



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 5 octobre 2022

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. Examen inscription : CARVYKTI 3,2 x 106 / 1,0 x 108 cellules (ciltacabtagene autoleucel) (CT-19858) - JANSSEN-CILAG

M. le P^r COCHAT, Président.- On passe à CARVYKTI avec Madame Vignon comme expert. Bonjour, Madame Vignon. On va démarrer avec CARVYKTI qui va être présenté par le chef de projet. Ensuite, on vous laisse la parole, puis Sylvie Chevret interviendra, ainsi que l'association AF3M.

M^{me} LUZIO.- Sur ce dossier, il n'y a pas de déport. Concernant les liens du Docteur Marguerite Vignon, il n'a pas été identifié de liens susceptibles de la placer en situation de conflits d'intérêt.

Un chef de projet, pour la HAS.- Le dossier CARVYKTI que vous allez examiner aujourd'hui, c'est une demande en droit commun pour inscription sur la liste à l'hôpital, dans l'indication qui est le traitement des patients adultes atteint d'un myélome multiple en rechute et réfractaires, qui ont reçu au moins trois traitements antérieurs incluant un agent immunomodulateur, un inhibiteur du protéasome, un anti-CD38 et dont la maladie a progressé pendant le dernier traitement. C'est un produit qui a une AMM conditionnelle de mai de cette année et que vous avez déjà vu dans le cadre d'un accès précoce post-AMM au mois de juin. Vous avez octroyé l'accès précoce et en rajoutant une nuance sur ce libellé d'AMM, vous l'avez restreint en dernier recours uniquement.

Les revendications du laboratoire pour ce dossier, un SMR important, une ASMR III dans la prise en charge, un ISP et une place dans la stratégie qui serait libellée comme le traitement à privilégier dès la quatrième ligne de traitement.

J'attire votre attention sur le fait que le dossier CARVYKTI que vous allez examiner aujourd'hui est extrêmement similaire, pour ne pas dire plus, au dossier ABECMA que vous avez également déjà examiné, puisqu'il s'agit à peu près des mêmes thérapeutiques, des CAR-T anti-BCMA. Le libellé d'AMM pour ces deux produits est strictement identique. Vous avez restreint les deux accès précoces exactement au même niveau, c'est-à-dire lorsque toutes les options thérapeutiques sont épuisées.

Vous possédez à peu près les mêmes données, bien que les données de CARVYKTI restent à examiner pour le droit commun aujourd'hui, donc une phase II non comparative, soutenue par des comparaisons indirectes. Pour ABECMA que vous avez déjà vu en droit commun, vous aviez considéré que les comparaisons indirectes présentaient des limites méthodologiques majeures. Vous avez conclu à un SMR important, une ASMR V et pas d'ISP. Et pour le droit commun, pour CARVYKTI, c'est ce que vous allez à présent évaluer.

Un petit rappel, mais qui vous sera sans doute rappelé par Marguerite Vignon, c'est un schéma que j'ai tiré de son rapport. Vous avez parlé du myélome multiple, une maladie chronique actuellement incurable avec des réponses, selon les lignes de traitement, qui deviennent de plus en plus courtes jusqu'à la phase terminale.

Je vais vous présenter très rapidement la stratégie thérapeutique, mais sans revenir dessus, puisque cela va être fait ensuite. Plusieurs classes thérapeutiques. Ce qui est important, c'est

de voir ces trois classes thérapeutiques puisqu'elles sont contenues dans le libellé de l'AMM : les inhibiteurs du protéasome, les immunomodulateurs et l'anti-CD38. C'est dans l'AMM, au moins trois traitements, dont un représentant de chaque classe.

Les données dont vous allez disposer aujourd'hui, qui vont vous être présentées par nos experts, sont issues de l'étude CARTITUDE-1, étude de phase I-II non comparative, menée chez 113 patients, avec un critère de jugement principal qui est un taux de réponse global évalué par un comité de relecture indépendant sur des critères standardisés, un tas de critères secondaires non hiérarchisés et des données de qualité de vie non comparatives puisque c'est une étude non comparative et qui ne prennent pas en compte la multiplicité des analyses pour lesquelles habituellement, vous ne tirez aucune conclusion formelle, ainsi que des données de comparaison indirecte qui vous seront présentées par Sylvie Chevet.

Nous avons aussi comme experte externe Madame Marguerite Vignon et il y a une contribution de l'Association française du myélome.

M. le P^r COCHAT, Président.- Merci. Madame Vignon.

M^{me} le D^r VIGNON.- Merci beaucoup de m'avoir proposé de participer à l'expertise de CARVYKTI.

Je reviens rapidement sur la gravité de la pathologie. Le myélome multiple est une hémopathie fréquente, le premier diagnostic d'hémopathie en France, avec une incidence plutôt en augmentation. On considère que la moitié des patients ont moins de 70 ans, donc seraient potentiellement éligibles à un traitement par CAR-T cells. Actuellement, les progrès ont été faits surtout sur l'amélioration du traitement de première ligne, avec une amélioration du taux de réponse complète et de la durée de réponse. C'est vrai que ce sont des patients qui vont expérimenter de multiples réchutes, jusqu'à huit ou neuf lignes thérapeutiques avec des durées de rémission de plus en plus courtes. C'est une pathologie qui est complètement réfractaire.

On considère actuellement qu'il existe à peu près cinq classes thérapeutiques principales :

- Les alkylants, en particulier le melphalan qui est utilisé lors des autogreffes.
- Les inhibiteurs du protéasome, il y a trois classes : le bortézomib donné en sous-cutané, l'ixazomib donné en per os et le carfilzomib.
- Les IMiD : le rublimid, le thalidomide.
- L'immunothérapie anti-CD38 : daratumumab, isatuxumab.

Ce que l'on voit apparaître depuis un an, c'est la nouvelle classe des anti-BCMA, les CAR-T cells avec ABECMA et CARVYKTI et également les thérapies bispécifiques qui ont déjà été examinées, comme le teclistamab. D'autres médicaments sont plus anecdotiques, comme le sélinexor et le venetoclax.

Actuellement, les recommandations de traitement de la première ligne, c'est l'activation d'un anti-CD38 et d'un IMiD, plus ou moins avec un inhibiteur de protéasome chez les sujets les plus jeunes. au-delà de la deuxième quantité, en général, à l'industrie de la zone. Au-delà de la première ligne, dans la deuxième ligne, on utilise en général un inhibiteur du protéasome.

Et au-delà de la deuxième ligne, les traitements sont extrêmement variés et dépendent de l'état général du patient et du pronostic de la maladie.

Sur l'étude unique présentée en France, en regardant les protocoles qui ont été reçus, il y a 100 protocoles différents. C'est pour dire qu'actuellement, chez ces patients qui sont potentiellement encore en bon état général, il y a un vrai besoin médical non couvert d'une pathologie qui soit efficace.

Nous avons identifié récemment ce sous-groupe de patients que l'on appelle triple réfractaire. Ce sont les patients réfractaires à l'anti-CD38, réfractaires à un inhibiteur du protéasome et réfractaires aux IMiD. C'est sur les données de vie réelle que s'appuie la comparaison indirecte de cette étude.

L'étude américaine MAMMOTH a été présentée cet été. Elle s'intéresse aux patients réfractaires au daratumumab. 70 % d'entre eux sont triples réfractaires plus ou moins la population d'études. On a une médiane PFS de trois mois chez ces patients et une survie à neuf mois.

En pratique clinique en France, quelles sont les options pour ces patients ? Il y a des accès compassionnels, le melflufen qui est plutôt un alkylant, le selinexor également disponible en compassionnel. Jusqu'à récemment, on avait un anticorps couplé à la chimiothérapie, le belantamab dont l'accès a été restreint du fait d'une efficacité probablement peu importante et d'une toxicité importante. On peut citer comme thérapie disponibles les CAR-T cells, en particulier avec ABECMA qui bénéficie d'un accès précoce.

Les résultats de cette étude, c'est une étude pivot internationale multicentrique de phase 2 en ouvert, qui s'intéresse aux patients qui ont reçu trois lignes et qui sont triples réfractaires. Le critère de jugement principal, c'est le taux de réponse global évalué par un comité de revue indépendant. Et le taux de réponse complète stringente ou de réponse complète est un critère secondaire.

Dans un essai de phase II dans une population dont la survie est considérée à six mois, l'obtention d'une réponse globale peut être considérée, à mon avis, comme un critère de jugement acceptable. En effet, on a une idée des séries historiques et d'autres médicaments qui sont obtenus l'AMM sur ce critère.

Il n'y a pas de comparateur qui serait cliniquement pertinent puisque les comparateurs qui existent actuellement, c'est du compassionnel ou des comparateurs, comme le BLENRAP qui a été quasiment retiré du marché du fait d'une diminution de l'efficacité.

Les patients étaient inclus avant la décision. Il y avait une éligibilité. Après, il y avait trois périodes de traitement : la leucaphérèse, un traitement de (inaudible son 19, 00'09'27), puis une chimiothérapie lymphodéplétive, et enfin l'administration du CAR-T cells. Ils étaient suivis après post-administration avec deux cut-off, un cut-off à peu près à un an et un cut-off à deux ans. 113 patients ont été inclus sur les 113, 97 ont pu recevoir le traitement. Il y a déjà eu une perte de patients qui sont décédés ou qui ont présenté une progression de leur maladie entre la leucaphérèse et la réinjection. L'âge médian des patients était de 60 ans, des patients très lourdement traités avec un délai médian jusqu'à cinq ans. Ils avaient six lignes de traitement.

Le résultat des faits observés est extrêmement intéressant et inattendu à ce stade de la maladie, avec une réponse globale au-delà de 90 % et 60 % de très bonnes réponses. Parmi les 97 patients traités, 96 % de réponses globales et 60 % de très bonnes réponses. Cette réponse a l'air de se maintenir dans le temps puisqu'à la date de cut-off de l'analyse finale, donc à 27 mois, 60 % des patients répondeurs n'avaient pas rechuté, ce qui donne une survie sans progression environ à 24 mois pour des patients qui ont reçu une injection de CAR-T cells. Quand on met en perspective l'étude MAMMOTH, ils sont bien au-delà de ce qui est attendu dans cette population.

Je voulais revenir sur la thérapeutique, le CAR-T cells. La question, c'est la comparaison avec l'autre CAR-T cells. Je ne peux pas rentrer dans les discussions scientifiques mais c'est un produit un peu différent d'ABECMA. Le CAR-T cells de CARVYKTI, le CAR a été construit à partir de la partie de chaîne lourde de la partie variable d'hémoglobine de chameau, ce qui lui permet d'avoir une diminution d'immunogénicité et qui a permis de coupler deux épitopes d'ABECMA sur le CAR au lieu d'en avoir un seul, d'améliorer l'avidité du CAR pour la cellule tumorale et de permettre son expansion plus rapide.

Par rapport à ABECMA, il y a moins de cellules réinjectées. On voit que la quantité de cellules par kilo est beaucoup plus faible. Par contre, il y a une expansion *in vivo* plus importante. C'est d'ailleurs pour cela probablement que les effets secondaires sont plus retardés. Les CRS arrivent plutôt à sept jours, ainsi que les effets secondaires neurologiques. Le laboratoire a pas mal communiqué pour dire que c'était différent. Les résultats bruts sont un peu supérieurs, mais on ne peut pas comparer des études de phase II qui n'incluent pas les mêmes patients.

Pour revenir sur la toxicité, le profil de tolérance nécessite son administration en milieu spécialisé. On a des effets secondaires spécifiques aux CAR, les CRS avec 4 % de grade 3-4, 2 % de grade 3-4 pour les ICAN. Ce sont des effets secondaires attendus.

Je voulais souligner deux choses. Il y a énormément d'infections, 13 % de sepsis ou pneumonie grade 3-4 avec 3 patients décédés en fin d'étude, 16 qui sont considérés comme un effet indésirable du CAR essentiellement infectieux, donc une toxicité du traitement importante, même à long terme. Il y a les complications immédiates et il y a l'immunodépression post-CAR-T qui peut être cause de décès.

Ils ont noté une neurotoxicité particulière tardive qui a touché 14 % des patients à l'étude, qui s'est présentée sous forme de syndrome parkinsonien. Ils ne sont pas résolus et on n'a pas d'explication. Si le médicament doit être utilisé à plus large échelle, je pense qu'il faudra une attention particulière pour cet effet secondaire, qui n'est pas forcément un effet secondaire acceptable.

Voilà pour les données de la phase II. Je reviendrai rapidement sur les comparaisons indirectes. Cela va être rediscuté plus tard.

Les études, on commence à bien connaître les études MAMMOTH et EMMY qui sont présentées régulièrement par le laboratoire pour les données de vie réelle. Effectivement, dans cette population, on s'attend à une durée de survie d'environ six mois. Quand on arrive à une PFS de 24 mois, ce sont des résultats qui n'ont pas été vus précédemment dans cette

population.

Je n'ai pas interprété les données de comparaison par rapport aux autres essais thérapeutiques qui avaient inclus les patients. Pour moi, les effectifs sont faibles. Je n'arrive pas à retirer de conclusion de ces essais.

La qualité de vie des patients est très améliorée. Quand les patients répondent, ils ont une meilleure qualité de vie. Et contrairement aux autres thérapeutiques proposées dans le myélome, on a une seule injection de traitement. C'est vrai que les patients se plaignent énormément du fait que les traitements du myélome sont des traitements à vie et qu'ils doivent revenir régulièrement à l'hôpital de jour. Le schéma de traitement permet d'envisager une reprise d'une vie sociale et du travail. C'est très important pour les patients.

En conclusion, les CAR-T cells anti-BCMA, pour nous cliniciens, cela représente un vrai espoir puisqu'il y a un besoin médical qui n'est pas couvert. Par contre, il y a énormément de limites dans cette étude qui n'est pas randomisée et une toxicité probablement importante qu'il va falloir apprendre à gérer. Il y a encore pas mal d'études et améliorations à avoir sur ces médicaments.

M. le P^r COCHAT, Président.- Sylvie.

M^{me} le P^r CHEVRET, pour la HAS.- C'est un gros dossier parce que le laboratoire a envoyé plein de choses pour pallier l'insuffisance sûrement de son essai.

J'ai essayé de regarder, comme l'avait dit le chef de projet, par rapport à ABECMA. On dispose d'une part d'un essai de phase II en ouvert non comparatif. Comme pour ABECMA, c'est une réunion des sept phases dites 1b et deux phases II, puisqu'il y a un essai de recherche de doses qui a été planifié comme tel, donc les données sont regroupées à celles de l'essai phase II lui-même.

Les 113 patients qu'on décrit sur l'étude CARTITUDE-1, pour moi, c'est la réunion a posteriori qui n'a pas été anticipée dans un protocole des données :

- d'un essai de phase 1b de recherche de doses qui était basé sur 35 patients ;
- d'un essai de phase II dont l'objectif était l'étude de l'efficacité basée sur 78 patients.

La première chose est que la réunion des deux n'avait pas été clairement précisée.

La deuxième chose, c'est que sur la phase 1b elle-même, c'est une étude qui visait à déterminer la dose à recommander pour la phase II, c'est écrit comme cela dans le protocole. C'est très clair, comment on définissait cette dose justement comme celle qui était associée à une proportion de malades inférieurs à 20 %, avec une toxicité de doses limitantes. C'est bien décrit dans le protocole, mais je n'ai trouvé nulle part la description de cet essai de recherche de doses en termes de résultats. Cela m'a un peu gêné. J'ai trouvé que même la dose retenue, on ne sait pas comment ils l'ont choisie. Un schéma d'escalade et de désescalade est décrit, mais les données ne semblent pas en accord avec le protocole du tout. Manifestement, j'ai l'impression que tout le monde a été traité à la même dose. C'est la seule justification a posteriori que nous a donnée le laboratoire pour le fait de les avoir regroupés.

Il y avait quand même beaucoup d'événements indésirables de grade 3-4. J'ai trouvé à un endroit dans un rapport intermédiaire que 24 des 25 sujets avaient présenté un événement indésirable de grade 3-4 : 4 malades avaient eu un CRS de grade 3-4 et 6 des événements indésirables graves, dont une encéphalite.

La phase II visait à estimer le taux de réponse global de la dose définie en phase 1. Elle a été revue et évaluée par un comité de revue indépendant environ six mois après la réinjection des cellules. Cela m'amène à la deuxième chose qui m'ennuie dans ces essais, c'est que ce n'est pas l'intention de traiter, c'est l'intention de traiter modifiée, qui est justifiée par le laboratoire comme la population d'analyses. Ce sont les malades qui sont réinjectés. Il faut que vous sachiez que sur les 113, 97 sont réinjectés, soit à peu près 86 %. C'est à peu près la même chose sur la phase I et la phase II. Le laboratoire dit que c'est la population la plus appropriée pour évaluer l'efficacité de leur molécule à la posologie de l'AMM. Je pense que ce n'est pas tout à fait correct parce qu'il me semble que le traitement commence par l'aphérèse. C'est à ce moment qu'on demande aux hôpitaux de payer ce médicament.

Les malades inclus, ils ont regroupé les 35 et les 78, cela fait 113. Les résultats sont présentés de façon globale. Je me suis demandé s'ils n'avaient pas été regroupés parce qu'en termes de réponses sur l'ITT modifiée des malades réinjectés, il y a 100 % de réponses sur la phase 1b, alors qu'il n'y en a que 97 % sur la phase II, ce qui amène à un taux de réponse forcément plus élevé puisqu'on le dilue avec 100 % de réponses.

Il y a des critères secondaires, mais sans aucune hypothèse, ni hiérarchie. Il y a sept critères secondaires dont on a déjà parlé.

Au total, j'ai trouvé que cet essai non comparatif avait toutes les limites de tous les essais non comparatifs, avec possiblement un biais de sélection lié l'analyse des seuls cas traités. Si vous calculez le taux de réponse en ITT, on tombe de 97 à 70 %, ce qui est proche des 67 % observés avec ABECMA.

Les comparaisons indirectes, le laboratoire est prolix puisqu'il nous donne à la fois des comparaisons indirectes sur données individuelles à travers des comparaisons via des calculs de score de propension pour essayer justement de rendre les groupes échangeables en termes de facteurs de conclusions initiaux. Il n'y a pas de comparateur pertinent, donc ils utilisent des données dites de vie réelle issues de deux cohortes, la cohorte EMMY française de l'IFM et la cohorte MAMMOTH américaine.

La cohorte MAMMOTH américaine est rétrospective. Je n'ai pas bien compris. Le mode d'échantillonnage dans la cohorte française est très compliqué. Ils ont pris des malades de façon consécutive sur des périodes, ils ont arrêté, puis ils ont recommencé. Cela devait être un problème d'argent peut-être.

Une chose est sûre, c'est que la limite principale, avant de parler des biais de confusion, c'est sur la date index puisque pour les CAR-T, elle est facile à savoir. La date index, c'est la date de réinjection pour l'ITT modifiée. Comme ils présentent aussi des analyses en ITT, c'est la date d'aphérèse. Pour les données de vie réelle, c'est moins facile. Ils prennent la date de début d'une ligne, quelle qu'elle soit, puis pour le nombre d'ITT modifié, ils rajoutent un délai à tout le monde, qui n'est pas le même d'ailleurs dans les deux études. Cela m'a étonné. On leur a

posé la question, mais ils ne nous ont pas répondu clairement. Sur MAMMOTH, ils rajoutent 47 jours et sur EMMY, 52 jours, pour corriger éventuellement, de manière déterministe pour chaque patient de la cohorte, ce fameux biais d'immortalité de l'essai CARTITUDE.

Par ailleurs, je me suis aperçue que c'est ce que je vous ai présenté comme diapositive hier. C'est là où ils ont calculé des effets. Ils ont estimé l'effet moyen du traitement chez les seuls traités dans la population d'overlap chez les seuls contrôles et chez tout le monde. On a des résultats à foison. Indépendamment de ce problème de date index, il y avait un large déséquilibre au départ des populations de vie réelle et de l'essai – que je pense assez compréhensible vu la maladie – qui pose des problèmes sur l'hypothèse sous-jacente d'overlap. Si on veut reconstruire un essai, il faut que les malades soient éligibles aux deux groupes. Il y a des déséquilibres résiduels qui persistent. Je vous ai dit que c'était mesuré sur les différences moyennes standardisées. Il y a un nombre non négligeable de facteurs de confusion qui sont pris en charge, mais qui restent différents avec des SMD supérieurs à 10 % entre les groupes. Je pense que le niveau de preuve de ces comparaisons indirectes sur données individuelles me semble limité.

Enfin, on a droit, comme sur ABECMA qui représentait trois MAIC. Là aussi, on a droit à une MAIC de CARVYKTI contre des comparateurs cliniquement pertinents à partir de données publiées cette fois-ci, donc sur la base de données agrégée avec ABECMA, blenrep et nexpivio. Ce sont des comparaisons de MAIC non ancrées. Cela suppose que les courbes sont échangeables et que n'importe quel malade aurait pu participer à n'importe quel essai, c'est-à-dire que les populations cibles étaient les mêmes. J'ai l'impression que les stades ISR ou les risques cytogénétiques pouvaient différer entre les études, ce qui me semble être une limite à ces MAIC.

Globalement, vous l'avez compris, il me semble que le chef de projet vous l'avait déjà dit, j'ai surtout présenté les limites de ces comparaisons. Je vous remercie.

M. le P^r COCHAT, Président. Merci Sylvie. Il nous reste l'association AF3M.

M. le D^r THIERRY. - C'est une association agréée en voie de renouvellement. Elle a déjà fait une contribution datée d'avril et a été reçue en audition en juin. Elle présente cette contribution Pour revenir sur certains points et surtout sensibiliser la Commission de la Transparence.

Elle commence par rappeler qu'aucun malade français n'a été inclus dans l'étude CARTITUDE de phase II sur lequel s'appuie le dossier pour la présente évaluation. Le nombre de patients dans CARTITUDE-4 de phase III, qui est en cours, est très limité, puisque 19 patients sur les 34 malades français ont bénéficié du CARVYKTI, avec des critères d'inclusion différents entre CARTITUDE-2 et CARTITUDE-4.

Je passe puisqu'on avait déjà vu l'impact sur la maladie, qui est basé sur une étude près de 422 malades de myélomes mesures multiples et les aidants. 62 % des malades sont déclarés être combattifs. Ils dénoncent une absence de prise en charge des symptômes des traitements courants.

Sur le CAR-T précisément, ils la présentent, en citant également les anticorps monoclonaux dits spécifiques, comme la seule chance de survie à court terme. Ils parlent de résultats

exceptionnels, voire inattendus, tant en termes de survie avant la nouvelle progression de la maladie que de survie globale, avec une médiane de survie qui n'est pas atteinte avec un an de recul. Ils parlent d'innovation, de rupture et disent que la HAS doit prendre en compte le caractère d'urgence sanitaire de l'accès à cette CAR-T.

L'expérience avec le médicament évalué est limitée. Ils citent l'importance de disposer du dispositif DESCART, l'outil d'enregistrement mis en place avec l'IFM et LYSA. Il y a deux verbatims de patients. Un patient a été transfusé en juin. Il n'a pas d'effets secondaires hormis la fatigue. Et surtout un retour positif d'un malade de 74 ans, avec un résultat très positif après quatre chutes successives, qui retrouve une qualité de vie inattendue, l'espoir d'une rémission prolongée, voire d'une guérison.

Pour l'association, l'accès à cette CAR-T de deuxième génération est une source d'espoir majeure, avec l'espoir de retrouver une qualité de vie fortement améliorée. Ils passent un message à la HAS en concluant qu'il faut tenir en compte l'importance de l'accès à ces CAR-T en situation d'urgence sanitaire. Ils félicitent l'évolution de la doctrine de la HAS et terminent en disant qu'en l'absence de traitement approprié, dans le cadre d'un tel dossier, avant de décider d'une absence d'un SMR, la HAS doit prendre en compte la situation des patients concernés qui, sans alternative thérapeutique, sont confrontés à un risque léthal à court terme. Cela doit être mieux reconnu et pris en compte.

M. le P^r COCHAT, Président.- Merci. Il y a une première question d'Étienne Lengliné.

M. le D^r LENGLINÉ, pour la HAS.- Je n'arrive pas à retrouver l'information. Le produit d'aphérèse, c'est un produit frais ou un produit congelé ? C'est pour rebondir sur la remarque de Sylvie sur le T0 de la cohorte, des patients traités par CAR-T. Le T0, ce n'est pas si simple non plus dans la cohorte des patients traités. Si c'est un produit frais qui est nécessaire, cela veut dire qu'il faut demander un shot d'envoi, donc un peut-être un temps d'attente entre l'éligibilité et le moment. Cela complexifie encore l'interprétation de tous ces essais de phase II de CAR-T en dernière ligne. Je n'arrive pas à retrouver l'information.

Et une remarque pour rassurer la commission, il y a plusieurs études de phase III comparatives en cours, pas chez des patients qui ont épuisé toutes les lignes de traitement mais à partir de la deuxième rechute. Il y a une étude phase III versus des comparateurs au choix de l'investigateur. Il y a aussi deux études de phase III prévues ou commencées en première ligne versus un traitement standard chez les patients autogreffés et les patients non-autogreffés.

M. le P^r COCHAT, Président.- Sylvie.

M. le P^r CHEVRET, pour la HAS.- Je voulais te demander, Étienne, une chose parce que j'en ai parlé avec Madame Thieblemont. Dans ABECMA, c'est écrit clairement (87,5 %,) mais dans CARTITUDE, je n'ai pas trouvé l'information, les patients bénéficient pour beaucoup d'un bridging. Elle me disait que c'était presque assimilable à une nouvelle ligne. Je me demandais comment tu le pensais. Quand ils appartiennent, ils appartiennent sur le nombre de lignes. Elle disait que le fait d'avoir un bridging, c'est presque une ligne supplémentaire, donc cela les pénalise. C'est vrai ou non ?

M. le D^r LENGLINÉ, pour la HAS.- Les stratégies de bridge, c'est-à-dire le traitement qu'on fait

entre l'aphérèse et le moment de la réinjection dans l'attente de la production du CAR est ultra-différente dans tous les essais de CAR-T, qui peut aller d'une interdiction de faire un bridge jusqu'à l'autorisation d'un peu de corticoïdes – là, c'est vrai que c'est difficile de considérer que c'est une ligne – à éventuellement des chimiothérapies qui auraient pu être des comparateurs de chimiothérapies palliatives. Ce sont des patients qui ont une médiane de six lignes de traitement. Il est vrai qu'on ne s'attend pas à ce qu'ils puissent être mis en rémission avec n'importe quel bridge possible.

M^{me} le D^r VIGNON.- Je suis d'accord. Il me semble que c'est du congelé, mais c'est à vérifier. Ce sont des produits congelés. Je suis tout à fait d'accord sur le fait que quand l'analyse est faite que sur les patients qui ont reçu le CAR-T, on enlève les patients les plus graves qui ont évolué entre l'aphérèse et la réception du CAR. Il y a un énorme biais.

Le bridge dans le myélome, ces patients sont sans ressources thérapeutiques. Aucun des traitements que l'on peut leur proposer n'a un espoir de réponse complète quasiment. Autant dans le lymphome, il y a des deuxième ou troisième lignes qui peuvent être efficaces et qu'il y a un biais induit par le bridge, autant dans le myélome, je pense que c'est moins vrai.

M. le P^r COCHAT, Président.- Monsieur le chef de projet.

Un chef de projet, pour la HAS.- Pour vous donner l'information que sur les 97 patients qui ont reçu CARVYKTI, 75 % ont reçu ce fameux traitement d'attente.

M. le D^r LENGLINÉ, pour la HAS.- C'était quoi ? C'étaient des corticoïdes ? On a le détail ?

M^{me} le D^r VIGNON.- Je ne crois pas que ça soit décrit.

M. le D^r LENGLINÉ, pour la HAS.- De mémoire, c'étaient essentiellement des corticothérapies. Je ne suis pas sûr que ce soit ultra pertinent.

M. le P^r COCHAT, Président.- Albert.

M. le Dr TRINH-DUC. Madame Vignon, compte tenu de ce que vous avez dit, malgré l'arrivée d'études de phase II qui seront probablement en ouvert, la question de ne pas inclure ceux qui se sont aggravés en attente du produit va se retrouver également. Forcément, ceux qui auront le traitement seront les moins graves.

M^{me} le D^r VIGNON.- C'est sûr. D'autant qu'il y a ce délai de préparation très long, qui dure quasiment un mois. Il y a quand même 12 décès. C'est beaucoup.

M^{me} le P^r CHEVRET, pour la HAS.- Je ne comprends pas pourquoi on les a exclus parce que cela fait partie de la stratégie du traitement.

M^{me} le D^r VIGNON.- Vous avez raison.

M^{me} le P^r CHEVRET, pour la HAS.- Au moment où vous le choisissez.

M^{me} le D^r VIGNON.- D'ailleurs, compte tenu du temps d'attente des CAR-T en France, on ne peut pas proposer, à un patient qui a une maladie rapidement progressive, un traitement par

CAR-T cells. Les essais de phase III ont d'autres biais. Les comparateurs sont faibles. Je connais moins bien l'essai CARTITUDE-4, mais la comparaison KarMMA avec ABECMA, les comparateurs ne sont pas très pertinents. De toute manière, ce sont des patients qui n'ont pas beaucoup d'alternatives thérapeutiques.

M. le P^r COCHAT, Président.- Monsieur le chef de projet.

Un chef de projet, pour la HAS.- Je projette le traitement d'attente selon le type.

M. le D^r LENGLINÉ, pour la HAS.- Les deux tiers, ce sont des corticoïdes.

M. le P^r COCHAT, Président.- Avec d'autres choses, donc peut-être un peu moins que les deux tiers parce que c'est probablement associé aux autres. Si on additionne les trois autres, cela fait peut-être un peu plus, mais ce n'est pas une majorité.

M^{me} le D^r VIGNON.- Il y a toute une discussion actuellement sur le bon traitement d'attente en plus, parce qu'il ne faut pas diminuer l'efficacité des CAR-T et du traitement d'attente. C'est le débat actuel sur l'optimisation des CAR-T.

M. le P^r COCHAT, Président.- On vous remercie. On va finir de discuter et voter. Merci beaucoup pour votre intervention et votre expertise. Au revoir.

Est-ce que vous aviez des commentaires ou questions en complément ? Sylvie Castaigne.

M^{me} le D^r CASTAIGNE, pour la HAS.- Il se trouve que les derniers dossiers sur le myélome, je les avais tous vus. Cela m'a permis de revoir un petit peu tout cela. Tout ce qu'on peut dire avec cette étude sur les CAR-T, c'est vrai que c'est innovant. On l'avait déjà dit au moment de l'accès précoce. C'est une maladie grave, c'est innovant. Les résultats sont apparemment assez impressionnants. Par contre quand on veut évaluer un bon ASMR, cela me paraît absolument impossible avec un dossier comme celui-là, à cause de toutes les méthodologies que nous avons vues, qui sont très bien expliquées, mais c'est évident que c'est une population de patients hyper-sélectionnés qui peut avoir ce traitement. On le sait bien. Ce sont des patients qui même s'ils sont en rechute dans la phase évolutive de leur myélome, peuvent attendre d'être incluables dans l'étude. Ensuite, ils peuvent attendre après la cytophérèse. À la fin, on a une population, avec les faibles nombres de patients qui sont traités dans toutes ces études, qui ne représentent pas la vie réelle. Dans une étude randomisée, on aurait probablement des résultats qui seraient un peu diminués. Je ne mets pas en cause l'intérêt de continuer de tels traitements, mais ce qui est sûr, c'est qu'il faut qu'ils soient comparés.

J'ai regardé pendant qu'on parlait sur le site américain pour voir ce qui était prévu. Une étude après la première rechute est prévue. Elle est active, mais elle n'a pas commencé à recruter d'après ce que j'ai vu. Ensuite, très souvent, cela passe directement à la première intention. C'est vrai qu'on va vite en besogne et on n'aura pas plus d'éléments sur l'intérêt des CAR-T dans l'indication dont on parle actuellement. C'est assez logique qu'on ne continue pas à vouloir étudier ce médicament qu'en quatrième ligne. On n'aura pas plus de réponses que ce qu'on a là.

C'est vrai que cliniquement, c'est très faible. C'est une population hyper sélectionnée, donc

les résultats sont certainement un peu meilleurs que ce qui se passera si cela était utilisé *largamano*, si on peut dire. Ils ne seront jamais utilisés *largamano*, étant donné les difficultés de réalisation. Je trouve qu'on se rapproche un tout petit peu de ce qui s'est passé pendant très longtemps avec les allogreffes. On ne pouvait pas randomiser et on continuait toujours. Finalement, certaines indications d'allogreffes sont tombées avec l'arrivée d'un autre médicament.

Dans le cadre du myélome, on a vu la dernière fois les anticorps anti-BCMA. On aura peut-être bientôt des médicaments qui vont approcher la même cible et le même niveau d'indication que ce que l'on voit aujourd'hui dans le myélome avec les CAR-T. C'est vrai qu'avec le dossier que l'on a aujourd'hui en inscription, on n'a rien de plus que ce qu'on avait au moment de l'accès précoce et on n'a aucune raison de donner une ASMR III, comme le réclame le laboratoire.

M. le P^r COCHAT, Président.- Je vous propose qu'on passe au vote à la lumière de tout ce qui a été dit.

M. le D^r LENGLINÉ, pour la HAS.- Ce ne serait pas ultra-logique de faire différents d'ABECMA. C'est la même situation clinique, le même besoin médical et le même niveau de preuve.

M. le P^r COCHAT, Président.- C'est comme cela que le chef de projet l'avait présenté au départ.

Un chef de projet, pour la HAS.- Je me permets de rajouter quelque chose avant le vote. Le laboratoire sollicite un ISP, donc je pense qu'il faut que vous le votiez. Ensuite, je vous propose d'aligner également vos demandes d'étude post-inscription par rapport à ce qui avait été fait pour ABECMA.

M. le P^r COCHAT, Président.- Tu peux nous rappeler ce qu'on avait demandé pour ABECMA précisément.

Un chef de projet, pour la HAS.- Un registre appuyé sur DESCAR-T et être destinataire également des résultats de la phase III randomisée, quand bien même elle ne se situe pas exactement dans la même ligne.

M. le P^r COCHAT, Président.- Tout à fait d'accord. En tout cas, DESCAR-T, c'est sûr.

M^{me} KELLEY.- ABECMA n'avait pas d'ISP, SMR important et une ASMR V. On propose de voter l'alignement à ABECMA.

M. le P^r COCHAT, Président.- Y compris l'ISP, c'est-à-dire y compris pas d'ISP.

Sylvie.

M^{me} le P^r CHEVRET, pour la HAS.- Plutôt que demander de faire des comparaisons indirectes dont on a vu qu'elles sont rarement concluantes, est-ce qu'on ne pourrait pas leur demander qu'ils fassent des études prédictives de la réponse sur leurs données. Parmi les 113, est-ce qu'on peut prédire qui sont ces 97 ? Là, ils ne sont pas nombreux. Mais justement, si on a une cohorte plus grande, pour mieux cibler les malades qui en bénéficient.

M. le P^r COCHAT, Président.- Est-ce que tu penses que c'est spécifique des CARVYKI ? C'est en général.

M^{me} le P^r CHEVRET, pour la HAS.- D'une façon générale, c'est par rapport à la réunion qu'on a eue hier sur les sur les essais non comparatifs.

M. le P^r COCHAT, Président.- Est-ce que ce n'est pas quelque chose qu'on pourrait demander plutôt à DESCAR-T ?

M^{me} le P^r CHEVRET, pour la HAS.- Par rapport à nos demandes sur les essais non comparatifs, plutôt que de leur demander de faire des cohortes et d'arriver avec des comparaisons indirectes en veux-tu en voilà, avec Paul, on est d'accord pour dire qu'ils ont mis le paquet. On ne sait pas si c'était possible de prédire les malades qui sont allés jusqu'à la réjection.

M. le P^r COCHAT, Président.- Je ne remets pas du tout en cause la pertinence de ce que tu dis. Je suis totalement de ton avis, c'est ce qu'on aimerait, mais je demande s'il faut qu'on s'adresse à un produit et à un laboratoire.

M^{me} KELLEY.- Vu qu'on leur demande de faire une étude de cohorte et de nous donner des résultats sur une cohorte, on pourrait préciser que dans la cohorte, on voudrait savoir s'il y a des facteurs...

M. le P^r COCHAT, Président.- *A posteriori*, on aurait pu le faire pour les autres, mais on ne l'a pas fait.

M^{me} le P^r CHEVRET, pour la HAS.- À ce moment-là, on ne le demandera jamais.

M. le P^r COCHAT, Président.- Oui, mais on peut l'avoir de DESCAR-T, j'espère. Je ne sais pas.

M^{me} le P^r CHEVRET, pour la HAS.- Je m'abstiens.

M. le P^r COCHAT, Président.- Je ne sais pas non plus. Mais oui, on peut leur demander, je suis d'accord. On peut le ajouter. On peut le faire, mais cela n'empêche pas qu'il faut essayer de le soumettre à DESCAR-T aussi. On va essayer de les rencontrer prochainement. On les avait rencontrés il y a longtemps, il y a deux ans à peu près. Il faut qu'on les revoie.

Je vous propose de voter alignement ou pas, c'est-à-dire SMR, ASMR V et pas d'ISP.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} LUZIO.- 22 votants, pour un alignement à 22 voix.

Un chef de projet, pour la HAS.- Est-ce que c'est bon pour vous si on l'adopte sur table ?

M. le P^r COCHAT, Président.- Oui.