



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 31 août 2022

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. TECVAYLI - Examen — Pré-AMM — Première demande

Pierre Cochat, Président.- Nous allons faire entrer Madame Vignon.

Elisabeth Gadea Bouvet, pour la HAS.- Il n'y a pas de déport sur ce dossier.

(Marguerite Vignon rejoint la séance.)

Pierre Cochat, Président.- Merci beaucoup de vous joindre à nous. Nous sommes désolés de ce petit retard. Nous allons voir TECVAYLI.

Elisabeth Gadea Bouvet, pour la HAS.- Il n'a pas été identifié de lien susceptible de placer cet expert en situation de conflit d'intérêts.

Pierre Cochat, Président.- Merci. Nous allons voir le dossier TECVAYLI qui va d'abord vous être présenté par notre chef de projet, puis nous aurons deux experts, Madame Vignon et Sylvie Castaigne. Il y aura également une contribution écrite de patients, l'association AF3M.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Tout à fait. Bonjour à tous. Vous examinez ce jour la demande d'accès précoce post-AMM de la spécialité TECVAYLI, teclistamab, qui est une solution injectable pour administration sous-cutanée hebdomadaire dans l'indication suivante : en monothérapie pour le traitement des patients adultes atteints d'un myélome multiple en rechute et réfractaires ayant reçu au moins trois 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 teclistamab est un anticorps bispécifique qui cible à la fois le récepteur CD3 des lymphocytes T et l'antigène de maturation des lymphocytes BCMA qui est exprimé à la surface des cellules malignes de la lignée B.

Le médicament a obtenu une AMM conditionnelle dans cette même indication le 23 août 2022 donc pour la levée de la conditionnalité, le laboratoire devra fournir les résultats à plus long terme de l'étude de phase 1b/2 MajesTEC-1, que je vais vous synthétiser rapidement juste après, et les résultats de l'étude de phase 3 MajesTEC-3 qui va évaluer l'efficacité et la tolérance de teclistamab en association au daratumumab versus daratumumab + pomalidomide + dexaméthasone ou daratumumab + bortézomib + dexaméthasone chez les patients en rechute ou réfractaires ayant reçu entre un et trois traitements antérieurs.

Concernant la stratégie thérapeutique, il est à noter qu'elle a été fortement bouleversée ces dernières années, notamment par l'utilisation de DARZALEX, le daratumumab, utilisable dès la première ligne. Il est à noter — et nos experts reviendrons dessus — qu'aujourd'hui, les patients peuvent recevoir dès la première ligne de traitement un immunomodulateur, un inhibiteur du protéasome et un anti-CD38.

Chez les patients dans l'indication qui nous intéresse, en rechute et réfractaires après au moins trois traitements antérieurs avec une progression de la maladie au dernier traitement, les traitements actuellement disponibles en France sont :

- les CAR-T cells, ABECMA et CARVYKTI, qui sont actuellement en accès précoce post-AMM ;
- la spécialité NEXPOVIO, sélinexor, qui se positionne après au moins quatre traitements antérieurs et qui est actuellement disponible en accès compassionnel ;
- le melphalan flufénamide, qui se positionne chez des patients triexposés, donc après un IP, un IMiD et un anti-CD38, et après l'utilisation d'un anti-BCMA, après utilisation d'un CAR-T cells, du sélinexor ou chez les patients qui ne sont pas éligibles à ces thérapies-là, et qui est aussi disponible en accès compassionnel ;
- l'elranatamab, qui est également un anticorps bispécifique actuellement disponible en accès compassionnel chez des patients pentaexposés, en rechute, lorsqu'il n'y a pas d'autres alternatives thérapeutiques.

Rapidement, pour synthétiser avant de laisser la parole à nos experts, la demande d'accès précoce s'appuie sur l'étude MajesTEC-1, une étude de phase 1b/2 non comparative multicohorte. L'effectif analysé était constitué de 40 patients de la phase 1, qui était une phase d'escalade de dose, et de 125 patients de la phase 2 qui ont reçu teclistamab à la dose de 1,5 milligramme par kilogramme une fois par semaine.

Il est à noter que la quasi-totalité des patients, à savoir 97 % des patients, avaient reçu au moins trois lignes de traitement antérieures. Tous les patients avaient été triexposés aux trois familles de médicaments (immunomodulateurs, inhibiteurs du protéasome et anti-CD38), et 70 % des patients étaient pentaexposés. Enfin, 89,7 % des patients avaient été en rechute et réfractaires à la dernière ligne de traitement, soit l'indication sollicitée aujourd'hui.

Le critère de jugement principal était le taux de réponse objective qui a été revu par un comité de relecture indépendant. L'analyse principale a eu lieu après un suivi médian de 7,8 mois sur 150 patients et ce taux de réponse objective était de 62 % avec quasiment un tiers de réponses complètes et un tiers de très bonnes réponses partielles.

Le laboratoire a également fourni une analyse de suivi avec un cut-off plus tardif en date du 16 mars 2022 après un suivi médian de 14 mois sur l'ensemble des 160 patients de l'effectif analysé. Ce taux de réponse objective était à 63 % avec quasiment 40 % de réponses complètes et quasiment 20 % de très bonnes réponses partielles.

En termes de tolérance, les événements indésirables les plus fréquents étaient un syndrome de relargage des cytokines majoritairement de grade I et II, et un profil de tolérance marqué par une hématotoxicité avec des cytopénies. Un quart des patients ont rapporté de la fatigue, des diarrhées, des céphalées et un érythème au point d'injection, l'administration se faisant par voie sous-cutanée.

64,8 % des patients ont rapporté un événement indésirable grave. Deux patients ont arrêté le traitement suite à un événement indésirable. Dans un cas, il s'agit d'une pneumonie adénovirale de grade 3 et dans l'autre cas il s'agit d'une LEMP de grade 4.

On note 68 décès au cours de cette étude avec 5 décès qui font suite à un événement indésirable considéré comme lié au traitement. Il s'agit d'un cas de leucoencéphalopathie

multifocale progressive, deux cas de Covid-19, une insuffisance hépatique et une pneumonie à streptocoque.

Concernant le plan de développement, nous avons MajesTEC-3 qui fait partie des demandes de l'EMA suite à l'obtention de l'AMM conditionnelle, dont les résultats seraient attendus pour fin 2023. L'étude est actuellement en cours de recrutement. Il y a également dans le plan de développement l'étude MajesTEC-4, une étude de phase 3 dont le recrutement n'a pas débuté et avec un positionnement du teclistamab en traitement de maintenance après une autogreffe de cellules souches en association au lénalidomide versus lénalidomide seul.

Nous allons avoir la contribution écrite de l'association AF3M et je vais également laisser la parole à nos experts, le Professeur Sylvie Castaigne et le Docteur Marguerite Vignon. Merci.

Marguerite Vignon.- Bonjour et merci beaucoup de m'avoir proposé l'expertise sur l'accès précoce du TECVAYLI. Pour reprendre un peu les points nécessitant l'accès précoce, si on considère le myélome multiple, c'est une maladie grave. C'est l'hémopathie la plus fréquente en France. On considère un peu moins de 5 000 cas par an avec un âge moyen au diagnostic autour de 70 ans. Il y a donc une partie des patients qui ne sera pas éligible à un traitement intensif.

Il y a des progrès majeurs qui ont été faits avec un allongement drastique de l'espérance de vie, mais on considère encore aujourd'hui que c'est une maladie qui est incurable, avec la plupart des patients qui expérimenteront de multiples lignes de traitement, jusqu'à trois ou quatre lignes de traitement. A chaque ligne de traitement la maladie devient plus agressive avec des taux de réponse qui sont de plus en plus incertains, des durées de réponse qui sont de plus en plus courtes et une mise en jeu du pronostic vital à terme.

Actuellement, on recommande de traiter les rechutes de manière plus précoce pour éviter la morbidité liée au myélome multiple. En particulier, le but du traitement est d'éviter des événements osseux qui sont extrêmement douloureux et qui mettent en jeu la qualité de vie du patient.

En ce qui concerne le traitement, qui a déjà été très bien résumé, on considère qu'il y a cinq grandes classes thérapeutiques.

Il y a tout d'abord la chimiothérapie classique, les alkylants, avec en particulier la réalisation d'une autogreffe qui est recommandée en première ligne chez les patients les plus jeunes. Il y a les inhibiteurs du protéasome, pour lesquels nous avons trois médicaments actuellement disponibles, à savoir le bortézomib, l'ixazomib et le carfilzomib. Nous avons les IMiD, essentiellement le REVLiMiD et le pomalidomide. Il y a ensuite l'avènement actuel de l'immunothérapie avec les anti-CD38 qui ont été les premiers de leur classe et qui sont maintenant utilisés dès la première ligne, quel que soit l'âge du patient. Nous avons enfin les anti-BCMA, pour lesquels il y a trois classes : les anti-BCMA couplés à la chimiothérapie (le bélantamab), les anticorps bispécifiques et les CAR-T cells.

Actuellement, en première ligne chez les sujets jeunes, le traitement repose sur une quadrithérapie, donc un anti-CD38, un inhibiteur du protéasome, un IMiD et la

dexaméthasone. Chez les usagés âgés, on propose une association d'un inhibiteur du protéasome et d'un IMiD. C'est le traitement que reçoivent tous les patients.

Dès la deuxième ligne, on va utiliser un autre inhibiteur du protéasome, essentiellement le carfilzomib ou le VELCADE selon ce que le patient a reçu en première ligne, et on se retrouve finalement dès la troisième ligne avec des patients qui ont reçu la majorité des traitements disponibles. En sachant que les traitements sont actuellement donnés jusqu'à progression, la plupart des patients sont réfractaires à la dernière ligne de traitement qu'ils ont reçue.

Actuellement, la question qui se pose est de savoir quelles sont les données de vie réelle chez les patients qui ont reçu la majorité des classes thérapeutiques. Ce sont des données qui n'ont pas été présentées par le laboratoire mais nous avons des données de vie réelle qui sont assez robustes. Actuellement, il y a en particulier l'étude MAMMOTH, qui a été faite aux États-Unis et qui s'intéresse aux patients qui sont réfractaires à un anti-CD38. Ils notent une PFS qui est de l'ordre de 5 mois sur la prochaine ligne thérapeutique avec une espérance de vie qui est entre 9 et 15 mois.

Le taux de réponse, quelle que soit la thérapeutique utilisée, est de l'ordre de 30 %. Nous avons à peu près les mêmes données en France avec l'étude EMMY, qui s'intéresse aux patients qui sont traités pour un myélome multiple en France. C'est une étude complètement observationnelle. Au-delà de la quatrième ligne, on considère que la durée médiane de réponse est de 7 mois.

Actuellement, que pouvons-nous proposer chez les patients qui sont réfractaires aux trois principales lignes thérapeutiques ? Cela a été déjà bien détaillé mais on peut utiliser en compassionnel le sélinexor et le MELFLUFEN. Il est à noter que l'agrément du MELFLUFEN a été retiré aux États-Unis du fait d'un essai négatif en termes de survie en comparaison avec l'IMNOVID.

Le sélinexor est disponible mais avec une toxicité qui n'est pas négligeable, en particulier en termes de cytopénie et d'asthénie. Le sélinexor offre, chez des patients qui ont reçu quatre lignes de chimiothérapie, une réponse globale de 25 % et une PFS de 3 mois. L'immunothérapie que nous avons jusqu'ici, c'était le belantamab avec une PFS de 3 mois et une réponse globale de 30 %. Ce sont des chiffres qui sont à garder en tête quand on regarde ce qui a été donné pour le teclistamab.

Actuellement, la meilleure thérapeutique que l'on peut offrir aux patients quand ils sont réfractaires aux trois lignes, ce sont des CAR-T cells anti-BCMA, donc ABECMA ou le CAR-T cells de JANSSEN. Ce sont des médicaments qui ont l'accès précoce mais qui posent le problème qu'ils ne sont pas disponibles pour tous les malades.

En effet, nous avons quand même des effets secondaires de grade III/IV chez quasiment plus de 90 % des patients. Ce sont donc des patients qui doivent être éligibles à un traitement intensif. Par ailleurs, les CAR-T cells nécessitent une organisation avec des structures dédiées et actuellement, du fait d'un problème de disponibilité du médicament, ce sont actuellement dix à quinze patients par mois qui peuvent être traités en France par CAR-T cells.

L'avantage des anticorps bispécifiques, c'est qu'ils sont disponibles directement, « off the shelf ». Actuellement, il faut noter que nous avons un autre anticorps bispécifique qui est disponible en compassionnel, qui est l'elranatamab, qui sera évalué je pense plus tard par la commission, avec un taux de réponse objective de l'ordre de 60 %.

Les anticorps bispécifiques sont une thérapeutique innovante puisque c'est une thérapie ciblée, une bithérapie avec une immunoglobuline entière qui permet son utilisation en sous-cutané une fois par semaine contrairement aux BA qui sont utilisés jusqu'ici.

Je ne détaille pas le design de l'étude qui a déjà été bien donné. Je voulais juste noter que la population est une population de patients très lourdement traités avec des patients qui sont à 80 % réfractaires. On a 30 % de haut risque et 17 % de maladies extramédullaires, donc des patients graves et qui ont reçu en moyenne trois lignes de traitement ultérieures.

Les données ont été données à la fois sur la population traitée pour les données de tolérance et sur la population d'efficacité pour les patients qui ont reçu la dose pendant plus de six mois. Ce n'est donc pas tout à fait la même population d'étude pour la population de tolérance et la population d'efficacité.

Les données d'efficacité sont extrêmement impressionnantes, avec un taux de réponse globale qui est autour de 60 % et des durées de réponse qui sont prolongées, puisqu'on considère qu'à un an, la majorité des patients qui ont répondu sont toujours en réponse, tout simplement parce que le traitement est bien toléré, donc il n'y a pas tellement d'arrêts de traitement pour intolérance et parce qu'il y a une efficacité qui se maintient dans le temps. Ces 60 % et ces plus d'un an de durée de réponse sont à comparer aux 30 % dont je vous ai parlé tout à l'heure avec des durées de réponse qui étaient plutôt de l'ordre de six mois.

Je reviens un peu plus sur les événements indésirables qui sont très particuliers. On a des patients qui ont été très lourdement traités avant et qui sont probablement déjà immunodéprimés par les lignes de traitement antérieures, mais on note des événements indésirables infectieux qui sont vraiment dignes d'intérêt, des décès pour Covid extrêmement fréquents, puisque sur quinze Covid signalés, il y a dix décès. Cette étude a probablement eu lieu avant la mise en place de la vaccination.

Il y a également eu des événements indésirables inattendus, avec une pneumopathie à adénovirus qu'on ne voit absolument pas chez ces patients habituellement et une LEMP qui est aussi un événement d'intérêt.

Si l'agrément est donné pour ce médicament, il y aura un registre à tenir absolument sur les événements infectieux pour vérifier qu'il n'y ait pas de surrisque pour les patients.

Il est également à noter des effets secondaires en termes de cytopénies qui peuvent rendre ce médicament assez difficile à gérer, avec des neutropénies, anémies et lymphopénies, en sachant que les patients, pour être inclus, avaient besoin d'avoir une numération correcte, ce qui n'est pas toujours le cas chez ces patients à ce stade.

En termes de CRS, on note des événements secondaires de grades I et II, donc majoritairement de la fièvre. Finalement, la fièvre après l'injection d'un anticorps monoclonal, c'est quelque

chose qu'on est capable de gérer et qui ne présente pas tellement de difficulté. Il y a des ICANS qui ont été décrits, mais qui ont été rapidement évolutifs et qui sont rares.

En conclusion, c'est une thérapie qui permet de répondre à un besoin médical non couvert avec des patients qui actuellement n'ont pas de réponse thérapeutique à ce stade de leur maladie, et une facilité d'utilisation par rapport aux CAR-T cells qui est extrêmement intéressante. C'est un traitement qu'on pourra proposer quasiment quel que soit l'âge des patients. Je pense qu'il est très important d'avoir les données de l'essai randomisé, qui seront extrêmement intéressantes. Une attention particulière doit être portée aux événements infectieux.

Je pense que le point qui a été soulevé sur la place dans la stratégie thérapeutique est extrêmement important parce qu'on parle de trois traitements antérieurs, en sachant qu'en première ligne, les patients ont déjà reçu un inhibiteur du protéasome, un IMiD et un anti-CD38. La question va être de savoir si on peut utiliser ce médicament dès la deuxième ligne ou s'il faudra qu'il ait quand même reçu trois lignes de traitements. C'est à préciser dans la stratégie thérapeutique.

Pierre Cochat, Président.- Merci à vous. Sylvie Castaigne ?

Sylvie Castaigne, membre de la CT.- J'ai revu ce dossier pendant l'été. Je n'ai pas grand-chose à ajouter sauf des petits détails de discussion. Quand on s'intéresse à la gravité de la maladie, le myélome est effectivement une maladie grave, nous n'allons pas reparler de cela. La seule chose c'est que pendant l'été, il y a eu une modification de l'indication du médicament. Initialement, l'indication était chez des patients atteints de myélome en rechute ou bien en état réfractaire et qui avaient reçu au moins trois traitements antérieurs dont l'inhibiteur du protéasome, un agent immunorégulateur et l'anticorps anti-CD38.

Après, le CHMP a renforcé l'indication dans sa gravité en disant que les patients devaient avoir un myélome en rechute et réfractaire et non pas en rechute ou réfractaire, de façon à être sûr que ces patients étaient vraiment en très mauvaise position. Ils ont ajouté que la maladie devait avoir progressé depuis le dernier traitement, justement pour éviter que les patients soient traités trop tôt dans la maladie puisqu'effectivement, on sait maintenant que des patients sont d'emblée traités avec trois ou quatre médicaments dès la première atteinte. Par conséquent, le fait de parler de première ligne, deuxième ligne ou troisième ligne de traitement ne tient plus vraiment dans le myélome puisqu'on additionne dès la première ligne de traitement l'ensemble des médicaments disponibles, ce qui est une bonne chose pour le patient.

Ils ont donc renforcé l'indication dans la gravité des patients à traiter et en cela ils se sont également alignés sur l'indication qui avait été retenue jusqu'ici pour les CAR-T cells. Finalement, cela place tout à fait ce médicament au même niveau que l'indication des CAR-T cells. Nous pourrions reparler de cela mais cela veut dire qu'il y aura quelquefois à arbitrer entre ces deux sortes de traitement. Ce sera à mon avis le rôle des RCP, mais ce ne sera pas très facile. Nous pourrions en discuter.

Ensuite, si on s'intéresse à la gravité des patients qui ont été inclus dans cette étude, elle correspond tout à fait à cela puisque comme vous l'avez vu, un point important est qu'en

médiane, les patients ont été traités par teclistamab six ans après le début de leur maladie myélomateuse. Cela veut dire que ce sont vraiment des patients qui avaient eu le temps malheureusement d'effectuer plusieurs rechutes et qui avaient une maladie très grave.

L'autre chose, c'est que 80 % des patients avaient déjà été autogreffés. C'est-à-dire qu'ils avaient déjà reçu des traitements très lourds par alkylants puisqu'il faut l'ENDOXAN à forte dose pour recueillir les cellules souches et après le MELPHALAN à forte dose pour le conditionnement. Ce sont donc des patients qui avaient vraiment reçu énormément de traitements. Les patients traités dans l'étude MajesTEC correspondent finalement bien aux patients de l'AMM. Nous n'avons pas de doute là-dessus.

Sur l'existence d'un traitement approprié, comme il a été dit, il y a d'autres traitements mais qui ne sont pas tout à fait au même niveau de l'indication en ce qui concerne BLENREP, etc. Par contre les CAR-T me semblent tout à fait au même niveau de l'indication. On peut se demander si on peut se faire une idée de la comparaison avec les CAR-T. Non, parce que les données des essais des CAR-T concernent un petit nombre de patients, en général des patients un peu plus jeunes et avec de petits effectifs, un faible recul. D'autre part, la durée de traitement est très différente, la manière de faire un traitement est très différente pour les CAR-T, où il y a une injection et ensuite un suivi, et pour le teclistamab qui se donne en injection hebdomadaire jusqu'à progression. Ce n'est pas du tout la même manière de traiter.

Ce qui est intéressant et qu'il faut souligner, c'est qu'il s'agit de la même cible thérapeutique parce que les CAR-T ciblent l'antigène BCMA et le teclistamab aussi. On voit bien que ce sont deux manières différentes d'essayer d'agir sur une même cible.

S'agissant du fait de pouvoir différer ou pas, qui est le troisième critère pour l'accès précoce, la réponse est « non » parce qu'un myélome évolutif est toujours à traiter le plus rapidement possible étant donné les complications très aiguës qui peuvent survenir chez ces malades, que ce soit la compression médullaire, l'insuffisance rénale, l'hypercalcémie, l'insuffisance médullaire, etc.

Ensuite, concernant le caractère innovant du médicament, il est bien sûr innovant puisque c'est un anticorps bispécifique qui rapproche les cellules T-CD3 de l'antigène BCMA qui est porté par la cellule myélomateuse. C'est évidemment intéressant.

En ce qui concerne l'étude, nous n'avons pas un grand nombre de sujets puisqu'à la fin il y a 165 sujets qui sont analysés, mais on a un taux de réponse très important. C'est vrai que 60 % de taux de réponse, c'est très important. Avec le daratumumab, quand il avait été développé dans sa première phase 1-2, on obtenait un taux de réponse globale de 30 %. Là, on est à 60 %. Il est donc probable que cet anticorps soit très efficace.

D'autre part, la toxicité n'est pas très importante donc le rapport bénéfice/risque est intéressant. Je n'avais pas été choquée par les événements infectieux parce que ce sont des patients très lourdement prétraités. Le myélome est une des maladies où l'immunodépression est la plus importante. C'est vrai qu'il faudra probablement surveiller cet aspect de toxicité infectieuse, comme le dit Marguerite.

À l'inverse de l'efficacité, du fait que la population soit très lourdement traitée, etc., évidemment, nous avons à nous prononcer de nouveau sur une phase très précoce d'utilisation du médicament puisque c'est une phase 1b et 2. Il n'y a pas un très grand nombre de patients, pas beaucoup de recul, bien qu'avec le recul on voit que les réponses semblent durer. Nous n'avons donc pas une étude en béton armé pour juger de ce médicament, mais nous sommes en phase précoce.

On peut se dire qu'il y a un développement qui va être intéressant. Moi, je suis restée un peu sur ma faim s'agissant du développement parce que finalement, la suite du développement, la phase 3 qu'il y aura, ne consiste pas à mesurer l'efficacité de ce médicament en monothérapie contre une association qui pourrait être utilisée en rechute, du genre pomalidomide-dexaméthasone puisque c'est celle-là qui est souvent proposée en troisième phase évolutive de la maladie, mais elle consiste à associer le teclistamab avec le daratumumab.

Je n'arrive pas à trouver que c'est très innovant puisque les patients auront par définition reçu le daratumumab antérieurement, ou en tout cas un anticorps anti-CD38. En fait, on va repositionner un médicament déjà utilisé en association avec le teclistamab pour faire l'étude de phase 3 qui sera comparée au daratumumab + pomalidomide + dexaméthasone.

C'est le même laboratoire qui développe le teclistamab et le daratumumab. Je ne suis pas emballée, mais j'aimerais avoir l'avis de Marguerite sur cette étude de phase 3. Je pense qu'il y a une difficulté de toute façon à positionner des études suivantes avec le teclistamab. C'est comme cela que je le ressens, ou bien il y a la volonté d'associer, pour ce laboratoire, les deux anticorps monoclonaux qu'ils ont ou de démontrer une potentialisation, ce qui est peut-être plus intéressant, d'utiliser un anti-CD38 et un anti-BCMA dans la maladie. Pour le développement, je suis un peu dubitative sur l'intérêt. Va-t-il vraiment répondre à toutes nos questions ?

Ma conclusion, c'est qu'il faut donner l'accès précoce puisqu'effectivement, c'est un médicament innovant avec un taux de réponse qui est très intéressant.

J'ai oublié de dire qu'il pourrait être intéressant de comparer le teclistamab, puisqu'il agit sur le même antigène que les CAR-T, avec les CAR-T. Néanmoins, on imagine bien que c'est une étude très difficile à faire et je ne sais pas si quelqu'un ou des groupes coopérateurs ont envie de faire cette étude. C'est quelque chose que je sou mets à votre réflexion mais comme ils sont situés au même niveau de la stratégie et avec la même cible thérapeutique, cela pourrait être théoriquement intéressant. Maintenant, en pratique, c'est peut-être très difficile.

Sinon, j'ai regardé le PUT. Tout est logique mais il est prévu dans le PUT une étude de la qualité de vie. Du coup, cela induit à peu près six recueils de questionnaires de qualité de vie. Cela alourdit beaucoup le PUT et je me suis demandé si cela avait un intérêt, dans le cadre d'un PUT, d'étudier la qualité de vie. Est-ce que cela nous donnerait vraiment des renseignements ? Nous avons déjà vu que parfois ces questionnaires n'étaient pas très bien remplis. D'autre part, est-ce bien le moment de commencer à étudier la qualité de vie ? On imagine que quand les patients répondent, leur qualité de vie est meilleure.

C'est tout. Merci.

Pierre Cochat, Président.- Très bien. Merci beaucoup, Sylvie. Nous passons à l'association.

Fatiha Barka, membre de la CT.- C'est la contribution de l'Association française des malades du myélome multiple, qui est une association agréée au niveau national qui recense 2 800 adhérents. Ils ont réalisé en 2021 une enquête dans l'objectif de mieux comprendre comment les malades ainsi que leurs proches vivent avec un myélome multiple. Dans cette enquête, ils ont interrogé 442 malades du myélome multiple et pour la première fois, ils ont interrogé 155 proches et aidants.

Ils indiquent que bien que 62 % des malades se déclarent combatifs et mènent une vie malgré la maladie, la moitié d'entre eux ressentent beaucoup de fatigue voire même de l'épuisement. Parmi cette majorité, les effets secondaires des traitements restent très présents et 67 % déclarent souffrir de neuropathies, 54 % de troubles gastriques, et plus de 50 % de troubles de la mémoire.

Bien que les trois quarts des malades aient répondu à l'enquête, ces derniers déclarent que la qualité de vie est pour eux un aspect extrêmement important. Cependant, la moitié estime que la maladie les empêche de mettre en place des projets et de pouvoir partager des activités en commun avec leurs proches.

Les douleurs osseuses ont un impact important pour la moitié des malades. Ils sont donc contraints de demander une reconnaissance en ce qui concerne leur handicap. 41 % des malades déclarent que la maladie a des répercussions dans leur vie de couple et ce nombre passe à 46 % quand on interroge les proches aidants. 50 % des malades interrogés et 75 % des proches aidants ont exprimé des difficultés d'ordre psychologique et social.

Il y a en permanence un nombre de malades significatif, à peu près une centaine de personnes, pour qui les traitements actuels n'apportent aucune solution thérapeutique durable leur permettant d'accéder à des périodes de rémission prolongées. Ce sont des malades qui, au fil des lignes de traitement, deviennent réfractaires aux traitements qui leur sont proposés et qui sont confrontés à une maladie qui continue à progresser. L'accès aux thérapies innovantes de la famille des CAR-T cells ou des anticorps bispécifiques constitue leur seule chance de survie à court terme.

Ce qui permet de dire que le traitement actuellement proposé n'est pas approprié, c'est qu'ils indiquent que le cumul de traitements, sur trois lignes et plus, est souvent source d'une qualité de vie dégradée suite à des effets indésirables durables. Les traitements actuels permettent aux malades de bénéficier d'une période de rémission plus ou moins longue. Cependant, il subsiste un pourcentage significatif de patients qui deviennent triréfractaires ou pentaréfractaires sans alternative thérapeutique.

Concernant les attentes vis-à-vis du traitement étudié, il s'agit de la possibilité pour les malades sans solution thérapeutique et réfractaires aux traitements disponibles de disposer d'un nouvel espoir de survie à court terme voire, pour certains, d'envisager à terme une forme de guérison durable dite « fonctionnelle ». C'est la possibilité pour les malades du myélome triréfractaires et pentaréfractaires, notamment les plus jeunes, de disposer d'un traitement ne nécessitant pas un long séjour à l'hôpital et qui soit administrable en hôpital de jour.

En ce qui concerne les craintes par rapport au traitement étudié, ils indiquent le fait qu'il ne puisse pas à ce stade être proposé dans tous les centres où sont suivis les malades du myélome.

Ils n'indiquent aucune information en ce qui concerne les PROMs. Par contre, en ce qui concerne les conditions à réunir de façon à ce que les patients puissent collecter les informations demandées, ils indiquent que le fait de donner dès le début du traitement un rôle d'acteur au malade et à son proche aidant est important, avec l'utilisation des systèmes d'accompagnement à domicile où à l'hôpital se basant sur un accompagnement humain d'un personnel de santé avec le support d'un système numérique renseigné soit par le patient lui-même soit par le personnel de santé s'il n'est pas en capacité de le faire, et en y intégrant, avec l'accord du patient, un recueil dédié spécifiquement à l'entourage.

C'est tout ce que j'ai à dire concernant cette contribution.

Pierre Cochat, Président.- Merci. Nous avons une question d'Étienne Lengliné.

Étienne Lengliné, Vice-Président.- Merci. J'ai une question pour Marguerite. Maintenant, nous avons en effet trois traitements dirigés contre le BCMA. Y a-t-il des données sur l'éventuel risque de diminuer l'efficacité du CAR-T après l'administration du produit ? On a cette crainte avec l'autre anticorps spécifique qui existe, le blinatumomab, qui est un anti-CD19/CD3.

On sait qu'il y a probablement une moins bonne efficacité du CAR-T anti-CD19 quand on a utilisé du blinatumomab avant. J'imagine que les patients qui vont recevoir ce produit sont beaucoup de patients qui sont sur la liste d'attente pour avoir un CAR-T anti-BCMA, puisqu'aujourd'hui il y a un vrai contingentement de l'accès aux CAR-T, ce qui pose pas mal de problèmes.

Ne risque-t-on pas d'empêcher ou de diminuer l'efficacité du CAR-T si on utilise ce produit avant ? Savons-nous notamment comment a été traitée la soixantaine de patients qui ont progressé au cours de l'essai ? Quels sont les traitements qui ont été reçus par les patients après progression dans cet essai ? Y en a-t-il qui ont eu des CAR-T et quelle a été la réponse ? Cela a-t-il été analysé ?

L'autre question, qui rejoint un peu la remarque de Sylvie, est la suivante. Sait-on quand même s'il y aura une étude académique qui va comparer les produits ? Il commence à y avoir une accumulation de produits qui obtiennent des autorisations avec des phases 2 en dernière ligne. Va-t-il y avoir une comparaison ? Je pense que celles-ci sont faisables. C'est ce que nous avons vu dans le lymphome avec des études comparatives directes de phase 3. Va-t-il y avoir une comparaison CAR-T versus anticorps ? Ce serait quand même utile.

Enfin, on a une efficacité qui est nettement moins bonne quand les patients ont des plasmocytomes extramédullaires, ce qu'on avait déjà vu avec les lésions tumorales et l'inefficacité du blinatumomab dans d'autres contextes avec probablement un accès de l'anticorps au sein de la tumeur. Est-ce que cela doit être pris en compte ?

Merci beaucoup.

Marguerite Vignon.- Ce sont des questions très importantes pour lesquelles personnellement je n'ai pas la réponse. En ce qui concerne les patients, actuellement, pour recevoir un CAR-T, il ne faut pas qu'ils aient reçu de thérapie anti-BCMA. Actuellement, la position que nous avons est qu'il faut choisir entre un CAR-T et un anticorps bispécifique, mais nous n'avons pas trop de patients qui ont eu la double séquence. Par contre, il y a des essais industriels qui sont en cours avec plutôt des patients qui ont reçu des CAR-T et qui sont éligibles à un anticorps bispécifique, mais pas tellement dans l'autre sens. Je ne crois pas avoir vu cela.

Actuellement, nous n'avons pas de données sur l'efficacité, mais ce qui est quand même noté, c'est que le mécanisme de résistance aux CAR-T cells a été un peu étudié. Il y a des pertes d'antigène et des modifications d'antigène, mais c'est plutôt la fatigue du lymphocyte T, des problèmes de microenvironnement et des problèmes d'accessibilité et de persistance du CAR-T cells. Je pense que la modification de l'antigène n'est pas tellement le mécanisme de résistance principal, et inversement dans l'autre sens. La cible antigénique n'est pas tout à fait la même donc actuellement, ce n'est pas complètement délirant de proposer un deuxième anti-BCMA après un échec d'un premier anti-BCMA. D'ailleurs, c'est pour cela que les études ont eu lieu.

En ce qui concerne la place que cela va avoir, ce qui est recommandé par l'IFM en pratique, c'est que quand on peut faire un CAR-T cells, il faut le faire parce que les taux de réponse sont plutôt autour de 80 % à 90 %. Cela a l'air meilleur, en tout cas sur le papier, que les bispécifiques en sachant que ce sont des patients qui ne sont pas complètement comparables, qui sont plus « fit » et qui sont capables d'attendre plus longtemps aussi. Ils ont probablement des maladies moins agressives, puisque vu le processus de fabrication des CAR-T cells, ce ne sont pas les mêmes malades. Actuellement, nous avons un tel problème d'accès aux CAR-T cells qu'on propose les anti-BCMA quand on peut en informant le patient qu'il n'aura probablement pas de CAR-T.

La dernière chose, c'est l'essai académique. En fait, le développement du médicament actuellement, c'est plutôt de le faire monter très rapidement de ligne, un peu comme le daratumumab qui était donné d'abord en monothérapie en dernière ligne et qui en deux ans est passé en première ligne. En tout cas, le développement qui est fait actuellement est celui-là puisqu'il y a un essai de phase 2 d'association de bispécifiques en première ligne qui va bientôt ouvrir. Les CAR-T se positionnent randomisés versus autogreffe, un peu comme cela a été fait dans l'autogreffe mais dès la première ligne, donc je ne suis pas sûre que l'essai en cinquième ligne CAR-T versus bispécifique existera.

Pour revenir sur la remarque de Madame Castaigne sur l'association au daratumumab, je suis assez d'accord sur le fait que c'est étonnant, mais il y a des essais de phase 2 qui disent qu'avec l'anti-CD38 ils améliorent le contingent natural killer et le contingent T. En fait, il y a une immunothérapie synergique qui justifie l'association de ce médicament, mais c'est vrai que je ne sais pas très bien qui sont les patients qui seront inclus pour recevoir daratumumab + pomalidomide dans le bras randomisé.

Je ne sais pas si cela répond aux questions.

Pierre Cochat, Président.- Merci. Il y a une question de Jean-Pierre Thierry.

Jean-Pierre Thierry, membre de la CT.- Oui, j'ai une question pour tous les hématologues dans cette commission. On est sur une quantité d'effet importante parce qu'en fait, Marguerite a parlé d'un taux de réponse qui passerait de 30 % à 60 %. Elle a comparé des données de vie réelle de deux cohortes avec les résultats d'une étude de phase 2 ouverte. Je voulais poser la question suivante et je crois que Sylvie y a répondu en partie. Est-ce qu'on retrouve le même écart avec les taux de réponse qui ont été présentés dans l'évaluation initiale des alternatives, hors CAR-T ?

Sylvie Castaigne, membre de la CT.- Je n'avais regardé que les réponses à l'anti-CD38, les premières études. Que ce soit dans la phase 1b et la phase 2 poolées ou dans la phase 2 au total, c'était 30 % de réponses de tous types, la réponse complète, very good response, etc. Là, c'est 60 % donc cela paraît très actif.

Jean-Pierre Thierry, membre de la CT.- Cela veut dire qu'il n'y a pas un effet de maximisation dû à la comparaison d'effet de données de vie réelle à des données d'études cliniques.

Marguerite Vignon.- Je pense que vous avez raison, dans les données de vie réelle, il y a des patients plus graves, en particulier qui ont des numérations qui font qu'ils n'auraient pas été inclus et des états généraux altérés, donc ce n'est pas une comparaison valable. C'est juste pour donner une idée. La majorité des patients sont décédés dans les 6 mois, et là, on a des patients qui à 1 an répondent encore.

Je pense que l'information qu'a donnée Madame Castaigne est hyper importante. On a donné l'accord du daratumumab sur des effets qui étaient moins importants et dans les essais qui ont eu lieu avec des patients qui étaient probablement à peu près comparables, dans BLENREP ou dans sélinexor, on avait des taux de réponse globale de l'ordre de 35 % ou 30 %. Là on est à 60 % donc c'est vraiment beaucoup plus important.

À ce stade-là, nous n'avons jamais vu cela. Des taux de réponse avec 30 % de réponses complètes chez des patients réfractaires à la dernière ligne qui ont reçu trois médicaments, on ne connaît pas cela. Il n'y a pas du tout d'équivalent dans notre thérapeutique actuelle.

Sylvie Castaigne, membre de la CT.- Sans oublier l'autogreffe, puisque 80 % avaient été autogreffés. D'ailleurs, je suis étonnée que l'on ne compte pas l'autogreffe comme ligne de traitement parce que vu ce que les patients reçoivent comme médicaments, c'est vraiment une grosse ligne de traitement.

Marguerite Vignon.- Par contre, Étienne a tout à fait raison. Il y a un vrai problème sur les maladies extramédullaires où clairement, on a l'impression que cela ne répond pas, comme c'est le cas pour le CAR-T cells ou les anti-CD38, et je pense que l'immunothérapie n'est pas une bonne arme thérapeutique contre les maladies extramédullaires. Actuellement, tout ce que nous pouvons proposer à ces malades, c'est de la chimiothérapie. C'est encore ce qui marche le moins mal mais il est sûr que c'est un besoin médical non couvert.

Pierre Cochat, Président.- Comment allez-vous décider, en dernière ligne, entre les anticorps et les CAR-T ?

Étienne Lengliné, Vice-Président.- Pour les CAR-T, aujourd'hui, il y a vraiment des listes d'attente qui sont en train de se constituer.

Marguerite Vignon.- Ce sont quinze patients par mois dans toute la France.

Pierre Cochat, Président.- Oui, mais justement. Au vu de tout cela, si ce médicament a l'accès précoce et que, comme vous l'avez tous dit, il est quasiment sur la même ligne que les CAR-T, il n'y aura quasiment plus de CAR-T.

Sylvie Castaigne, membre de la CT.- Si, pour les plus jeunes.

Marguerite Vignon.- Déjà, les CAR-T ont l'air quand même globalement plus efficace, et ce n'est pas du tout pareil. Cela a déjà été dit.

Pierre Cochat, Président.- Il n'y a pas eu de comparaison des CAR-T versus les anticorps.

Marguerite Vignon.- Non, mais pour un patient ce n'est pas pareil d'avoir une injection et de venir toutes les semaines en hôpital de jour pour avoir sa sous-cutanée d'anticorps monoclonal. Si les patients ont le choix, je pense qu'ils choisiront le CAR-T. Ce n'est pas pareil, même en termes de reprise d'une activité professionnelle ou d'une vie sociale. C'est complètement différent. Actuellement, il n'y a pas de disponibilité du CAR-T. Pour nous, c'est un médicament qui pose un énorme problème éthique, d'ailleurs.

Pierre Cochat, Président.- Je donne la parole au chef de projet.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Concernant le PUT, la demande initiale était un accès précoce pré-AMM où il y avait un recueil de qualité de vie et de critères d'efficacité. Étant donné que nous sommes en accès précoce post-AMM, le seul critère sera la survie, la fiche d'initiation et la fiche d'arrêt de traitement. On n'aura plus de recueil de qualité de vie.

Je voulais également préciser, concernant les taux de réponse de DARZALEX en première ligne en association chez les patients non éligibles à une autogreffe, que dans l'étude de phase 3 les taux de réponse étaient de 91 %, si je ne me trompe pas.

Étienne Lengliné, Vice-Président.- Je pense qu'elle parle des premières études daratumumab en dernière ligne.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- D'accord.

Pierre Cochat, Président.- Ilhem ?

Ilhem Chekroun, pour la DSS.- Bonjour. Ma question porte sur l'existence de traitement approprié. Il y a actuellement deux traitements disponibles dans l'accès précoce et je rappelle qu'il s'agit du premier critère énoncé par la loi, celui de l'absence de traitement approprié.

Du coup, je rebondis sur les problématiques d'accès aux CAR-T dont nous pourrions peut-être davantage parler par ailleurs. C'est vrai que du coup, nous aurions aimé pouvoir étayer et décrire précisément le nombre de patients qui n'y ont pas accès, parce que je rappelle que côté DSS, nous n'avons jamais eu de remontées de ce type. D'habitude, quand il y a des

problématiques d'accès, nous en avons. Il serait préférable que nous puissions avoir plus d'informations sur le nombre de patients qui n'y ont pas accès et sur les délais d'attente qui existent pour pouvoir de notre côté mettre en place des actions, mais je crois que je vous en avais déjà parlé.

La population cible est de 400 par an. Avons-nous une idée de la population rejointe au moins ? Mes questions sont donc les suivantes. S'il est préférable de donner les CAR-T, j'entends que le traitement approprié doit être accessible, mais même les associations, dans leurs remontées, ne font pas mention de ces problématiques d'accès donc c'est un peu problématique pour nous. Du coup, ce traitement ne serait-il pas à mettre à disposition plutôt des patients qui n'ont pas accès aux CAR-T ?

Pierre Cochat, Président.- Je ne sais pas qui peut répondre.

Sylvie Castaigne, membre de la CT.- Je pense qu'il ne faut pas mettre dans nos indications que le teclistamab doit être réservé aux patients qui n'ont pas accès aux CAR-T.

Pierre Cochat, Président.- Non.

Sylvie Castaigne, membre de la CT.- C'est ce que j'ai compris à la fin. Ce seront vraiment des discussions de RCP.

Pierre Cochat, Président.- C'est pour cela que j'ai demandé comment vous ferez le choix.

Sylvie Castaigne, membre de la CT.- Je ne sais pas, cela va être très difficile. Il y a certains centres qui peuvent avoir accès aux CAR-T et d'autres plus difficilement. Je ne sais pas ce que dira Marguerite, mais je pense qu'entreront en ligne de compte l'état du patient, son âge, etc. Dans les études CAR-T, la médiane d'âge était de 60 ans. Ce n'était pas 70 ans. Dans le myélome, la médiane est même de 74 ans.

Sinon, pour justifier que les CAR-T ne sont pas un traitement approprié, dans la définition d'un traitement approprié, il est dit que le médicament doit être couramment disponible. Cela résout un peu le problème.

Pierre Cochat, Président.- Oui. Nous sommes d'accord.

Sylvie Castaigne, membre de la CT.- Un traitement approprié doit être disponible « en pratique courante » et justement, pour les CAR-T ce n'est pas le cas.

Marguerite Vignon.- Pour la question des listes d'attente, les centres qui font des CAR-T ont mis en place une RCP et ils documentent les patients qui ont été refusés. Je pense qu'il est possible de récupérer cette information auprès des centres de thérapie cellulaire qui font des CAR-T, j'imagine. Nous ne présentons même plus les patients en RCP, à part les patients très jeunes. Le problème est que le délai d'attente n'est pas compatible avec la gravité de la maladie. Quand on nous dit « dans quatre mois », ce n'est pas possible.

Sophie Kelley, pour la HAS.- En tout cas, nous avons plusieurs experts qui nous disent qu'il y a des problèmes d'accès, donc cela nous suffit.

Pierre Cochat, Président.- Nous prenons une dernière question d'Albert.

Albert Trinh Duc, membre de la CT.- N'était-il pas préférable que ce médicament soit positionné avant l'autogreffe compte tenu de l'effet et de la lourdeur du traitement de la chimiothérapie de rattrapage ? Sylvie ?

Sylvie Castaigne, membre de la CT.- Là, je ne me sens pas légitime, mais je pense que l'intérêt de la société savante, qui est très importante en France et qui fait autorité, est de le définir. C'est un peu ce que disait Marguerite tout à l'heure. C'est-à-dire que ce médicament va monter assez vite en première ligne.

En fait, l'autogreffe, pour le moment, est une stratégie. C'est l'ensemble d'une stratégie pour des patients de moins de 65 ans. Ils reçoivent les quatre médicaments principaux avec la dexaméthasone au début. Ils sont en rémission, ils ont ensuite le recueil des cellules souches, puis l'autogreffe. Tu vois, c'est une stratégie. C'est ce que les Américains avaient appelé la total therapy au début pour essayer de guérir le myélome, ce qui est très difficile.

Ce serait donc revoir complètement la stratégie si on démontre, ce qui est possible, que le teclistamab induit des réponses très longues et s'il remonte en première ligne. Je pense que ce seront les sociétés savantes. Moi, je ne me sens pas légitime pour dire ce qu'il faut faire.

Albert Trinh Duc, membre de la CT.- Madame Vignon, ma question était de savoir si on ne peut pas l'autoriser dans le cadre de cet accès précoce sans demander obligatoirement qu'il y ait eu au préalable la ligne d'autogreffe.

Marguerite Vignon.- C'est difficile parce que nous n'avons pas les données.

Sylvie Castaigne, membre de la CT.- L'indication actuelle ne parle pas de l'autogreffe. Comme cela, nous sommes tranquilles, si tu veux. L'indication actuelle, c'est quand ils ont reçu un IMiD, un anticorps anti-CD38 et un inhibiteur du protéasome. Ils ne parlent pas de l'autogreffe. C'est moi qui en ai parlé parce qu'il se trouve que dans la cohorte des patients traités, 80 % avaient reçu l'autogreffe, donc ils avaient été beaucoup traités. En fait, l'indication actuelle ne parle pas de l'autogreffe, donc nous sommes tranquilles de ce point de vue-là.

Pierre Cochat, Président.- Nous allons terminer là. Merci beaucoup, Madame Vignon. Merci de vous déconnecter. Bon après-midi.

(Marguerite Vignon quitte la séance.)

Pierre Cochat, Président.- Je propose que, comme pour les autres, nous fassions un vote global et que nous revenions sur le vote s'il y a un problème.

Sophie Kelley, pour la HAS.- Nous vous proposons d'aligner l'indication à celle de CARVYKTI en ajoutant « lorsque toutes les options thérapeutiques ont été épuisées, sur l'avis d'une RCP ».

Albert Trinh Duc, membre de la CT.- Sommes-nous bien d'accord que pour la phrase soulignée, « lorsque toutes les options thérapeutiques ont été épuisées », l'autogreffe n'en fait pas partie ?

Pierre Cochat, Président.- L'autogreffe est associée dans l'immense majorité des cas aux trois autres traitements. Je pense que c'est surtout l'échec des trois autres traitements.

Étienne Lengliné, Vice-Président.- L'autogreffe est un traitement de première ligne. C'est un traitement qui est fait pour les patients éligibles en première ligne.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Sophie Kelley, pour la HAS.- Nous avons 22 votants. Nous avons 21 voix favorables et 1 abstention.