



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 23 novembre 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. CARVYKTI – Audition – Inscription

Michel Clanet, Vice-Président.- Nous faisons entrer le laboratoire JANSSEN-CILAG.

(Véronique Schmitt, Philippe Moreau et Jonathan Pentel rejoignent la séance.)

Michel Clanet, Vice-Président.- Bonjour, Madame et Messieurs représentant le laboratoire JANSSEN-CILAG. Vous êtes venus pour une audition pour votre produit, le CARVYKTI. Nous allons d'abord écouter la présentation du chef de projet, puis nous vous donnerons la parole pour une présentation d'un quart d'heure précisément. Nous aurons ensuite dix minutes pour discuter puis nous délibérerons.

Un chef de projet, pour la HAS.- Rebonjour à tous. Vous recevez aujourd'hui le laboratoire JANSSEN pour une demande d'audition concernant l'inscription de CARVYKTI, qui est un CAR-T, dans son indication d'AMM obtenue en mai 2022 dans le traitement des patients adultes atteints d'un myélome multiple en rechute et réfractaire qui ont reçu au moins trois traitements antérieurs incluant un agent immunomodulateur, un inhibiteur du protéasome et un anticorps anti-CD38. Cette demande d'inscription en droit commun fait suite à une demande d'accès précoce post-AMM dont je vais reparler juste après.

Pour vous rappeler le contexte, il s'agit exactement du même libellé d'AMM qu'un autre CAR-T, ABECMA, que vous avez déjà vu en accès précoce et en droit commun. En ce qui concerne l'accès précoce, la HAS a octroyé à ABECMA et CARVYKTI un accès précoce post-AMM dans un champ identique mais restreint par rapport au libellé de l'AMM, c'est-à-dire uniquement lorsque toutes les options thérapeutiques ont été épuisées sur l'avis d'une RCP. Pour ABECMA, en droit commun, vous disposiez de données d'une étude de phase 1-2 non comparative, de données de comparaison indirecte aux limites méthodologiques que vous avez considérées majeures, et vous avez octroyé à ABECMA un SMR important, une ASMR V et une absence d'ISP.

Concernant le dossier CARVYKTI que vous allez voir en audition, vous disposez également de données issues d'une étude de phase 1-2 non comparative, qui est l'étude CARTITUDE-1, ainsi que de données de comparaison indirecte. Lors de votre examen initial, qui est l'objet de cette phase contradictoire, vous avez considéré que les données de comparaison indirecte comportaient des limites méthodologiques majeures et que la validité des modélisations ne pouvait pas être assurée.

Vous avez voté un alignement de CARVYKTI sur ABECMA avec un SMR important, une ASMR et une absence d'ISP.

Je laisse la parole au laboratoire.

Michel Clanet, Vice-Président.- Vous avez la parole pour un quart d'heure.

Véronique Schmitt.- Merci beaucoup. Nous sommes réunis pour parler de CARVYKTI. Bonjour, Monsieur le Vice-Président. Bonjour à tous. Merci pour cette introduction. Je suis Véronique Schmitt, du laboratoire JANSSEN, et je vais faire une courte introduction. Je suis accompagnée

aujourd'hui de Jonathan Pentel, Directeur médical chez JANSSEN France, et du Professeur Philippe Moreau, hématologue à Nantes et Président de l'IFM. Nous sommes tous ensemble dans la même salle au siège de JANSSEN France.

Nous sollicitons la commission de transparence pour une évaluation dans le cadre du droit commun de notre spécialité CARVYKTI, un CAR-T cell indiqué dans le myélome multiple chez les patients en rechute qui ont bénéficié de trois traitements antérieurs et qui sont en impasse thérapeutique.

CARVYKTI est une innovation thérapeutique qui a été évaluée comme telle avec l'octroi d'un accès précoce par la HAS. Il est à noter qu'à ce jour, CARVYKTI est disponible en France, le premier et le seul pays à pouvoir en bénéficier. CARVYKTI, de par sa structure et son mécanisme d'action innovants, avec ses deux sites de fixation sur le BCMA, est unique et différent d'ABECMA. Enfin, CARVYKTI répond à un besoin médical très insuffisamment couvert.

Dans ce cadre, nous sollicitons donc un niveau d'ASMR III en reconnaissance du progrès thérapeutique incontestable qui est apporté par CARVYKTI comme d'autres CAR-T il y a quelques années. Nous sollicitons une ASMR de niveau III eu égard à la sévérité de la maladie, au besoin médical et surtout à la quantité d'effet sans précédent démontrée au travers de l'étude CARTITUDE-1, que ce soit sur le taux de réponse, sur la progression ou sur la survie globale.

Je vais laisser la parole au Professeur Moreau qui va revenir sur l'efficacité de CARVYKTI et sur son expérience avec ce produit.

Philippe Moreau.- Bonjour à tous. Je suis Président de l'Intergroupe francophone du myélome. J'ai participé au développement de nombreux nouveaux médicaments, dont les CAR-T et les anticorps bispécifiques. Je vous remercie de m'écouter aujourd'hui.

Il est très important d'avoir bien en tête le devenir des patients qui ont épuisé les immunomodulateurs, les inhibiteurs du protéasome et les anticorps anti-CD38, qui sont en fait les trois grandes classes du traitement du myélome. Cette étude LOCOMMOTION est pour nous une étude extrêmement importante. C'est une étude prospective de vie réelle sur un très grand nombre de malades traités en Europe ou aux États-Unis, 248 malades. Ces malades ont été traités pendant exactement la même période que l'essai CARTITUDE.

Le devenir de ces patients qui sont réfractaires, qui ont épuisé toutes les lignes thérapeutiques, est le suivant lorsqu'ils n'ont pas reçu de CAR-T. Voici le taux de réponse globale à tout ce qu'on peut essayer de leur proposer, et c'est intéressant de savoir que dans cette étude les malades ont reçu 90 traitements différents, ce qui veut dire qu'il n'y a vraiment aucun standard de traitement dans cette population d'« unmet needs ». Il y a 30 % de réponse, une PFS à 4,6 mois et une survie globale à 1 an en médiane.

LOCOMMOTION est une étude prospective qui a été évaluée, en termes de réponse et de critères de PFS et de survie, par un comité indépendant. Pour nous, c'est le benchmark. Vous voyez malheureusement l'évolution dramatique de ces patients. Récemment, trois médicaments ont obtenu une autorisation par l'EMA, à savoir le belantamab mafodotin, le

sélinexor et le melflufen. Vous voyez que pour des malades très avancés en échec de trois traitements antérieurs, le taux de réponse est toujours à peu près le même, de 30 %. La PFS est toujours d'environ 3 à 4 mois et la médiane de survie est de 12 mois. Clairement, nous avons là trois médicaments qui sont à mon avis sous-optimaux.

Par contre, le développement de l'immunothérapie et des CAR-T cells change la donne puisque vous voyez qu'ABECMA donne, en intention de traitement, 60 % de réponse. On double le taux de réponse. Il donne une PFS aux alentours de 8 mois et une survie médiane d'un peu plus de 1 an et demi, un peu moins de 2 ans. Là, nous avons vraiment un changement de paradigme avec le CAR-T ABECMA.

CARVYKTI, que nous évaluons aujourd'hui, est un CAR-T totalement différent. Certes, il cible le BCMA, qui est toujours exprimé par la cellule tumorale, mais le construct du CAR-T est très particulier. La chaîne lourde d'immunoglobulines qui est exprimée à la surface du lymphocyte T modifié a deux domaines de fixation sur le BCMA, et cela lui confère une affinité bien plus importante et une avidité beaucoup plus importante aussi vis-à-vis de la cellule tumorale.

L'essai qui nous concerne est l'essai CARTITUDE, avec un très grand nombre de patients qui ont été analysés en intention de traitement. Ce sont des patients qui ont eu une aphérèse, 113 malades. Comme toujours avec les CAR-T, dans cette situation de malades très avancés, ils avaient tous eu au moins trois lignes de traitement antérieures, ils avaient tous eu des inhibiteurs du protéasome, des IMiD et des anti-CD38. Ils étaient triples réfractaires pour 90 % des patients. On voit que nous avons seulement 97 patients et que l'on perd toujours 10 % des malades entre le temps de l'aphérèse et le temps de la réinjection des CAR-T. Cela veut bien dire qu'il s'agit d'une population de patients très avancés, puisqu'ils ne sont en fait même pas capables d'attendre la réinjection des CAR-T pour 10 % des malades.

Ces patients, avec six lignes de traitement antérieures en médiane, ont reçu une dose de 0,75 million de CAR-T par kilogramme. Si on compare par rapport à l'ABECMA, c'est 10 fois moins, ce qui prouve bien que ce CAR-T est totalement différent de l'ABECMA, que vous avez déjà évalué.

Les taux de réponse globaux en intention de traitement sur les 113 malades aphérésés sont très hauts, à 84 % c'est beaucoup plus que l'ABECMA. Quand on regarde les malades qui ont été réinfusés, il y a 98 % de réponses. Ce sont des données qui n'ont jamais été observées dans le myélome, avec des taux de réponse qui pour nous sont colossaux, incluant 82 % de réponses complètes. C'est vraiment extrêmement important.

Vous savez que dans le traitement du myélome, plus on avance dans l'histoire de la maladie, moins la maladie répond. Lorsqu'on regarde la population des malades en intention de traitement modifiée, les 97 % de malades réinjectés, dans la ligne de traitement antérieure, 22 % d'entre eux avaient une maladie qui était progressive, qui n'avait jamais répondu à la ligne de traitement antérieure. Quand vous regardez la réponse à l'ABECMA, 100 % des malades ont répondu. Quand vous regardez la population de maladies stables, un traitement antérieur immédiatement avant cilta-cel qui n'avait pas entraîné de réponse, on a un taux de réponse qui est de 97 %, donc ce sont des résultats tout à fait impressionnants.

Le suivi médian de l'essai est de 27 mois. C'est un suivi médian qui permet d'avoir des résultats tout à fait stables. Nous sommes à plus de 2 ans de survie. Quand vous regardez la survie sans progression, en médiane elle est non atteinte. Quand vous regardez la survie globale médiane, elle est non atteinte avec 65 % des malades qui sont encore en vie, avec un suivi médian de 2 ans. Nous sommes donc à des résultats complètement différents de l'ABECMA. La survie sans progression est beaucoup plus longue et lorsqu'on regarde la courbe de survie, on va avoir une survie médiane qui va probablement arriver aux alentours de 42 à 44 mois. C'est le double de l'ABECMA. On double la survie des malades, donc pour moi ce sont des résultats tout à fait extraordinaires.

Bien entendu, l'essai LOCOMMOTION de vie réelle prospectif, donc la cohorte, a été fait pour se comparer au cilta-cel. Ce sont des malades qui avaient les mêmes caractéristiques, avec un performance status de 0 ou 1. Ils gardaient une bonne fonction rénale. Dans LOCOMMOTION, ils n'ont pas reçu de CAR-T. Quand vous regardez cette comparaison ajustée sur quatorze paramètres cliniques identiques ou non ajustée, vous voyez la quantité d'effet de cilta-cel, qui parle d'elle-même, à la fois pour la survie sans progression et pour la survie globale, des résultats qui encore une fois n'ont jamais été décrits avec une telle quantité d'effet.

On peut également faire une comparaison par rapport à l'ABECMA, ide-cel, et vous voyez là encore avec plus de 2 ans de suivi médian qu'à la fois la survie sans progression et la survie globale sont très en faveur du cilta-cel qu'on ajuste ou non les caractéristiques cliniques. Pour nous, il n'y a aucun doute sur la supériorité de cilta-cel par rapport à l'ABECMA.

Certes, c'est une efficacité très importante, mais il est toujours important de regarder également la toxicité de ces CAR-T. Vous savez que les CAR-T cells sont traités uniquement dans des centres experts. Il y a onze centres en France qui traitent les CAR-T dans le myélome. Ce sont des centres qui ont tous utilisé ces CAR-T de manière prolongée. En termes de syndrome de relargage des cytokines, seulement 5 % des patients ont un CRS de grade 3 et la toxicité neurologique est tout à fait gérable en ambulatoire.

Vous voyez que le délai moyen d'apparition du CRS est à 7 jours. Pour l'ABECMA, je vous rappelle que c'était 2 jours. C'est très prédictible. Cela montre aussi que le CAR-T n'est pas le même, avec une expansion qui va être un peu plus tardive dans l'organisme du malade qui reçoit les CAR-T. Il y a beaucoup d'arguments pour montrer que certes, ces deux CAR-T ciblent BCMA mais ce ne sont pas les mêmes médicaments.

En synthèse, sur un plan clinique, cilta-cel est beaucoup plus efficace que n'importe lequel des traitements actuels, que ce soit sélinexor, belantamab mafodotin ou melflufen. On est bien entendu dans une autre dimension, mais par rapport également à l'ABECMA, qui est le CAR-T déjà en utilisation et en accès pour quinze malades par mois en France, on a des taux de réponse beaucoup plus hauts, une PFS et une OS qui sont considérablement améliorées.

La toxicité sera gérée uniquement dans des centres.

Michel Clanet, Vice-Président.- Votre micro s'est coupé.

Philippe Moreau.- En synthèse, cilta-cel est beaucoup plus efficace que n'importe lequel des traitements actuels puisque belantamab mafodotin, sélinexor ou melflufen ont 30 % de

réponse, une PFS à 4 mois. C'est également beaucoup plus efficace à notre avis qu'ABECMA, en termes de taux de réponse, en termes de PFS et de survie, avec encore une fois une survie médiane anticipée qui sera d'environ 3,5 mois, le double d'ABECMA.

La toxicité sera toujours gérée dans des centres experts, et c'est un gage pour les malades. L'Interگroupe francophone du myélome s'engage à rentrer systématiquement les données des patients à travers le registre DESCAR-T, qui pour nous est un registre extrêmement précieux. Vous savez par exemple que s'il n'y avait pas eu DESCAR-T, on n'aurait pas su que deux CAR-T ciblant le même antigène dans le lymphome avaient une efficacité différente en termes de survie. Nous nous engageons donc à remplir le fichier DESCAR-T pour faire le suivi de ce CAR-T ciltacice, qui pour moi est totalement novateur, innovant et extrêmement important pour les patients très avancés dans l'histoire de leur maladie avec une espérance de vie très courte, comme le montre LOCOMOTION.

Véronique Schmitt. - Je vais juste conclure. Merci beaucoup, Professeur Moreau. Au vu de ces résultats, nous sommes étonnés que la commission de transparence ait octroyé une ASMR de niveau V. Ce qui pose problème notamment, c'est que l'ASMR V ne permettra pas l'accès en liste en sus, ce qui ne pourra pas garantir l'accès pérenne et équitable, et ce qui remettra également en cause la collecte des données en vie réelle dont le Professeur Moreau vient de parler via ce registre qui permettrait de confirmer les résultats observés dans les essais cliniques. Nous l'avons dit également en introduction, CARVYKTI est effectivement reconnu comme une innovation au travers de l'octroi de cet accès précoce.

Eu égard à ces résultats, à ce progrès thérapeutique incontestable avec plus de 65 % des patients qui sont toujours en vie à plus de 2 ans, nous sollicitons une ASMR III pour CARVYKTI.

Merci beaucoup pour votre attention. Nous sommes maintenant ouverts aux questions.

Michel Clanet, Vice-Président. - Je vous remercie. Je suis désolé des interférences survenues pendant votre présentation. Nous avons plusieurs questions. Etienne Lengliné ?

Etienne Lengliné, Vice-Président. - Bonjour. Merci beaucoup pour votre présentation, qui reflète assez bien les grandes attentes de la communauté pour ce type de thérapeutique. Nous avons vu depuis quelques mois un certain nombre de produits qui semblent se positionner pour à peu près les mêmes patients, et vous l'avez évoqué. Vous avez beaucoup parlé de la place par rapport à ABECMA.

J'aurais aimé connaître votre sentiment sur sa place vis-à-vis des anticorps bispécifiques. Est-ce l'un ou l'autre, l'un puis l'autre ? Y a-t-il des patients qui en ont reçu avant ou après, ou qui ont en recevoir avant ou après éventuellement du CARVYKTI ? J'avais notamment posé la question lors de l'examen initial. On s'est rendu compte par exemple que dans le cadre des LAL, les patients qui reçoivent un bispécifique anti-CD19 répondent moins bien quand ils reçoivent derrière un CAR-T anti-CD19. Allons-nous observer le même genre de phénomène avec les CAR-T anti-BCMA ?

De façon plus générale, sur les traitements subséquents que les patients reçoivent après progression post-CAR-T cells, j'ai vu que sur les 17 patients dans l'essai CARTITUDE qui avaient progressé, il y en avait 11 pour lesquels il y avait quand même des traitements qui étaient

faits. Ce sont des traitements très palliatifs, mais en tout cas les cliniciens avaient jugé qu'ils étaient quand même capables de recevoir autre chose que des soins palliatifs, donc je ne sais pas très bien comment on se positionne. À force de dire que c'est la dernière ligne, on a l'impression qu'il y a toujours une dernière ligne.

J'ai une deuxième question peut-être plus pour le laboratoire sur les capacités de production. En ce moment, nous entendons beaucoup dire qu'il y a des difficultés d'accès aux différents CAR-T cells notamment pour des problèmes de production. Je voulais savoir combien il y avait de sites de production et comment vous anticipez éventuellement la production future, parce que potentiellement il y a un nombre de patients assez important qui seraient éligibles. Si aujourd'hui il y a des patients qui sont éligibles mais qui ne peuvent pas recevoir le produit pour des raisons de production, comment est faite la sélection pour les patients qui doivent être priorités pour le médicament ?

Philippe Moreau. - Merci, Etienne. C'est une excellente question concernant teclistamab et les CAR-T. Je pense que pour les CAR-T, nous avons une population de malades qui est sélectionnée. Bien entendu, il faudra respecter cette sélection de patients, nous en sommes tous très conscients. Dans l'essai CARTITUDE, les critères d'inclusion étaient très précis. C'était un bon état général, un performance status de 0 ou 1, une fonction rénale qui reste conservée.

On ne va pas se lancer dans des CAR-T chez des malades qui ont une clairance de créatinine effondrée et qui risquent de faire par exemple un syndrome de relargage des cytokines. Quand on regarde la quantité d'effet par rapport au teclistamab, cet anticorps bispécifique qui vient d'avoir une approbation par l'EMA très récemment, je pense que cilta-cel est beaucoup plus efficace.

Teclistamab a 62 % de réponse et une PFS médiane en intention de traitement qui est de 11,3 mois. Si j'ai un patient qui peut recevoir CARVYKTI, je le traiterai immédiatement. Par contre, on sait que les anticorps bispécifiques vont être plus faciles à supporter peut-être chez des malades beaucoup plus âgés ou lorsque la maladie est très rapidement progressive et qu'on pense qu'un patient ne pourra pas attendre ce temps de veine à veine entre l'aphérèse et la réinjection, qui était de 52 jours dans CARTITUDE et qui en vie réelle est souvent un peu plus long, aux alentours de 2 mois.

Nous aurons des populations de patients différentes, mais teclistamab va trouver son efficacité de la même manière qu'on aura des patients sélectionnés qui vont recevoir cilta-cel.

Maintenant, allons-nous pouvoir rattraper des malades en échec de CAR-T par des bispécifiques ? Il y a très peu de données dans la littérature, mais on commence à avoir des données. Par exemple, dans l'essai MAJESTEC, qui est l'essai d'enregistrement du teclistamab, on avait un sous-groupe de malades qui avaient reçu des CAR-T, et le taux de réponse a été présenté à l'EHA et à l'ASCO par Cyril Touzeau au nom de l'Intergroupe francophone du myélome. Il était l'un des investigateurs de l'essai.

Il y a 52 % de réponse alors que le taux global de réponse de teclistamab est de 62 %. Cela veut dire que le teclistamab sera effectivement capable de rattraper des malades qui vont être en échec de CAR-T, et s'ils sont en échec de CAR-T au bout de 2 ans et demi ou 3 ans, on pourra les rattraper, et effectivement la séquence thérapeutique idéale reste à définir. On a

encore beaucoup à faire, mais c'est une chance pour les patients d'avoir à la fois des CAR-T extrêmement efficaces et des bispécifiques qui pourront les rattraper. Certains bispécifiques n'ont d'ailleurs pas la même cible et ne ciblent pas seulement le BCMA.

Voilà pour votre première question, qui effectivement est extrêmement importante.

Jonathan Pentel.- Je vais prendre la deuxième question. Je vous remercie pour cette question également. Pour y répondre, je vais peut-être commencer par rappeler que la France est le deuxième pays au monde après les États-Unis à pouvoir inclure et traiter des patients avec CARVYKTI dans le cadre de l'accès précoce qui a débuté fin octobre en France. Nous avons actuellement six centres en France qui sont certifiés pour traiter les patients dans ce cadre de l'accès précoce. Ce sont six centres qui étaient déjà des centres investigateurs dans une des études CARTITUDE, donc six centres qui ont déjà l'habitude de manipuler des CAR-T et qui sont répartis de façon homogène au niveau du territoire.

Chacun de ces centres dispose d'un slot, donc de la possibilité de traiter un patient chaque mois depuis fin octobre. Nous ne pouvons pas faire plus pour le moment mais notre objectif est bien entendu d'augmenter les capacités de production et donc de traitement en France dès que ce sera possible, l'année prochaine normalement.

Pour répondre à la deuxième partie de votre question, nous communiquons tout ceci de façon assez transparente avec chacun des six centres et avec l'IFM pour leur permettre justement de s'organiser et d'anticiper au mieux vis-à-vis des patients éligibles à CARVYKTI et de pouvoir les inclure dans toute la procédure de mise sous traitement. J'espère que cela répond à votre question. Pour le moment, nous avons six centres, un patient par mois par centre, et nous espérons pouvoir traiter, en augmentant cette capacité, environ 115 patients l'année prochaine.

Michel Clanet, Vice-Président.- Sylvie Chevret ?

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Bonjour. Merci de votre présentation. Je voulais vous remercier d'avoir mis en avant les résultats en intention de traiter puisque c'est vrai que sur l'évaluation des CAR-T, on a souvent l'impression que les laboratoires insistent sur ceux qui les ont effectivement reçus. Comme vous l'avez souligné, ce sont quand même des malades un peu plus sélectionnés.

Vous venez de nous dire une chose importante en répondant à Etienne. C'est que la population qui est éligible à participer à un essai CAR-T est une population hautement sélectionnée. Cela m'amène à deux commentaires. Dans vos diapositives, vous avez insisté sur le fait que le pronostic actuel de ces malades à travers l'étude LOCOMMOTION de vie réelle était effroyable. Je voulais m'assurer avec vous que vous étiez conscients que les malades de LOCOMMOTION ne représentent pas tout à fait la vraie vie actuellement, puisque tout malade inclus dans un essai quel qu'il soit ne participe pas à LOCOMMOTION.

Ce sont vraiment des malades en dernier recours, mais tous ceux qui ont pu participer à des essais, notamment sur des molécules dont on vient de parler et qui étaient en développement, n'ont pas participé à LOCOMMOTION. Êtes-vous d'accord avec moi ?

Philippe Moreau.- Justement, l'essai LOCOMMOTION est très important.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Ce n'est pas un essai, c'est une cohorte.

Philippe Moreau.- Bien entendu, c'est une cohorte prospective et les critères d'enregistrement dans la cohorte étaient les mêmes que les critères d'inclusion dans l'essai teclistamab. Effectivement, entre une cohorte et un essai clinique c'est différent, néanmoins, et d'ailleurs les patients ont été ajustés dans la comparaison sur quatorze paramètres cliniques dont l'âge, la fonction rénale, l'état général, qui sont les paramètres cliniques importants. Quand on traite un malade en rechute avancée, on regarde si son état général est bon ou non, sa fonction rénale et son âge. Ce sont les trois paramètres les plus importants de la prise en charge.

À mon avis, il était totalement non éthique de faire un essai randomisé entre anti-cel et best supportive care. S'agissant du best supportive care, il y a 90 traitements différents qui ont été utilisés dans la cohorte LOCOMMOTION. On ne peut pas penser qu'il y a un choix de traitement. On aurait pu en prendre 2 ou 3, mais là il y en a 90 sur 248 malades. Pour moi, il n'était pas éthique de faire un essai de phase 3. Le seul essai de phase 3 qui aurait été potentiellement intéressant sur un plan clinique aurait été une comparaison d'ABECMA versus CARVYKTI, et bien entendu, les développements étant concomitants dans deux firmes différentes, vous imaginez bien que cet essai n'a pas pu voir le jour. Je pense que très sincèrement, sur un plan clinique, la quantité d'effet de CARVYKTI pour moi ne pose même pas question.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Je vois bien, puisque vous êtes très enthousiaste là-dessus. Autorisez-moi à l'être un peu moins. Vous parlez notamment du fait que les malades sont complètement identiques et sélectionnés et que vous avez mis beaucoup de variables dans votre modèle. J'attire votre attention sur le fait que vous n'avez pas inclus par exemple le risque cytogénétique et qu'après pondération inverse, vos populations ne sont pas échangeables. Il reste beaucoup de différences en moyenne standardisée, au-delà de 10 %, sur 6 des 14 variables que vous avez incluses.

Philippe Moreau.- La cytogénétique n'a pas été analysée parce qu'il y avait trop de données manquantes.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Oui, c'est bien ce que je dis. Il n'y a pas de données manquantes, mais il n'empêche que dans ces méthodes vous faites quand même l'hypothèse que les populations ont le même risque cytogénétique, et a priori, je ne le vois pas.

La deuxième chose, c'est que quand vous nous présentez sur la diapositive 13 les résultats de votre CAR-T avec ABECMA, et vous oubliez de nous dire que les différences en termes de réponse et de survie ne sont pas significatives, il me semble, puisque vous les avez testées. Si tant est que là encore toutes les sources de biais de confusion aient été prises en compte, la survie globale n'est pas significativement améliorée par votre CAR-T, me semble-t-il.

Philippe Moreau.- Je ne me permettrai pas de discuter statistiques avec vous, Sylvie. C'est vraiment vous la spécialiste, en termes de statistiques. Je suis le clinicien qui voit les malades et qui regarde le devenir des malades. Je suis encore beaucoup de patients au quotidien. Je

vois plus de 60 malades par semaine. En intention de traitement modifiée, le hazard ratio de la comparaison avec KARMA était de 0,53. C'est ce que je peux vous dire. Pour moi, la quantité d'effet est tout à fait impressionnante, et encore une fois nous n'avons pas d'essai de phase 3 randomisé d'ABECMA versus cilta-cel et cette comparaison ne sera jamais faite.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Je voulais juste recadrer les choses pour expliquer la décision en partie de la commission, qui est le fait qu'on est aussi en train d'évaluer en fonction des niveaux de preuve que les laboratoires nous apportent.

Philippe Moreau.- Je pense que par rapport à l'évaluation que vous avez faite d'ABECMA la cohorte LOCOMMOTION est quand même extrêmement importante.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Oui, mais la cohorte LOCOMMOTION ne ressemble pas aux malades qui ont été inclus dans CARTITUDE. Vous l'avez dit vous-mêmes, c'est une population extrêmement sélectionnée. Il n'y a pas que l'ECOG. Il y a le fait que vous rappelez qu'ils n'ont pas d'insuffisance rénale, qu'ils vont supporter l'attente. Vous l'avez dit vous-mêmes.

Philippe Moreau.- Dans LOCOMMOTION, les malades avaient tous une fonction rénale qui restait correcte.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Oui, mais vous ne l'avez pas évaluée de la même façon sur le risque évolutif dans les soixante jours qui suivent leur inclusion.

Philippe Moreau.- Je ne suis pas d'accord avec cette phrase, Sylvie, parce que dans LOCOMMOTION, les patients devaient avoir un ECOG 0 à 1. Ils devaient avoir une fonction rénale qui restait correcte.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Il y avait beaucoup de données manquantes dans l'ECOG.

Michel Clanet, Vice-Président.- Je crois qu'il faut s'arrêter là. Cela fait plus de dix minutes que nous discutons. Par équité pour tous les autres laboratoires, je crois que nous allons nous arrêter là. Nous allons discuter entre nous et délibérer. Je tiens à vous remercier de votre présentation, où nous sentons effectivement la passion des cliniciens. Nous vous remercions de votre présentation. Nous allons en discuter entre nous.

(Véronique Schmitt, Philippe Moreau et Jonathan Pentel quittent la séance.)

Michel Clanet, Vice-Président.- Tu avais un rapport, Sylvie, donc je pense que tu peux nous le donner plus dans le détail. Tu as déjà commencé.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Dans sa présentation, il a l'enthousiasme du clinicien et puis il est devant son laboratoire, sûrement, et je trouvais qu'il avait donné des cordes pour se faire battre. D'une part, la cohorte LOCOMMOTION, ce sont des malades quelque part sélectionnés dans l'autre sens. Je ne sais pas ce qu'en pensent Etienne ou Sylvie, mais dans les critères d'éligibilité à la cohorte LOCOMMOTION, on ne doit pas inclure un malade qui a été inclus dans un essai.

J'en ai parlé avec un autre clinicien hier qui m'a dit qu'effectivement, même s'il n'y a pas d'attitude commune pour les malades en rechute et réfractaires, et nous en avons parlé toute

la matinée donc nous n'allons peut-être pas recommencer, il est clair que parmi les 99 ou 93 options thérapeutiques présentes dans LOCOMMOTION, elles n'ont pas toutes la même finalité et de ce point de vue, nous dire que LOCOMMOTION représente exactement le devenir potentiel des malades de l'essai me semble abusif.

La deuxième chose est sur un plan statistique. Les comparaisons qu'ils nous ont montrées ne sont pas de bonne qualité dans la mesure où ce n'est même pas qu'on suppose qu'il n'y a pas de biais résiduel avec des facteurs de confusion non mesurés, comme la cytogénétique, c'est qu'on a la preuve qu'il reste des différences, que le score n'est pas égalisé dans les deux populations comparées. Le fait de nous dire que c'est différent alors que les tests statistiques en termes de réponse ou de survie avec ABECMA montrent qu'il n'y a pas de différence me semble excessif aussi.

Michel Clanet, Vice-Président.- Serge ?

Serge Kouzan, membre de la CT.- Avant le vote, ce que j'ai compris, c'est que nous avons voté la dernière fois l'alignement sur l'autre CAR-T. C'est pour cela qu'il y a une ASMR V, mais c'est une ASMR V en comparaison du CAR-T. Cela ne va pas remettre en question le fait d'être ou pas sur la liste en sus. Est-ce exact ou pas ?

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Je croyais que dès que le SMR était important, il était sur la liste en sus. Non ?

Catherine Simonin, membre de la CT.- Non, il faut une ASMR IV ou un comparateur cliniquement pertinent désigné par la HAS pour être sur la liste en sus pour entrer sur la liste en sus.

Etienne Lengliné, Vice-Président.- Il n'y a pas que des critères CT.

Serge Kouzan, membre de la CT.- L'autre CAR-T est sur la liste en sus donc il n'y aura pas de problème.

Etienne Lengliné, Vice-Président.- Non, ABECMA n'est pas sur la liste en sus. Encore une fois, je crois qu'on l'a déjà dit assez régulièrement, il n'y a pas que des critères liés aux décisions de la CT qui permettent de définir l'inscription sur la liste en sus. D'ailleurs, ce n'est pas de notre ressort. D'habitude, cela ne fait pas partie de nos critères d'évaluation médico-scientifique des dossiers que nous examinons.

Michel Clanet, Vice-Président.- Sylvie Castaigne ?

Sylvie Castaigne, membre de la CT.- J'avais voulu intervenir, mais maintenant c'est un peu tard parce que la personne du laboratoire, à la fin, a conclu en disant « d'ailleurs, avec notre recueil de données, on peut montrer que les CAR-T n'ont pas tous la même efficacité dans les lymphomes ».

Or, dans les lymphomes à grandes cellules, nous en avons parlé lors de l'examen d'un CAR-T ou d'un traitement pour les lymphomes B à grandes cellules, il y a eu une revue dans Blood très bien faite que j'avais envoyée à Sylvie Chevret pendant une CT, qui décrivait justement les trois CAR-T qui ont été utilisés dans les lymphomes B à grandes cellules en montrant à la

fin des fins qu'on ne pouvait absolument pas dire que l'un était meilleur que l'autre en regardant les articles, ou même les études, parce que finalement il y avait des différences tout le temps.

On part d'un petit nombre de patients, évidemment. Ensuite, finalement, le protocole de CAR-T n'est jamais tout à fait le même. Il y a parfois une chimiothérapie avant, parfois non, etc. À la fin, ils disaient qu'il était impossible de conclure, donc j'étais étonnée qu'ils soient si péremptoirs.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Là, la population était à risque cytogénétique plus élevée, avec un ISS plus élevé également.

Sylvie Castaigne, membre de la CT.- Cela va vite d'avoir une population qui n'est pas comparable avec de petits nombres de patients, et surtout des patients qui ont évolué et évolué pendant plusieurs années. Ce ne sont pas tous les mêmes. Ceci dit, je crois tout à fait ce qu'il dit, que leur médicament est très actif. Je suis convaincu par la démonstration. Je les crois. Je crois aussi que quand on a une méthode de traitement comme cela qui sort autant de l'ordinaire, on se dit qu'il faudrait des critères un peu différents et après on se heurte au problème de randomisation, et d'ailleurs on ne voit pas comment ils pourraient faire une étude comparée. C'est ce que je voulais lui demander. En fait, je pense qu'ils ne vont pas faire d'étude comparée. Ils vont sauter directement à la première ligne ou des choses comme cela dans le développement. Non ?

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Il y a eu des essais randomisés, Sylvie.

Sylvie Castaigne, membre de la CT.- Mais c'était en première ligne. Non ?

Un chef de projet, pour la HAS.- Ils vont faire des essais randomisés versus traitement au choix de l'investigateur, mais ils vont avancer dans les lignes de traitement.

Sylvie Castaigne, membre de la CT.- Oui, c'est cela.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Tu es d'accord quand même que ces malades sont sélectionnés ?

Sylvie Castaigne, membre de la CT.- Oui, mais ils sont sélectionnés dans toutes les études, dans l'autre étude aussi. Ce n'est pas une comparaison au sens où vous l'entendez. Pour une fois, je suis d'accord avec les statisticiens. Ceci dit, ils ont un bon produit, c'est évident, et je comprends qu'ils le défendent. J'arrête de parler. Ce matin j'avais des dossiers difficiles à défendre. Là, c'est plus facile quand même.

Etienne Lengliné, Vice-Président.- Ils faisaient référence au papier DESCAR-T, la comparaison indirecte qui a été publiée par Emmanuel Bachy dans Nature Medicine entre YESCARTA et KYMRIAH. Je pense que c'est le papier auquel ils faisaient référence. C'est juste pour dire que les patients sont dans DESCAR-T.

Michel Clanet, Vice-Président.- Hugues ?

Hugues Blondon, membre de la CT.- Je me pose une question d'ordre plus général et d'ordre de doctrine face à ce type de dossier. Je ne me souviens plus des termes très précis de la doctrine, mais je crois qu'il est dit que lorsque l'évolution était univoque — il me semble que c'était le terme utilisé — on pouvait éventuellement, pour statuer, ne pas considérer des études comparatives mais des études monobras.

J'ai une question parce que j'avoue que j'ai été un peu interpellé par ce qui a été dit aujourd'hui. Peut-on considérer que l'évolution d'un myélome en dernière ligne est univoque et bien entendu univoque vers l'évolution fatale à court terme ?

Michel Clanet, Vice-Président.- Sylvie Chevret ?

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Regarde les courbes. Il y a des malades, même dans l'essai CAR-T, qui décèdent avant des malades dans la cohorte LOCOMMOTION. Ce n'est pas vrai pour tout le monde. C'est justement pour cela que nous avons besoin de comparaison, parce que les individus qui ont un myélome réfractaire ne vont pas tous décéder rapidement, et ceux qui ne reçoivent pas des CAR-T cells ne vont pas décéder tous beaucoup plus vite. Ce n'est pas vrai.

Regarde les courbes. Il y a des événements précoces dans les deux courbes. J'ai du mal à comprendre votre difficulté à intégrer le fait que l'on évalue l'effet d'un médicament sur une population, sur une moyenne de comportements ou une modification du risque, mais qu'individuellement, tous les individus ne répondent pas de la même façon et c'est bien le problème. C'est bien pour cela qu'on fait des essais. C'est parce que c'est la seule façon que l'on a de pouvoir mesurer le conditionnel.

Qu'est-ce qu'il se serait passé pour ces malades qui ont reçu les CAR s'ils ne les avaient pas reçus ? Notre façon de faire est d'avoir un groupe contrôle, mais il faut qu'il soit échangeable avec celui qui les a reçus. Là, il me semble qu'ils ne le sont pas.

Hugues Blondon, membre de la CT.- Dans vos propres cours, il est indiqué que les comparaisons sont utiles lorsque la situation n'est pas univoque. Il me semble que les statisticiens reprennent toujours l'exemple de la méningite à méningocoque, où on ne fait pas de comparaison parce qu'on sait que justement l'évolution est univoque en l'absence de traitement et que dans ce cas, les études comparatives ne sont pas nécessaires. Ma question est un peu naïve, mais peut-on considérer qu'un myélome en dernière ligne pourrait être dans ce cas de figure ?

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Quand je regarde la courbe de survie, je vois qu'à 18 mois il y a encore la moitié des malades dans LOCOMMOTION qui sont encore vivants. Peut-être qu'il suffit d'attendre, mais en tout cas pas dans le suivi sur lequel nous avons des données. Peut-être que c'est vrai, mais à ce moment-là il faudrait se placer dans un horizon beaucoup plus long, donc on en arrive à la même chose, qui est que les éléments de réponse que nous avons sont insuffisants pour pouvoir trancher. C'est mon opinion.

Un chef de projet, pour la HAS.- Je voulais simplement vous rappeler que tout ce qui vient d'être fait, donc les comparaisons avec la cohorte LOCOMMOTION et avec ABECMA, ce sont des études de comparaison indirecte qui ont été analysées lors du premier avis, et vous avez

considéré que les hypothèses sous-jacentes à l'utilisation de ces modélisations n'étaient pas respectées.

Le laboratoire vous a essentiellement présenté les résultats chiffrés de ces modélisations sans tellement revenir sur ces hypothèses-là, en tout cas pas dans les diapositives, un peu dans la discussion, mais sans plus. Pour reprendre un exemple que vous connaissez déjà, on nous a beaucoup présenté le résultat de l'hypoténuse, mais on ne nous a pas tellement présenté la vérification de l'hypothèse que le triangle était bien rectangle.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- D'autant plus que ce n'était pas des éléments nouveaux, puisque nous les avons déjà dans le dossier, comme vient de le dire le chef de projet.

Michel Clanet, Vice-Président.- Nous allons voter sur le maintien ou non de notre avis. Je parle sous l'autorité d'Etienne Lengliné. Nous n'avons pas l'intention, en discutant en Bureau, de changer notre avis préalable. Après, vous avez participé à cette interaction assez passionnée, donc allons-y.

Serge Kouzan, membre de la CT.- Avant de voter, c'est bien une ASMR V vis-à-vis de l'autre CAR-T ?

Un chef de projet, pour la HAS.- Non, c'était une ASMR V dans la stratégie, donc nous l'alignons sur le précédent.

Michel Clanet, Vice-Président.- Stratégie dans laquelle il y a ABECMA.

Un chef de projet, pour la HAS.- Oui.

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- Quand vont-ils se décider à faire des essais randomisés l'un contre l'autre ?

Sylvie Castaigne, membre de la CT.- Ils ne le feront jamais.

Stéphanie Luzio, pour la HAS.- Nous votons pour ou contre le maintien de l'avis.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Stéphanie Luzio, pour la HAS.- Vous étiez 22 votants. Il y a 16 voix pour le maintien de l'avis, 2 voix contre le maintien de l'avis et 4 abstentions.

Catherine Simonin, membre de la CT.- Je vote contre. Je voudrais être identifiée sur le vote.

Michel Clanet, Vice-Président.- Merci.