



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 15 décembre 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. ABECMA – Audition

Élisabeth Gattulli, pour la HAS.- Pour ce dossier, il n'y a pas de déport. Je fais entrer le laboratoire. Il y a deux personnes dans la salle d'attente.

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

Michel Clanet, Vice-Président.- Bonjour, Mesdames et Messieurs du laboratoire CELGENE, je vous souhaite la bienvenue. Je vous demande de nous excuser pour ce retard. Nous allons d'abord donner la parole à notre chef de projet. Ensuite, vous aurez la possibilité de nous présenter vos propositions en un quart d'heure pendant la présentation de vos diapositives. Ensuite, nous aurons dix minutes de discussion.

Un chef de Projet, pour la HAS.- Bonsoir à tous. Le laboratoire sollicite une audition suite à l'avis de la commission examiné le 29 septembre à propos de la demande d'inscription d'ABECMA, dans le traitement des patients adultes atteints d'un myélome multiple en rechute et réfractaire, ayant reçu au moins 3 traitements antérieurs, incluant un agent immunomodulateur, un inhibiteur du protéasome et un anticorps anti-CD38, et dont la maladie a progressé pendant le dernier traitement. Le dossier repose principalement sur l'étude KarMMA-2, qui est une étude non comparative réalisée chez 140 patients. Le laboratoire a également déposé des données de comparaison indirecte versus BLENREP, NEXPOVIO, et des données de vie réelle. Toutefois, ces comparaisons présentaient des limites méthodologiques importantes ne permettant pas d'assurer leur validité. Aucune conclusion formelle ne peut donc en être tirée.

Au total, la commission a considéré que le SMR était important et qu'en l'état actuel des données, et dans l'attente notamment des résultats d'une étude de phase 3 randomisée, ABECMA n'apportait pas d'amélioration du service médical rendu dans la prise en charge, compte tenu notamment :

- des données d'efficacité issues d'une étude de phase 2 non comparative ;
- des incertitudes concernant la pertinence clinique du jugement principal retenu et de sa transférabilité sur la durée de survie globale ou l'amélioration de la qualité de vie ;
- des incertitudes sur la quantité d'effet propre de ce traitement, considérant les faiblesses méthodologiques des comparaisons indirectes, dans un contexte où une comparaison formalisée a priori avec une méthodologie robuste à une cohorte historique aurait été envisageable ;
- du profil de tolérance marqué par une toxicité significative à court et moyen terme ;
- des incertitudes sur l'efficacité clinique et la tolérance à plus long terme ;
- de l'existence d'alternatives, bien que considérées comme des développements concomitants ;

et malgré l'intérêt de disposer d'un médicament ayant été évalué après l'échec d'un traitement antérieur incluant un agent immunomodulateur, un inhibiteur du protéasome et un anticorps anti-CD38.

Je laisse à présent la parole au laboratoire.

Michel Clanet, Vice-Président.- Vous avez la parole.

Claire Rota.- Bonjour, Monsieur le Président. Bonjour Mesdames, Messieurs. Merci de nous donner l'opportunité aujourd'hui de vous rencontrer sur notre médicament, ABECMA. Je suis Claire Rota, Directeur accès au marché pour BRISTOL MYERS SQUIBB CELGENE.

Je suis accompagnée aujourd'hui du Professeur Mohamad Mohty, hématologue à l'hôpital Saint-Antoine à Paris, et du Docteur Agathe Lepage, Directeur médical hématologie pour BRISTOL MYERS SQUIBB CELGENE.

ABECMA, comme vous le savez, est un CAR-T indiqué dans le traitement des patients atteints de myélome multiple en rechute et réfractaires, qui ont reçu déjà trois traitements. ABECMA a eu son autorisation de mise sur le marché en août dernier.

L'ANSM a octroyé à ABECMA une ATU de cohorte quatre mois avant cette AMM, au mois d'avril. Cette ATU de cohorte a été suivie très récemment par une autorisation d'accès précoce qui a été octroyée par la HAS.

Avant cela, en 2020, ABECMA avait reçu le statut de médicament innovant par la HAS.

Aujourd'hui, l'objet de notre audition est de reconsidérer l'ASMR. Le Professeur Mohty va aborder deux points principaux. Le premier point est le besoin médical à ce stade de la pathologie, et en particulier l'absence d'alternative thérapeutique. Ce point nous a semblé particulièrement important, d'autant plus qu'il y a eu une évolution dans la mise à disposition des produits ces dernières semaines, et comme l'a souligné le Collège de la HAS dans l'autorisation d'accès précoce, BLENREP n'est plus disponible aujourd'hui en France.

Le deuxième point qui sera abordé en détail est la quantité d'effet qu'apporte ABECMA chez ces patients, à travers son étude KarMMa. Je voudrais, dans ce propos introductif, reparler de l'étude de phase 3 comparative qui est KarMMa-3, pour vous informer que cette étude ne pourra pas être évaluée par la commission avant mi-2023, donc dans un an et demi, parce que les résultats ne seront disponibles que début 2023.

Quelle est notre demande ? Sur les éléments qui vont être développés dans quelques minutes par le Professeur Mohty, à savoir :

- la quantité d'effet sur la réponse globale, la réponse complète, la survie sans progression ;
- le fait de l'existence de données de survie globale ;
- le fait que c'est la tolérance attendue d'un CAR-T, et que cette tolérance est gérable en particulier du fait qu'ABECMA est utilisé dans des centres experts qui ont vraiment l'habitude de ce profil de tolérance, tout cela dans un contexte de besoin médical non couvert ;

nous sollicitons aujourd'hui une ASMR III, donc modérée, dans l'indication d'ABECMA.

Comme cela a été le cas pour les autres CAR-T qui ont déjà été évalués par la commission en hématologie, qui avaient un contexte d'incertitude comparable du fait de leur développement clinique, nous nous engageons bien sûr à fournir à la commission des données de vraie vie à

partir du registre DESCAR-T à des fins de réévaluation. Nous voudrions simplement noter ici qu'évidemment, ces données ne pourront être générées que si ABECMA peut être inscrit sur la liste en sus et est donc disponible pour les hôpitaux.

Ce que nous souhaitons vous proposer maintenant, c'est d'écouter Monsieur Mohty et d'ouvrir à la discussion dès la fin de la présentation de Monsieur Mohty. Professeur Mohty, je vous laisse la parole.

Mohamad Mohty.- Merci beaucoup, Madame Rota. Bonjour à tous Monsieur le Président, chers collègues. C'est un grand plaisir et honneur d'être aujourd'hui parmi vous pour cette audition. Je suis Mohamad Mohty, chef du service d'hématologie clinique et de thérapie cellulaire à l'hôpital Saint-Antoine à l'AP-HP à Paris. Je suis également membre du conseil d'administration de l'Intergroupe francophone du myélome et investigateur principal de différents protocoles dans le myélome, mais aussi pratiquant les CAR-T depuis plusieurs années. Mes liens d'intérêt sont décrits sur cette diapositive.

Au cours des dernières années, nous avons assisté à des progrès très importants dans le domaine du myélome. Néanmoins, le myélome multiple en rechute ou réfractaire, notamment les malades dits triplement réfractaires, c'est-à-dire les malades qui ont échoué à un traitement :

- par inhibiteurs du protéasome, bortézomib, carfilzomib, ou encore ixazomib ;
- à la famille des IMiD, thalidomide, lénalidomide, pomalidomide ;
- ou encore aux anticorps anti-CD38, daratumumab ou isatuxumab ;

ont un pronostic très sombre.

Comme on le voit sur cette courbe, leur médiane de survie globale est d'environ 9 mois avec les traitements actuellement disponibles, qui sont surtout en fait des traitements de palliation. D'ailleurs, dans cette population, dans les différentes études publiées, le taux de réponse complète est toujours proche de 0.

Quand on regarde les recommandations de l'Association européenne d'hématologie (EHA) ou encore de l'ESMO, pour ce groupe de malades triplement réfractaire, il est recommandé l'utilisation d'un anticorps conjugué anti-BCMA, le bélantamab, ou encore BLENREP, comme cela vient d'être cité, ou encore le sélinexor, qui est un inhibiteur anti-XPO1.

Néanmoins, comme vous le savez et comme cela vient d'être suggéré, ces médicaments ne sont pas disponibles pour nous aujourd'hui en France. D'ailleurs, je dois vous avouer que leurs résultats sont plutôt très modestes, avec un profil de toxicité qui peut parfois être préoccupant. Par exemple, le bélantamab a une réponse globale de l'ordre de 31 %, et quasiment aucune réponse complète et une médiane de survie sans progression de moins de 3 mois, sans compter sa toxicité oculaire, notamment les kératopathies, parfois rédhibitoire.

Le sélinexor, quant à lui, a un taux de réponse globale de 26 %, à peine 2 % de réponse complète et une médiane de survie sans progression d'à peine 3,7 mois, et puis la toxicité digestive du sélinexor peut être préoccupante.

Aujourd'hui, pour ces malades, nous avons donc un besoin médical non couvert très important, et à mon avis cette population a besoin d'alternatives thérapeutiques.

C'est là que les lymphocytes CAR chimériques autologues vont jouer un rôle majeur, à mon avis. L'étude KarMMa qui est l'objet de ce dossier est une étude de phase 2 non comparative, cela a été souligné en introduction, qui a inclus des malades en rechute et triplement réfractaires aux inhibiteurs du protéasome, aux IMiD, mais aussi aux anticorps anti-CD38. Les malades ont reçu leurs lymphocytes CAR après une lymphodéplétion par fludarabine et cyclophosphamide. 140 malades ont été inclus et 128 patients ont été traités effectivement. Le critère principal de l'étude était le taux de réponse globale, critère classiquement utilisé dans ce type d'étude. En critère secondaire, nous avons le taux de réponse complète mais aussi la survie globale et la survie sans progression.

Nous avons donc aujourd'hui pour cette étude un suivi médian de 20 mois, et nous constatons que la réponse globale dans la population en intention de traiter est de 81 %, et de plus de 73 % dans la population traitée. On constate aussi, et je pense que c'est un fait important, 29 % de réponse complète. Bien évidemment, ces taux de réponse sont très au-dessus des réponses que j'ai évoquées il y a quelques secondes concernant le belantamab ou encore le sélinexor. Ces réponses se traduisent d'ailleurs, dans l'étude KarMMa, par une médiane de survie sans progression de 8,6 mois, là aussi plus de deux fois la PFS que j'ai décrite avec le belantamab et le sélinexor.

Tout cela se traduit, lors de l'analyse de suivi à 20 mois, par une médiane de survie globale de presque 2 ans dans la population en intention de traiter. Ces résultats sont d'autant plus intéressants qu'ils sont obtenus avec un profil de sécurité et de toxicité tout à fait favorable, de mon point de vue. Comme vous le savez, les CAR-T cells sont utilisés dans des centres experts accrédités. Nous avons déjà l'habitude des CAR-T cells dans le lymphome non hodgkinien, mais aussi dans la leucémie aiguë lymphoblastique. Ici, il s'agit d'un construit CAR qui est bien sûr différent des construits dont on a l'habitude dans le lymphome ou la LAL. La cible est différente, puisque c'est le BCMA alors que c'est le CD19 dans les autres CAR, et bien évidemment, on a une maladie différente dont la biologie est totalement différente, avec des stades de traitement très avancés.

Les deux risques de toxicité principaux avec les CAR que l'on connaît très bien sont le syndrome de relargage cytokinique, le fameux CRS, et la neurotoxicité. Dans le cadre du produit ABECMA, ces effets indésirables et cette toxicité sont très limités et nettement en dessous de ce qu'on a observé avec les CAR-T dans le lymphome et la LAL, puisque la fréquence des grades sévères est inférieure à 5 %, ce qui est plutôt rassurant. En conclusion, j'aimerais insister sur le fait que ce produit CAR, ABECMA, s'adresse à des malades réfractaires très avancés en échec des traitements approuvés ou disponibles pour nous en France.

Hors traitements palliatifs, nous n'avons aucune alternative thérapeutique disponible ou accessible en France pour ces malades, donc ce produit, ABECMA, répond à un besoin médical important et non couvert, ce d'autant plus qu'il apporte un bénéfice robuste et inégalé jusque-là.

Je vous ai indiqué le taux de réponse de plus de 70 %, une survie sans progression qui s'approche de 9 mois, une survie globale de presque 2 ans, et ces chiffres n'ont jamais été constatés avec aucun autre médicament dans une population similaire.

C'est un traitement innovant. Bien sûr, je ne reviens pas sur le progrès immense que représentent les CAR-T cells en hématologie, et en oncologie dans le sens le plus large, et dont la gestion des risques devient maintenant de plus en plus connue, bien codifiée dans nos centres, et que l'on peut anticiper et gérer. Pour moi, nous avons donc vraiment un besoin impératif de ce produit ABECMA pour la prise en charge de ces malades, car ils ont un pronostic très sombre, d'où ma présence aujourd'hui devant vous pour plaider cette cause.

Je vous remercie de votre attention. Je suis bien sûr à votre disposition pour vos questions et commentaires. Je laisse la parole à Madame Rota.

Claire Rota.- Merci, Professeur Mohty. Nous pouvons ouvrir la discussion dès maintenant. Nous sommes à votre disposition pour répondre aux questions que vous pouvez avoir.

Michel Clanet, Vice-Président.- D'abord, je tiens à vous remercier de cette présentation très claire. Vous avez bien compris que nous considérons effectivement que les CAR-T, dans cette indication, sont une approche thérapeutique importante. Ce qui nous a gênés un peu, vous le comprenez bien, c'est l'absence de comparaison, ou l'insuffisance méthodologique de la comparaison indirecte, qui ne nous permet pas d'évaluer quel est l'apport de ces médicaments dans la prise en charge de ces patients.

J'ai une première question, le temps que mes collègues préparent leurs questions. Est-ce que justement, le fait que dans cette étude, là on aille vers l'utilisation de CAR-T avec toute la logistique que cela représente, ne fait pas déjà sélectionner un certain nombre de patients qui seraient potentiellement plus répondeurs à cette thérapeutique ?

Mohamad Mohty.- C'est une question très pertinente, effectivement. C'est effectivement une option, puisque comme vous le suggérez, on a besoin de trois, quatre, cinq semaines en fonction des situations pour avoir accès à ce produit et effectivement, il arrive, et il est décrit dans la littérature, que des malades ne puissent pas attendre suffisamment longtemps, malheureusement pour avoir le produit.

Je dirais donc que l'hypothèse existe, vous avez raison. Néanmoins, dans le myélome, contrairement à la leucémie aiguë lymphoblastique par exemple, où l'on a des rechutes explosives et où malheureusement l'affaire peut être pliée en quelques jours, dans le myélome on est plutôt dans une pathologie chronique. Vous voyez que l'on parle d'une médiane de 6 lignes de traitement, par exemple, et parfois des malades ont reçu beaucoup plus, donc ce sont des malades que l'on peut tenir quelques semaines. Néanmoins, je ne peux pas dire que l'hypothèse n'existe pas.

Michel Clanet, Vice-Président.- Très bien, merci. Sylvie Castaigne ?

Sylvie Castaigne, membre de la CT.- J'ai une question. Je ne faisais pas partie de la commission quand vous avez présenté vos résultats. Quelle est la raison pour laquelle vous n'avez pas conduit une étude randomisée au départ ?

Agathe Lepage.- Bonjour. À l'époque, nous n'avions pas d'autre choix que de conduire une étude non randomisée, puisque nous n'avions pas de standard de traitement établi sur lequel nous pouvions comparer sur cette population de patients qui, je vous le rappelle, est très avancée dans les lignes. Nous n'avions donc pas d'autres choix que de faire cette étude sans bras comparateur.

Michel Clanet, Vice-Président.- Merci. Y a-t-il d'autres questions ?

Un chef de Projet, pour la HAS.- Juste pour apporter une précision, il y a une étude de phase 3 en cours, pas tout à fait dans les mêmes lignes de traitement mais qui se recouvrent en partie, versus comparaison active.

Sylvie Castaigne, membre de la CT.- Par vous-mêmes ? Par votre laboratoire ?

Claire Rota.- Excusez-nous, nous avons eu un problème de son. Nous sommes deux dans la même salle et nous n'avons pas entendu le commentaire après la réponse d'Agathe Lepage.

Michel Clanet, Vice-Président.- Le chef de projet faisait référence à l'étude dont vous avez parlé au début de votre présentation, en disant que la phase 3 était en cours et serait disponible en début 2023.

Un chef de Projet, pour la HAS.- Voilà. C'était pour rappeler qu'il y a une phase 3 en cours versus traitement standard.

Agathe Lepage.- Tout à fait.

Michel Clanet, Vice-Président.- Y a-t-il d'autres questions ou commentaires ?

Mohamad Mohty.- Si je peux me permettre je voudrais faire un commentaire purement de médecin pratiquant, d'abord par rapport à la question de Madame Castaigne sur une étude randomisée. Je dois vous avouer, en soignant ces malades au quotidien, que si demain un laboratoire vient me proposer une étude randomisée de phase 3 dans cette situation de malades qui ont échoué à toutes les options disponibles, puisque c'est bien ce dont nous parlons, et je sais qu'ils peuvent avoir les CAR-T au regard de ce que nous savons des résultats des CAR-T, j'aurais du mal à inclure des malades là-dedans. C'est un premier point qui est quand même un problème sérieux de faisabilité, de mon point de vue.

Le laboratoire répondra concernant l'étude KarMMA-3 à laquelle vous faites référence, mais ce que je sais de l'étude KarMMA-3, puisque je suis un peu l'actualité, c'est qu'elle s'adresse à des malades plus précoces dans l'indication donc forcément, ils ne sont pas encore en échec total des options. Par conséquent, la randomisation peut être envisagée. C'est mon point de vue.

Michel Clanet, Vice-Président.- Etienne Lengliné ?

Étienne Lengliné, Vice-Président.- J'avais deux questions. La première porte encore sur l'étude KarMMA-3. Il est clair que les patients inclus dans KarMMA sont des patients avancés. Néanmoins, l'AMM concerne les patients qui sont réfractaires à un anti-CD38, un IP et un IMiD. Confirmez-vous que dans cette indication AMM, les patients peuvent être inclus dans

KarMMA-3 ? C'est quand même dans les critères d'inclusion. Même si en effet les patients inclus dans KarMMA-3 doivent n'avoir reçu que deux à quatre lignes précédentes, dans l'indication AMM que nous évaluons aujourd'hui ils sont quand même incluables.

Ma deuxième question portait sur la place de l'allogreffe. Est-ce qu'on ne parle plus du tout d'allogreffe dans le myélome ou est-ce qu'il y a encore une place pour certains patients ? Je sais notamment qu'ils étaient exclus de cette étude et je n'avais pas bien saisi pourquoi.

Mohamad Mohty.- Je peux vous répondre pour la partie concernant l'allogreffe, en attendant la réponse du laboratoire. Effectivement, la question de la place de l'allogreffe est importante, et nous en avons fait des dizaines au cours des dernières années. Malheureusement, je vous avoue que par exemple depuis trois ans je n'en ai fait aucune pour un myélome, en dehors de la leucémie à plasmocytes parce qu'aujourd'hui, avec toutes les options, pour moi l'allogreffe n'a plus sa place dans le myélome. Je vous dis cela d'autant plus que cela me brise le cœur. C'est un allogreffeur qui le dit et qui en a fait et qui en fait beaucoup dans d'autres pathologies.

C'est parce qu'aujourd'hui, premièrement, malgré tous les progrès dans le myélome nous n'avons pas réussi à réduire la toxicité, la TRM de l'allogreffe, et deuxièmement, malheureusement je n'ai pas vu un malade allogreffé en rechute réfractaire qui n'ait pas progressé très rapidement. Pour moi, l'allogreffe, aujourd'hui on en entend parler de temps en temps, mais je dirais que c'est sous des cieux où il n'y a pas d'autre option thérapeutique disponible, où les gens le font par défaut.

Maintenant, je peux vous apporter une réponse générique à la question de savoir pourquoi on n'inclut pas les allogreffés dans les protocoles CAR de manière générale, et cela a été le cas dans le lymphome, dans la LAL, dans des protocoles auxquels nous avons participé. C'est simplement une sorte de précaution parce qu'après allogreffe, on ne sait pas quels sont les lymphocytes. S'ils ont pris, c'est un mimérisme total, et ce sont les lymphocytes du donneur que vous avez après allogreffe. Or on est dans le cadre d'un produit « autologue ». Je crois qu'il y a cette histoire de précaution, mais je ne suis pas dans le secret du design de l'étude KarMMA-3 et de la façon dont elle a été conçue. Je n'y ai pas participé, je n'y ai pas trempé, mais peut-être que le laboratoire pourra vous dire pourquoi on a exclu les allogreffés.

Étienne Lengliné, Vice-Président.- Dans la LAL, cela ne pose pas de problème.

Mohamad Mohty.- Je suis totalement d'accord avec vous. Aujourd'hui, on sait que cela ne pose pas de problème de prélever des lymphocytes après allogreffe en rechute, mais à l'origine je peux vous assurer que le débat était extrêmement agité, et on a même évoqué le fait de reconvoquer le donneur, de prélever les lymphocytes sur le donneur et pas chez le malade. Il y a eu pas mal de débats là-dessus. Je suis d'accord avec vous, conceptuellement il n'y a pas d'argument scientifique, mais dans les protocoles on voit parfois des choses qui ne sont pas toujours scientifiquement justifiées.

Michel Clanet, Vice-Président.- Je crois qu'il y avait une question de Jean-Christophe Lega.

Jean-Christophe Lega, membre de la CT.- Oui. Pour rebondir sur des questions méthodologiques, je trouve quand même dommage d'avoir des produits aussi intéressants et d'avoir des plans expérimentaux monobras, sans élément comparatif. On aurait pu imaginer

des cohortes externes, on aurait pu utiliser des choses compliquées comme tout, mais qui permettraient quand même un ancrage un peu plus important par rapport aux autres thérapeutiques.

Par ailleurs, quand va-t-on sortir de ces études où l'on ne connaît pas bien la quantité d'effet ? Est-ce que c'est un peu, beaucoup ? Je trouve que c'est vraiment dommage, alors que ce sont des produits intéressants.

Michel Clanet, Vice-Président.- Le chef de projet a-t-il un commentaire ?

Un chef de Projet, pour la HAS.- Non, Étienne l'a évoqué. C'est bon.

Michel Clanet, Vice-Président.- Très bien. Nous allons vous remercier et vous demander de vous déconnecter.

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

Michel Clanet, Vice-Président.- Qui veut commenter ? Étienne, peut-être ?

Étienne Lengliné, Vice-Président.- Oui. Je vais redire les mêmes choses que celles que j'avais dites. C'est-à-dire qu'on est vraiment dans l'incertitude. Ils mettent en avant le besoin médical et la gravité de la maladie, qui sont plutôt des déterminants du SMR. On a quand même mis un SMR suffisant malgré un certain nombre de limites, notamment le fait qu'il s'agissait d'une démarche non comparative, avec des analyses per protocol, un critère de jugement qui est un taux de réponse, et un probable biais de sélection parce qu'il y a une durée d'attente du traitement après la randomisation avec une sélection de patients qui ne sont probablement pas le reflet exact de la population.

Après, pour moi c'est plutôt un dossier d'accès précoce. On a besoin d'avoir une démarche comparative pour pouvoir évaluer quelle amélioration du service médical rendu est apportée par ce médicament. Il y a quand même, après progression, 40 patients qui vont recevoir des traitements subséquents, des alkylants, des inhibiteurs du protéasome, du pomalidomide. Il est impossible, avec les données que nous avons aujourd'hui, d'avoir une idée de la quantité d'effet apportée par ce médicament. Je pense que c'est un médicament intéressant, mais je pense que les données sont très précoces.

Michel Clanet, Vice-Président.- Sylvie Castaigne ?

Sylvie Castaigne, membre de la CT.- Je suis gênée pour donner un avis parce que je n'avais pas vu le dossier avant, mais leur histoire, c'est qu'ils ont un SMR insuffisant ?

Michel Clanet, Vice-Président.- Non, ils ont un SMR important et une ASMR V. La question, c'est qu'avec une ASMR V ils ne sont pas sur la liste en sus, et cela pose le problème de l'accès. Comme le dit Étienne, nous sommes typiquement dans une situation d'accès précoce. Le problème, c'est que nous arrivons dans une situation où il y a déjà une AMM. Par conséquent, nous ne sommes plus dans le contexte de l'accès précoce. Si nous étions dans un accès précoce avec des résultats l'année prochaine, les choses seraient certainement beaucoup plus simples pour nous.

Sylvie Chevret a peut-être un petit mot.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Il n'y avait pas d'élément d'intérêt par rapport au potentiel biais de confusion qui existe dans la comparaison des groupes historiques qui était faite. Je pense surtout que par rapport à la première fois, je ne vois pas ce qu'ils ont apporté de nouveau aujourd'hui pour nous convaincre de changer. C'est surtout cela qui me surprend, en fait, mais ce n'est peut-être pas le lieu d'en parler.

Serge Kouzan, membre de la CT.- Puis-je faire un commentaire ?

Michel Clanet, Vice-Président.- Vas-y, Serge.

Serge Kouzan, membre de la CT.- J'ai deux commentaires. Bien sûr, nous sommes dans une problématique où nous avons très peu de données. Nous commençons à être habitués à ce genre de dossier, il y a eu le cancer de l'œsophage, etc., mais il y avait une ébauche de comparaison dans le dossier, puisqu'ils ont fait une étude de dose où il y avait moins de 5 fois 10 puissance je ne sais plus combien, donc il y avait une dose faible versus la dose utilisée. Je pense que dans les deux cas, il y avait le même délai d'attente, donc finalement on peut supposer qu'il y avait la même sélection de patients qui ont le temps d'attendre. Par contre, je ne me rappelle plus si c'était la PFS ou la survie globale, mais il y avait une différenciation très, très claire entre les deux courbes de Kaplan-Meier. C'est le premier commentaire que je voulais faire.

Le deuxième commentaire, c'est que par rapport au dossier de cancer de l'œsophage, je me rappelle que nous en discutons et que Hugues y faisait allusion également, ici nous avons un tout petit peu plus de data, puisque nous avons cette comparabilité, sans mentionner le fait que cela vaut ce que cela vaut, mais le taux de réponse et le taux de survie, par rapport à des chiffres historiques, sont dignes d'intérêt. Par conséquent, personnellement je pense que cela vaut plus que V, mais c'est un avis personnel.

Michel Clanet, Vice-Président.- Je pense que Hugues voulait faire un commentaire.

Hugues Blondon, membre de la CT.- Pour l'anecdote, Serge, je pense que tu pensais plus au cancer du côlon, mais ce n'était pas le propos. Le propos c'est surtout que je pense que les patients qui ont des myélomes sont des patients relativement âgés, qui sont souvent comorbides, et notamment qui ont des pathologies rénales associées. Il me semble qu'il y a toujours un risque, dans ces études monobras, de sélection des patients les plus « fit » pour un geste comme une infusion de CAR-T cells, ce qui crée donc un biais de sélection d'une population à meilleur pronostic, me semble-t-il, en faveur du traitement. Je ne sais pas si je dis une bêtise, Sylvie.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Non, c'est tout à fait ce qu'a dit Étienne il y a quelques instants. C'est la même chose. Dans ces études non comparatives, c'est le problème principal. C'est le biais de sélection des malades que l'on a inclus, et il n'y a aucun moyen de s'assurer que cette population n'est pas particulièrement la moins sévère parmi les patients sévères.

Serge Kouzan, membre de la CT.- Il y a quand même une ébauche de comparabilité, puisqu'il y avait leur étude à dose habituelle versus dose faible, où il y avait une grosse différenciation dans l'endpoint.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- C'est la même chose. On ne sait pas comment ils ont choisi la dose. Tu vois, cela n'a pas été tiré au sort. Qui te dit qu'ils n'ont pas choisi de donner une forte dose à certains patients plutôt qu'à d'autres ? Tout réside toujours dans ce biais de sélection que l'on ne maîtrise pas.

Ce qui m'a inquiétée aussi, mais ce sont les limites dont nous avons parlé la dernière fois, c'est le fait que DESCAR-T ne va pas nous permettre d'avoir une opinion différente, puisque ne sont inclus que les patients qui auront eu les CAR-T cells.

Michel Clanet, Vice-Président.- Le chef de projet veut intervenir.

Un chef de Projet, pour la HAS.- C'était pour rebondir sur le commentaire qui a été fait des comparaisons versus cohorte historique, etc., pour bien vous rappeler que nous avons des limites méthodologiques importantes sur ces comparaisons, notamment pour les données de vie réelle. La manière dont ont été présentées les diapositives est simple à comprendre, mais peut-être un peu trop simpliste au niveau méthodologique. Elle consiste à dire « 70 %, c'est supérieur à 30 % ou 40 %, donc CQFD, cela veut dire que cela fait mieux ». C'est un peu plus compliqué que cela, et quand on regarde dans la méthodologie, on voit que toutes les conditions nécessaires à ce type de comparaison ne sont pas remplies, donc prudence dans l'interprétation. C'est un peu comme si j'utilisais Pythagore dans un triangle qui n'est pas rectangle. Je peux le faire, mais si ce n'est pas juste, ce n'est pas juste.

Michel Clanet, Vice-Président.- Merci Jean-Christophe ?

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- Je voulais juste apporter une remarque générale. Vous vous souvenez que la première fois que le groupe de Robert-Debré avait présenté cette grande fille qui était guérie après des CAR-T cells, en fait on a eu une approche qui n'a jamais été comparative. C'est finalement un traitement magique, parce que vraiment c'était impressionnant, et dans lequel finalement on a triché avec les règles de la bonne évaluation médicamenteuse. Là, on est rattrapé par le fait que l'on continue d'évaluer ce genre de traitement un peu comme des accès précoces, on l'a dit, et non pas comme un traitement évalué avec un essai randomisé en essayant d'avoir des bras comparatifs pour essayer d'évaluer une quantité d'effet. Là, je crains que cela ne fasse que continuer, la preuve.

Étienne Lengliné, Vice-Président.- Il y a des phases 3 qui arrivent, Jean-Christophe. Notamment dans le lymphome à grandes cellules, il y a deux phases 3 qui sont présentées, dont une est dans le New England cette semaine. Il y a des phases 3. Sur l'étude KarMMa-3, nous allons avoir des données. Nous en aurons dans le lymphome, dans le myélome, et dans la LAL nous en aurons dans des phases plus précoces. Il y aura des données comparatives. Nous n'allons pas être éternellement face à cette énorme difficulté d'évaluer dans des contextes d'incertitude très importante.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Est-il vrai que les populations sont un peu différentes, Étienne ?

Étienne Lengliné, Vice-Président.- Oui, parce que dans le fond, les patients de KarMMA ont reçu une médiane de 6 lignes de traitement. 35 % ont eu deux autogreffes. C'est vraiment de la « dernière ligne ». Même si l'AMM est d'être réfractaire à un anti-CD38, un inhibiteur du protéasome et un agent immunomodulateur, en fait les patients inclus dans cette étude sont des patients très, très avancés. Les patients de KarMMA ne pourront pas avoir eu plus de 4 lignes, mais c'est la même indication. Il faut aussi qu'ils soient réfractaires aux trois classes.

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- Merci pour ta réponse, Étienne. Cela veut dire qu'actuellement, nous sommes dans une situation d'un accès précoce ou l'équivalent. Par conséquent, comment valoriser cela, alors qu'une AMM a été donnée, dans l'attente de résultats sérieux ?

Étienne Lengliné, Vice-Président.- Merci de poser la question.

Michel Clanet, Vice-Président.- Tu as résumé la question. Sylvie Castaigne.

Sylvie Castaigne, membre de la CT.- C'est vrai que la seule chose, c'est quand Mohamad Mohty a répondu que les patients qui étaient traités étaient des patients qui avaient épuisé toutes les ressources thérapeutiques, et je lui ai posé la question méchamment sur le fait de les randomiser, mais les randomiser était très difficile, et je ne sais pas si beaucoup de patients accepteraient une randomisation comme celle-là. C'était à la limite de l'éthique.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Je ne suis pas d'accord avec toi, parce que si tu as une chance sur deux d'avoir un nouveau traitement, c'est mieux que rien. Comment fait-on, d'habitude ?

Sylvie Castaigne, membre de la CT.- C'est à dire que là, ils vont faire la phase 3 mais sur des patients qui sont un peu plus tôt. Là, c'étaient des patients qui avaient vraiment épuisé toutes les ressources médicamenteuses de toutes les classes thérapeutiques. Ils ne vont pas répondre à un autre traitement. On sait par ce qui a été publié sur les CAR-T cells, que c'est un traitement prometteur.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Prometteur, mais pas chez tout le monde.

Sylvie Castaigne, membre de la CT.- Je n'excuse pas. Maintenant, si nous n'améliorons pas l'ASMR effectivement ce ne sera pas remboursé, mais si nous donnions l'ASMR IV, est-ce que ce serait remboursé ?

Michel Clanet, Vice-Président.- Actuellement, oui parce que le décret a paru ces jours-ci.

Sylvie Castaigne, membre de la CT.- D'accord. Après, quelle est la vérité ? Est-ce que vraiment les patients ne seront pas traités, du coup ? C'est ce que je n'arrive pas à savoir. Effectivement, ce sera pris sur les ressources de l'hôpital.

Un chef de Projet, pour la HAS.- Pour l'instant, il y a l'accès précoce.

Sylvie Castaigne, membre de la CT.- Il y a toujours l'accès précoce ?

Sophie Kelley, pour la HAS.- La DSS veut répondre.

Ilhem Chekroun, pour la DSS.- Je me permets de rebondir sur la remarque. L'ASMR V ne fait pas que le traitement n'est pas remboursé. Il est tout de même pris en charge. Ce n'est pas que ce n'est pas remboursé.

Michel Clanet, Vice-Président.- Oui, mais c'est la liste en sus. Après, l'hôpital prend ou ne prend pas. C'est ce que disait Sylvie Castaigne. C'est bien le cas.

Patrick Niaudet, membre de la CT.- L'explication n'est pas claire, là. Est-ce pris en charge ou n'est-ce pas pris en charge ?

Michel Clanet, Vice-Président.- Non, ce n'est pas pris en charge. Ce n'est pas remboursé. Ce n'est pas sur la liste en sus, donc ce n'est pas pris en charge, mais tu sais que dans ces situations-là il y a des hôpitaux qui acceptent de payer la dépense et d'autres qui ne le font pas, donc il y a une iniquité d'accès au traitement.

Patrick Niaudet, membre de la CT.- C'est important de le dire.

Étienne Lengliné, Vice-Président.- Ce n'est pas censé être un élément de discussion, quand même. Nous faisons l'évaluation scientifique des données que nous avons.

Patrick Niaudet, membre de la CT.- Oui. Nous avons donné des accès précoces à des produits qui avaient une AMM, récemment.

Un chef de Projet, pour la HAS.- Notamment à ce niveau-là.

Michel Clanet, Vice-Président.- Nous ne sommes pas dans une procédure d'accès précoce.

Patrick Niaudet, membre de la CT.- Pourquoi ne font-ils pas une demande d'accès précoce ?

Un chef de Projet, pour la HAS.- Il y a eu une demande d'accès précoce. Nous l'avons accordée pour 12 mois.

Sophie Kelley, pour la HAS.- Nous l'avons accordée en dernier recours uniquement.

Patrick Niaudet, membre de la CT.- D'accord.

Michel Clanet, Vice-Président.- Je donne la parole à Jean-Christophe Lega, puis Hugues, puis nous nous arrêtons et nous votons.

Jean-Christophe Lega, membre de la CT.- J'insiste sur le fait que pour cette classe, dans des évaluations un peu exceptionnelles, il y a le tocilizumab aussi qui a eu une AMM avec une évaluation qui est très faible sur le versant pharmacodynamique. C'est une analyse rétrospective, et on ne sait pas comment l'utiliser ou en tout cas l'optimiser. Je m'arrête là.

Michel Clanet, Vice-Président.- Hugues ?

Hugues Blondon, membre de la CT.- J'aurai juste un mot pour Sylvie. Dans les tumeurs solides chez les patients réfractaires, on fait volontiers des essais thérapeutiques versus best supportive care, et je ne trouve pas cela non éthique. Voilà.

Michel Clanet, Vice-Président.- Merci. Je pense qu'il faut que nous votions.

Catherine Simonin, membre de la CT.- J'avais demandé la parole.

Michel Clanet, Vice-Président.- Je suis désolé, je n'avais pas vu.

Catherine Simonin, membre de la CT.- J'ai deux commentaires. Le premier est l'iniquité d'accès s'il y a une ASMR V. Il y a des hôpitaux qui ne le financeront pas, donc c'est une inégalité devant le système de santé.

Le deuxième problème est le problème éthique. Effectivement, s'ils sont en dernière ligne et que l'on a l'intention d'essayer un traitement qui soit efficace, il est difficile de laisser des patients sans protocole. Soit ce sont des soins de support, mais à ce moment-là on le dit et les patients acceptent d'aller vers les soins de support comparés à ces CAR-T cells, soit, si on laisse les patients sans rien, sans protocole, et qu'on les randomise entre les CAR-T cells ou rien du tout, c'est complètement inéthique donc on ne peut pas accepter ce genre d'essai, surtout dans ces lignes-là. Effectivement, s'ils reviennent sur les lignes et qu'il y a un traitement comparateur c'est différent, mais je n'accepte pas que l'on puisse dire que pour ces patients-là on peut tirer au sort et que l'on a soit l'injection, soit du sérum physiologique.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- On n'a pas dit cela.

Catherine Simonin, membre de la CT.- Si, parce que soit il y a les CAR-T cells, soit il n'y a rien du tout. Il n'y a pas de traitement standard en dernière ligne.

Hugues Blondon, membre de la CT.- « Best supportive care », c'est un traitement.

Michel Clanet, Vice-Président.- Madame Chekroun, vous vouliez rebondir ?

Ilhem Chekroun, pour la DSS.- Je suis désolée, je me permets de rebondir sur les remarques qui viennent d'être faites, sur le fait d'attribuer une ASMR sur une question d'iniquité d'accès alors que l'ASMR doit être octroyée au regard des études cliniques qui doivent être fournies par l'industriel. La responsabilité vient de l'industriel, qui ne vous fournit pas des études qui ne vous permettent pas d'attribuer des ASMR leur permettant de rentrer dans la liste en sus. Dans le cas où l'on a pas de prise en charge sur la liste en sus, le médicament peut être pris en charge dans le GHS selon le prix que revendique l'industriel. Est-ce qu'on ne réfléchit pas un peu dans l'autre sens ?

Étienne Lengliné, Vice-Président.- C'est la remarque que j'ai faite.

Catherine Simonin, membre de la CT.- Oui, mais si cela ne rentre pas dans le GHS et si c'est un poids pour l'hôpital, il faut se dire que dans les hôpitaux périphériques les patients n'auront absolument pas l'accès à ce traitement. Maintenant peut-être qu'il vaut mieux d'ailleurs qu'ils n'y aient pas accès au regard des études.

Étienne Lengliné, Vice-Président.- Ce n'est pas fait dans les hôpitaux périphériques. Il faut un agrément pour avoir le droit de faire des CAR-T cells.

Catherine Simonin, membre de la CT.- Je sais bien. C'est vrai que ce sont des CAR-T cells, mais je raisonnais au niveau général.

Michel Clanet, Vice-Président.- Écoutez, je crois que nous allons nous arrêter de discuter. Je vais vous proposer de voter entre maintien et non-maintien. Je vous rappelle que nous avons proposé un SMR important et une ASMR V. Je pense qu'il n'y avait pas d'ISP. C'est bien cela ?

Un chef de Projet, pour la HAS.- Oui, c'est cela.

Michel Clanet, Vice-Président.- Je vous propose de voter entre maintien et non-maintien.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Élisabeth Gattulli, pour la HAS.- Nous avons 14 voix pour le maintien et 3 voix contre le maintien. C'est donc le maintien des conclusions précédentes.

Michel Clanet, Vice-Président.- Je crois qu'il y a des observations à venir.

Un chef de Projet, pour la HAS.- Je vais vous présenter quelques observations du laboratoire. Le libellé de l'AMM est celui qui est indiqué en haut de la diapositive. L'AMM parle d'au moins 3 traitements antérieurs. Or, dans l'étude de phase 2 non comparative, les critères d'inclusion étaient plutôt basés sur des lignes de traitement, avec au moins 3 lignes de traitement. En ce qui concerne les données qui vous ont été rappelées tout à l'heure, vous voyez que la médiane du nombre de lignes de traitement était de 6 lignes, donc des patients plutôt en dernier recours, comme cela a été dit.

Nous n'avons donc pas de données qui nous permettent de positionner ABECMA dans cette situation. Ce que nous avons proposé dans la place dans la stratégie thérapeutique, c'était de dire que nous n'avons pas d'élément nous permettant de positionner ABECMA versus BLENREP dans la stratégie thérapeutique. Or, BLENREP a une indication AMM après quatre traitements, donc une ligne après.

Ce qui est en jaune, c'est ce que le laboratoire souhaite modifier, c'est-à-dire de dire que l'absence de position vis-à-vis de BLENREP ne vaut qu'au-delà de quatre lignes de traitement, ce qui est problématique pour nous puisque cela voudrait dire que si nous prenons position en cinquième ligne et plus, il faudrait prendre également position pour la quatrième ligne tout court. Là, comme cela a été précisé par Marguerite Vignon, les traitements ne sont pas si bien définis. Nous n'avons pas de comparateur cliniquement pertinent avec un libellé d'AMM clairement sur cette ligne. Pourtant, les patients sont traités. Cela va être assez délicat.

Il y a donc deux options. Laissons-nous la stratégie thérapeutique telle que nous l'avons faite, ou décidons-nous de le positionner comme dans l'accès précoce, c'est-à-dire chez des patients de dernier recours, compte tenu de l'inclusion majoritaire de patients très lourdement traités ? Je ne sais pas si Étienne veut ajouter quelque chose là-dessus.

Étienne Lengliné, Vice-Président.- Oui. C'était la question que j'avais posée à Marguerite Vignon quand elle était venue faire l'expertise. Sur la question de différencier la notion de ligne versus le nombre de traitements antérieurs, l'évolution du myélome fait que les traitements sont de plus en plus donnés en combinaison et de plus en plus tôt dans l'histoire

de la maladie, donc les lignes perdent de leur pertinence. D'ailleurs, maintenant les AMM ne sont plus tellement données avec un libellé de lignes, mais plutôt un libellé de résistance à certaines classes thérapeutiques.

Concernant la place, je trouvais que le libellé de l'avis actuel correspondait globalement aux données que nous avons. C'est-à-dire que nous n'avons pas de données pour positionner le traitement par rapport à BLENREP, compte tenu du fait que les populations incluses dans les deux études sont grosso modo les mêmes, avec des médianes de lignes antérieures qui sont beaucoup plus importantes que le minimum de leur AMM respective.

Michel Clanet, Vice-Président.- C'est bien ce que nous avons dit hier en Bureau, je crois.

Étienne Lengliné, Vice-Président.- Nous n'avons pas de données pour pouvoir positionner l'un par rapport à l'autre.

Un chef de Projet, pour la HAS.- D'accord, donc vous laissez l'avis tel qu'il est. Très bien.

Ensuite, c'était une erreur de ma part qui a été soulignée par le laboratoire, j'avais mis dans l'ASMR l'existence d'alternatives thérapeutiques à partir de la quatrième, et comme je viens de le dire c'est à partir de la cinquième. Pour prendre en compte le commentaire qui vient d'être fait, nous proposons de retransformer cela en parlant cette fois de traitements dans le libellé de l'ASMR. Est-ce que cela vous va ?

Michel Clanet, Vice-Président.- D'accord.

Un chef de Projet, pour la HAS.- Les deux derniers points, c'est un peu avec ce qui vient d'être dit. Du coup, le laboratoire voudrait que nous écrivions qu'en quatrième ligne, comme il n'y a pas de médicament avec une AMM claire spécifique, les comparateurs cliniquement pertinents seraient les soins de support. Il est médicalement un peu étrange de dire qu'en quatrième ligne on s'arrête et on fait des soins de support, et qu'une fois que cela progresse on reprend des traitements actifs. Nous proposons donc de laisser les libellés tels qu'ils sont dans l'avis actuel.

Michel Clanet, Vice-Président.- D'accord.

Un chef de Projet, pour la HAS.- C'était tout.

Michel Clanet, Vice-Président.- Très bien. Y a-t-il des commentaires ?

Sylvie Chevret, membre de la CT.- On ne comprend pas ce que pourrait être la cinquième ligne si la quatrième sont des soins de support.

Michel Clanet, Vice-Président.- Oui.

Un chef de Projet, pour la HAS.- Oui. Je vous ai recopié les propositions du laboratoire.

Michel Clanet, Vice-Président.- Très bien. Merci.