mais du coup vous demandez au laboratoire de KYPROLIS, c'est-à-dire AMGEN, de s'engager dans le dépôt d'un médicament qui n'est pas chez lui.

Pierre Cochat, le Président.- Non.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Nous savons très bien qu'ils s'entendent en dessous, puisqu'aux Etats-Unis ils se sont entendus. Cela pourrait donc marcher.

Pierre Cochat, le Président.- Nous raisonnons du point de vue du patient, et de ce point de vue ce que tu dis ne me choque pas, Françoise, sans parler de la législation ou des liens entre les laboratoires et les Etats-Unis, puisque nous n'avons pas le droit de nous baser sur ce qui se fait aux Etats-Unis pour dire cela. Par contre, nous baser sur l'intérêt du patient, nous en avons le droit.

Mathilde Grande, pour la HAS.- Vous pouvez mettre cela dans la recommandation, c'est-à-dire appeler à un dépôt d'AMM de DARZALEX en Europe, en sachant qu'en plus elle est disponible aux Etats-Unis. En revanche, en disant que votre évaluation est conditionnée ou liée à cela, vous prenez plutôt en otage les patients.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Non, ce serait limité dans le temps, Mathilde, et pas conditionné.

Mathilde Grande, pour la HAS.- D'accord, donc elle serait temporaire en vue d'une réévaluation ?

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Oui, quelque chose comme cela, pour ne pas nous laisser faire jusqu'au bout.

Bernard Guillot, membre de la CT.- Nous raisonnons du point de vue du patient, mais la meilleure garantie pour le patient est une méthodologie correcte. Là, je pense vraiment que nous nous faisons avoir. Je pense que je vais me faire avoir avec vous tous, ce n'est pas vraiment le problème, mais nous ouvrons vraiment la porte à d'autres situations.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Ce qui m'inquiète, c'est aussi le fait que vous vous reposez souvent sur des avis antérieurs en disant « on a déjà fait cela alors on ne peut pas revenir en arrière ». Je reviens toujours sur les CAR, parce que je trouve cela choquant. Là, c'est pareil. Si nous nous mettons à accepter cela aujourd'hui, n'allons-nous pas être inondés d'essais de ce type, demain ?

Pierre Cochat, le Président.- Comme le temps passe, je vous propose que nous votions, et une fois que nous aurons voté nous verrons comment assortir nos commentaires. Hugues a une toute dernière question, mais très brève s'il te plaît.

Hugues Blondon, membre de la CT.- Je voudrais vraiment bien comprendre une chose avant de voter, parce que nous allons voter dans l'indication trithérapie. Ce que je viens de comprendre, c'est que la trithérapie n'est pas accessible en France parce que le DARZALEX n'est pas accessible. Est-ce que je me trompe ?

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Non.

Hugues Blondon, membre de la CT.- Non quoi ?

Mathilde Grande, pour la HAS.- Le DARZALEX est accessible dans d'autres indications, mais là on vous demande d'évaluer une trithérapie portée par KYPROLIS, dans un contexte où le design vous étaye l'apport du DARZALEX.

Hugues Blondon, membre de la CT.- J'ai bien compris cela, mais est-ce que les patients peuvent actuellement avoir cette trithérapie ? Le DARZALEX est disponible, pas dans cette indication, mais en gros on peut l'avoir. Est-ce cela l'idée, ou est-ce que je ne comprends rien ?

Michel Clanet, le Vice-Président.- Si on donne l'autorisation à KYPROLIS, à ce moment-là DARZALEX, qui n'a pas l'AMM dans cette association, est considéré comme pouvant être utilisé dans cette association.

Hugues Blondon, membre de la CT.- C'est clair pour moi.

Pierre Cochat, le Président.- C'est pour cela que nous sommes ligotés, Hugues. C'est ce que je voulais dire. C'est la seule façon de faire en sorte que les patients bénéficient de DARZALEX, donc nous avons un peu l'impression de marcher sur la tête. C'est comme ça.

Hugues Blondon, membre de la CT.- Nous sommes coincés.

Pierre Cochat, le Président.- C'est cela. Je propose que nous votions puisque nous assortirons l'avis de commentaires selon le vote.

Michel Clanet, le Vice-Président.- Votons-nous entre un maintien et changement ? Sinon, il va falloir voter entre SMR insuffisant, important et l'ASMR à côté. Comment veux-tu faire ?

Pierre Cochat, le Président.- Je vais reprendre ce que nous avons mis. Nous avons mis un SMR insuffisant. Nous pouvons voter suffisant ou insuffisant, donc maintien ou pas maintien des conclusions, ce qui revient au même.

Elisabeth Gattulli, pour la HAS.- S'il n'y a pas maintien, nous verrons après pour le reste.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Elisabeth Gattulli, pour la HAS.- Messieurs Favory et Bonnet ne prennent pas part au vote. Nous avons 13 voix contre le maintien des conclusions précédentes, 6 voix pour le maintien et 3 abstentions.

Pierre Cochat, le Président.- Nous ne maintenons pas les conclusions, donc nous passons à un SMR suffisant. Maintenant, il faut voter le niveau de SMR et d'ASMR.

Mathilde Grande, pour la HAS.- Je ne crois pas qu'il y ait de demande d'ISP. Peux-tu nous le rappeler ? Je crois qu'il n'y avait que le SMR important et l'ASMR IV dans la revendication. C'est ce que j'avais en tête.

Le Chef de Projet, pour la HAS.- Dans leur présentation, ils ne revendiquent pas d'ISP. Maintenant, j'ai un doute quant à savoir s'ils en revendiquaient un au tout début.

Mathilde Grande, pour la HAS.- Parfait.

Pierre Cochat, le Président.- Je propose que nous votions et qu'après avoir voté nous ajustions nos commentaires. C'est plus logique que l'inverse. Nous votons donc le SMR et l'ASMR.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Elisabeth Gattulli, pour la HAS.- Nous avons 9 voix pour un SMR important, 4 voix pour un SMR modéré, 3 voix pour un SMR faible et 6 abstentions. Nous avons 16 voix pour une ASMR V et 6 abstentions. C'est donc un SMR important et une ASMR V.

Pierre Cochat, le Président.- Je ne résiste pas à un petit commentaire, pas pour les nouveaux parce qu'ils n'ont pas participé à la question, mais je pense que si nous avions fait un vote médian nous aurions eu un SMR modéré.

Mathilde Grande, pour la HAS.- Non.

Pierre Cochat, le Président.- Je pense que c'est limite.

Mathilde Grande, pour la HAS.- La somme des deux autres fait 7, donc cela resterait important. C'est très rare qu'un vote médian change le résultat par rapport à un vote moyen. C'est limite, mais non.

Pierre Cochat, le Président.- Maintenant, il faut que nous voyions ce que nous allons mettre. Je pense qu'il faut vraiment mettre en évidence le fait que ce n'est pas le produit évalué qui a l'avis, clairement, et que nous sommes sensibles à l'argument de la trithérapie mais que c'est la raison pour laquelle le vote a été fait dans ce sens. Je ne sais pas comment nous pouvons le formuler, mais il faut bien dire que l'avis que nous venons de donner concerne la trithérapie, en d'autres termes.

Mathilde Grande, pour la HAS.- Dans le SMR, dans l'item « rapport efficacité/effets indésirables » de KYPROLIS, nous pouvons maintenir que concrètement vous ne pouvez pas l'établir parce que le design ne le permet pas. Vous pouvez indiquer, dans la place dans la stratégie, que KYPROLIS en association a en effet une place dans la stratégie grâce à la trithérapie, qui est une place vis-à-vis de la bithérapie, ce qui explique votre SMR important.

Pierre Cochat, le Président.- Non, nous ne pouvons pas dire vis-à-vis de la bithérapie.

Mathilde Grande, pour la HAS.- La trithérapie a une place vis-à-vis de la bithérapie, puisqu'il y a une démonstration en PFS.

Pierre Cochat, le Président.- Oui, d'accord, mais pas du fait de KYPROLIS.

Mathilde Grande, pour la HAS.- Non. La trithérapie à base de KYPROLIS est mieux que la bithérapie à base de KYPROLIS, dans la mesure où il y a une démonstration de PFS.

Pierre Cochat, le Président.- Voilà. Je pense qu'il faut bien le dire deux fois.

Mathilde Grande, pour la HAS.- Il y a donc une place dans la stratégie thérapeutique. C'est le deuxième item du SMR, et du coup le SMR est important.

S'agissant de l'ASMR, nous allons expliquer qu'au regard du design, cela ne peut être rien d'autre qu'un niveau V puisque vous n'êtes pas en mesure d'apprécier l'apport de KYPROLIS.

Dans la partie recommandations, nous pouvons mettre que vous soulignez que cet avis a été rendu considérant l'intérêt de la trithérapie pour les patients vis-à-vis de la bithérapie, mais que vous soulignez que l'AMM portée par KYPROLIS ne correspond absolument pas au design qui a été mis en place et que cela génère une difficulté importante dans l'évaluation. Il faut que nous trouvions une formulation.

Michel Clanet, le Vice-Président.- Il faudrait mettre explicitement que c'est DARZALEX, des fois que DARZALEX demande à ce moment-là l'AMM, et nous pourrions le valoriser.

Mathilde Grande, pour la HAS.- Dans l'ASMR, en dessous, nous pouvons dire que KYPROLIS n'apporte rien parce que le design ne le permet pas et que cette étude permet uniquement d'évaluer l'intérêt d'ajouter le DARZALEX, sans nécessairement le quantifier, puisque nous ne le pouvons pas réglementairement. Nous pouvons mettre une recommandation derrière, qui est que considérant le design de l'étude, vous invitez DARZALEX à déposer une demande d'AMM pour que l'apport supplémentaire de la trithérapie puisse être reconnu.

Michel Clanet, le Vice-Président.- Oui, cela me paraîtrait très bien.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Très bien.

Pierre Cochat, le Président.- Ne pourrions-nous pas insister sur ce que Françoise avait dit, et reprendre la notion de revoir le problème d'ici quelque temps, même si nous ne mettons pas de condition précise ? Je trouve que ce serait bien. Cela leur mettrait un peu la pression.

Mathilde Grande, pour la HAS.- Ce serait donc « la CT souhaite que DARZALEX puisse déposer une AMM afin que l'apport supplémentaire de la trithérapie puisse être reconnu ».

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Moi, je mettrais « à juste titre ».

Mathilde Grande, pour la HAS.- D'accord. « La commission se tient prête à évaluer DARZALEX en association à KYPROLIS et Dexaméthasone dans les meilleurs délais dès que l'AMM aura été obtenue ».

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- C'est très bien.

Pierre Cochat, le Président.- Oui, c'est très bien.

Mathilde Grande, pour la HAS.- Nous allons nous caler avec le chef de projet. Êtes-vous d'accord pour une adoption sur table ? Cela implique que le Président le relise, puisqu'il y a des modifications. Préférez-vous que nous le repassons, ou est-ce que cela vous convient si nous l'adoptons sur table avec relecture du Président ?

Pierre Cochat, le Président.- Nous pouvons l'adopter.

Serge Kouzan, membre de la CT.- C'est quand même hors norme. Je me demande si cela ne vaudrait pas le coup de le faire circuler. Non ?

Mathilde Grande, pour la HAS.- Si vous êtes d'accord avec ce que nous avons dit, il n'y aura rien de différent.

Pierre Cochat, le Président.- Oui, mais s'il y a une demande pour le faire recirculer, je pense qu'il faut le faire.

Mathilde Grande, pour la HAS.- Nous perdons quinze jours, mais d'accord. Nous le repassons à l'adoption dans quinze jours.

Serge Kouzan, membre de la CT.- Nous ne pouvons pas faire un vote électronique avant ?

Mathilde Grande, pour la HAS.- Si, nous pouvons envisager de partir sur un vote électronique. C'est juste extrêmement long à mettre en place, le temps de le rédiger. Il faut d'abord que nous vous l'envoyions, puis il y a une phase d'échange entre vous pour voir si la version vous convient. Nous devons ensuite vous laisser trois ou quatre jours, et derrière il faut procéder réellement à une adoption électronique. Donc cela reprend quatre jours. En fait, nous gagnons du temps si nous sommes en fin de mois de juillet et que nous avons un mois à cause du mois d'août. Sinon, à quinze jours d'intervalle, cela fait gagner deux ou trois jours et cela nous met sous grosse tension. C'est très lourd à gérer administrativement parlant, une adoption électronique. Sinon, nous pouvons le reprendre en fin de CT aujourd'hui. C'est une autre option.

Serge Kouzan, membre de la CT.- La fois précédente nous l'avions fait et cela avait bien marché.

Pierre Cochat, le Président.- C'est vrai. Je ne serai pas là, mais ce n'est pas grave.

Mathilde Grande, pour la HAS.- Il faut que j'en parle avec le chef de projet, parce que cela implique que nous nous déconnectons pour travailler sur le projet d'avis. Je reviens vers vous, nous allons en parler ensemble pour savoir si c'est jouable ou non.

Pierre Cochat, le Président.- Nous passons au dossier suivant.

(La séance se poursuit.)

Mathilde Grande, pour la HAS.- Je vous partage mon écran, parce que nous venons de le réécrire. Je n'y arrive pas. Peux-tu le partager ? Nous l'avons envoyé au Bureau dans l'après-midi pour qu'il puisse le relire.

C'est donc un avis favorable au remboursement. Jusque-là, ça va. Ici, c'est la synthèse de l'avis. C'est plutôt à destination des patients. Ce n'est pas pour les surspécialistes.

Nous avons indiqué « pas de progrès par rapport au protocole associant KYPROLIS, le design de l'étude CANDOR ne permettant pas de quantifier l'apport de KYPROLIS en association dans la mesure où celui-ci était présent dans les deux groupes de traitement ».

Pierre proposait d'ajouter que cette étude permettait uniquement d'évaluer l'intérêt d'ajouter daratumumab.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Oui, parce qu'il faut être un peu vague vu qu'il a dit que cela se potentialisait. Il faut faire attention.

Mathilde Grande, pour la HAS.- Oui. Nous allons donc ajouter cette partie, puisque nous n'avons pas eu le temps de le faire en direct.

Le SMR est important. Dans l'ASMR, nous écrivons « considérant :

- la démonstration de la supériorité du protocole associant KYPROLIS à DARZALEX et à la Dexaméthasone, donc le protocole KdD, par rapport au protocole Kd, en termes de survie sans progression dans l'étude CANDOR, avec un gain considéré comme cliniquement pertinent ;
- mais l'impossibilité de déterminer l'apport thérapeutique de KYPROLIS en association au vu du schéma de l'étude CANDOR, qui comportait du KYPROLIS dans les deux groupes de traitement, et qui permet donc d'évaluer l'intérêt d'ajouter du Daratumumab à Carfilzomib + Dexaméthasone ;

la commission considère par défaut que KYPROLIS, en association à DARZALEX, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu. »

Nous avons proposé de dire « par rapport au protocole Kd », mais peut-être qu'il serait plus juste de dire « dans la stratégie ».

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Oui, parce que la courbe n'est pas la même.

Mathilde Grande, pour la HAS.- Nous sommes un peu ennuyés, donc ce serait dans la stratégie. Nous ajouterions en dessous « au vu du schéma de l'étude CANDOR, la commission est uniquement en mesure d'évaluer l'apport de DARZALEX en association à Carfilzomib et Dexaméthasone, ce qui n'est pas l'objet de la demande ».

Il n'y a pas d'ISP et s'agissant de la place dans la stratégie, vous rappelez que « l'étude CANDOR comportait KYPROLIS dans les deux groupes de traitement, ce qui ne permet pas d'évaluer l'intérêt de KYPROLIS mais permet uniquement d'évaluer l'intérêt de DARZALEX, et bien qu'il soit impossible d'évaluer l'efficacité et les effets indésirables de KYPROLIS en association au

regard du schéma de l'étude, la commission considère que le protocole en trithérapie est une option de traitement chez les patients adultes ayant un myélome multiple et ayant reçu au moins une ligne de traitement antérieure ».

Ici, nous remettons tous les avantages de l'étude et les limites. C'était déjà dans l'avis initial. Tout ce qui n'est pas jaune, nous ne l'avons pas modifié. Peux-tu descendre un peu plus bas ?

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Nous n'avons pas le droit de souligner « protocole » ?

Mathilde Grande, pour la HAS.- Si, nous pouvons le souligner, il n'y a aucun souci.

Concernant la recommandation, nous dirions « au regard du schéma de l'étude CAMBOR, qui permet uniquement d'évaluer l'intérêt d'ajouter Daratumumab en association à KYPROLIS, la commission souhaite que le laboratoire exploitant de DARZALEX dépose une demande d'AMM en Europe, à l'instar de l'AMM obtenue aux États-Unis dans cette indication, afin que l'apport de DARZALEX puisse être reconnu à juste titre. La commission se tient prête à évaluer DARZALEX dans cette indication dès que l'AMM aura été obtenue. »

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- C'est parfait.

Michel Clanet, le Vice-Président.- Parfait.

Aymeric Binard, membre de la CT.- Peux-tu juste remettre le passage sur l'ASMR, un peu plus haut ? Ne faudrait-il pas, dans la dernière ligne, enfoncer le clou sur le protocole KdD en mettant quelque chose comme « en considérant l'intérêt du protocole KdD, etc., néanmoins la commission considère par défaut que KYPROLIS, etc. » ?

Mathilde Grande, pour la HAS.- Je ne suis pas hyper favorable à cela, parce que la place dans la stratégie qui justifie le SMR est un item du SMR, et pas de l'ASMR. L'ASMR n'est pas déterminée au regard de la place dans la stratégie. C'est pour cela que je ne l'aurais pas mis là.

Aymeric Binard, membre de la CT.- D'accord. Même si c'est bien argumenté, cela fait toujours mal à lire, quand même.

Mathilde Grande, pour la HAS.- Oui, mais il faut se rassurer, personne ne le lit.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Sauf eux, et ils pourront être contents.

Aymeric Binard, membre de la CT.- Oui. Je suis quand même un peu mal à l'aise sur ce dossier, parce que c'est un peu une porte ouverte à certaines choses.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Nous avons quand même bordé de tous les côtés, mais n'oubliez pas qu'il nous a annoncé qu'il y en aura d'autres dans le genre, donc il faut mettre cela sur votre liste pour la stratégie.

Mathilde Grande, pour la HAS.- Oui. En réalité, il faudrait voir avec le ministère pour que nous puissions évaluer des stratégies thérapeutiques et pas des médicaments parce que pour le coup, le problème est quand même très administratif.

Michel Clanet, le Vice-Président.- Je crois que c'est quand même cela qu'il faut souligner aussi.

Mathilde Grande, pour la HAS.- C'est quand même que nous sommes en France, donc c'est compliqué.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- On voit très bien qu'ils vont dire que c'est l'administration qui trouve le moyen de couper les cheveux en quatre.

Hugues Blondon, membre de la CT.- J'aurais un petit mot de rédaction, si vous le voulez bien. Dans « quel progrès ? », je trouve que ce n'est pas très clair. Ne faudrait-il pas ajouter quelque part, dans « quel progrès ? », qu'il n'y a « pas de progrès lié au KYPROLIS » ? Un progrès, il y en a un, en termes de protocole. Il faudrait peut-être enfoncer le clou. Oui, il y a un progrès, mais il n'y a pas de progrès lié au KYPROLIS lui-même.

Michel Clanet, le Vice-Président.- Oui, mais dessous, il y a « le design de l'étude CANDOR ne permet pas de quantifier l'apport de KYPROLIS ».

Hugues Blondon, membre de la CT.- Certes, mais je me demande s'il ne faut pas enfoncer le clou pour que ce soit bien compréhensible.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Je ne le mettrai pas, et je vais te dire pourquoi. C'est parce qu'il nous a fait le coup de la potentialisation, et nous ne connaissons pas le rôle respectif des deux.

Mathilde Grande, pour la HAS.- En plus, là c'est la synthèse.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Pourquoi ne mettons-nous pas uniquement la deuxième phrase, « le design de l'étude CANDOR ne permet pas de quantifier l'apport de KYPROLIS » ? Pourquoi laissons-nous la première ?

Mathilde Grande, pour la HAS.- Oui, nous pouvons mettre cela, tout à fait. C'est une bonne idée.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Bien vu, Sylvie.

Mathilde Grande, pour la HAS.- Nous sommes obligés de le mettre dans l'ASMR parce que nous sommes tenus de le faire réglementairement, mais comme ici c'est pour la synthèse et ce n'est pas administratif, c'est ce que nous voulons dire.

Hugues Blondon, membre de la CT.- Il faut dire dans quoi. Il ne faut pas spécialement parler de l'étude, mais je pense qu'il faut dire « dans la triple association » ou quelque chose comme cela.

Mathilde Grande, pour la HAS.- C'est juste au-dessus. C'est l'association à Daratumumab. « C'est un avis favorable au remboursement, et on ne peut pas quantifier l'apport dans cette indication ».

Hugues Blondon, membre de la CT.- C'est vrai.

Aymeric Binard, membre de la CT.- Oui, mais comme il existe une double association, ce serait bien de préciser qu'il s'agit de l'apport de KYPROLIS en trithérapie. Ce serait mieux parce qu'il existe la double association.

Mathilde Grande, pour la HAS.- Oui, cela peut mettre une confusion. Nous faisons comme cela. Parfait. Cela vous convient-il si nous l'adoptons comme cela et que nous le libérons pour le laboratoire ?

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Il faudrait peut-être mettre « dans les deux groupes de l'essai » plutôt que « de traitement ».

Mathilde Grande, pour la HAS.- Oui, ce sera plus précis.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- C'est parfait pour moi.

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- C'est formidable.

Mathilde Grande, pour la HAS.- Élisabeth, pouvons-nous mettre au vote la question de savoir s'il y a une opposition à l'adoption sur table dans le cadre de ce thème ? Françoise ?

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Oui. Je veux border par tous les coins parce que le myélome est un sujet toujours extrêmement discuté. Tout le monde est-il d'accord pour adopter cet avis sur table ? Il n'y a pas d'objection à l'adoption sur table ?

(La commission n'exprime aucune objection.)

Mathilde Grande, pour la HAS.- C'est donc une unanimité.