



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 18 janvier 2023

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 : TECVAYLI 10 - 90 mg/ml (myélome multiple) (CT-19996) JANSSEN-CILAG

M. le P^r CLANET, pour la HAS.- On passe à TECVAYLI. Nous avons un expert externe, Madame Vignon.

Un chef de projet, pour la HAS.- Bonjour à tous. Vous examinez la demande d'inscription de la spécialité TECVAYLI, teclistamab, en solution injectable. Il s'agit d'un anticorps bispécifique ciblant à la fois BCMA et le récepteur CD3 dans l'indication suivante : en monothérapie pour le traitement des patients adultes atteints d'un myélome multiple en rechute et réfractaire, ayant reçu au moins deux 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.

Cette spécialité a reçu une AMM conditionnelle en août dernier. Dans le cadre de cette AMM conditionnelle, le laboratoire s'engage à fournir les données à plus long terme de l'étude MajesTEC-1 dont on va vous parler par la suite, et également les résultats de l'étude de phase III MajesTEC-3 qui positionne teclistamab en association au daratumumab dans le myélome en rechute et réfractaire.

Cette spécialité, vous l'avez vue en septembre dernier dans le cadre d'une demande d'accès précoce post-AMM. La commission avait souhaité rajouter la mention dans l'indication que j'ai précédemment citée : lorsque toutes les options thérapeutiques ont été épuisées hors thérapie cellulaire sur l'avis d'une RCP.

Dans le cadre du droit commun, le laboratoire revendique un SMR important, une ASMR IV dans la stratégie thérapeutique, ainsi qu'un intérêt de santé publique.

La stratégie thérapeutique. Je laisserai nos experts revenir dessus. Je ne vais pas dire de mots particuliers, à part que dans la même indication, nous avons les deux CAR-T ABECMA et CARVYKTI et que nous avons actuellement en accès compassionnel ELRANATAMAB de chez Pfizer, qui a comme critère d'octroi en cas d'inéligibilité au TECVAYLI et NEXPOVIO, sélinexor, chez les patients dont la maladie est réfractaire à au moins deux IP, deux IMiD et un anticorps monoclonal anti-CD38.

Le laboratoire a déposé les résultats de l'étude MajesTEC-1 que nous avons déjà vue dans le cadre de l'accès précoce post-AMM. C'est une étude de phase Ib/II non comparative multi-cohorte. Dans la cohorte qui nous intéresse, c'étaient des patients en rechute et réfractaires qui avaient reçu au moins trois traitements antérieurs. Tous les patients avaient été tri-exposés aux trois familles de médicaments, et même 70 % des patients avaient été penta-exposés, donc des patients chez qui deux IMiD et deux IP en plus de l'anti-CD38 ont été données. 90 % des patients avaient été en rechute et réfractaire à la dernière ligne de traitement.

Le critère de jugement principal était le taux de réponse objective revu par un comité de relecture indépendant. Après un suivi médian de 7,8 mois, ce taux de réponse était de 62 %, avec environ un tiers de réponses complètes. Le laboratoire nous a également fourni les données avec un suivi un peu plus long, avec un suivi médian de 14,1 mois. Le taux de réponse était de 63 %. Nous avons quasiment 40 % de réponses complexes. La qualité de vie était exploratoire. Concernant le profil de tolérance, je laisserai nos experts revenir dessus, mais il est à noter comme événements désirables les plus fréquents : le syndrome de relargage des cytokines, une hémato-toxicité, un risque infectieux à prendre en compte. Il est à noter cinq décès suite à un EI considéré comme lié au traitement : deux cas de Covid, un cas d'insuffisance hépatique, un cas de pneumonie et un cas de leuco-encéphalopathie multifocale progressive.

Le laboratoire a également fourni trois comparaisons indirectes, dont une versus une cohorte prospective LocoMMotion. Je laisserai Sylvie Chevret le résumer et nous en dire un mot.

Concernant les données d'utilisation dans le cadre de l'accès précoce post-AMM, entre octobre et le 3 janvier 2023, 331 patients ont été inclus dans 97 centres en France, avec un âge médian de 69 ans et un score ECOG ≥ 2 pour 15 % des patients. Tous les patients avaient reçu au moins trois lignes de traitement antérieur et avaient été a minima tri-exposés. 27 patients, donc 8 % avaient été traités par un traitement ciblant BCMA. La quasi-totalité des patients étaient réfractaires à au moins un traitement antérieur. Huit fiches d'arrêt ont été reçues par le laboratoire : cinq cas de progression de maladie et trois cas d'arrêt de traitement suite à un événement indésirable lié au traitement ayant conduit au décès.

Je laisse la parole à Marguerite Vignon, au Professeur Sylvie Castaigne et au Professeur Sylvie Chevret.

M. le Pr CLANET, pour la HAS.- Madame Vignon, excusez-nous d'avoir commencé et je vous souhaite la bienvenue. Comme nous sommes déjà très en retard, nous avons commencé. Vous connaissez le dossier, donc la présentation de notre chef de projet, vous la connaissez déjà. Je vous écoute.

M^{me} VIGNON.- Merci beaucoup de m'avoir proposé l'expertise sur ce dossier. Un bref rappel du contexte de la maladie. C'est une pathologie fréquente en hématologie qui touche environ 5 000 patients par an, avec une énorme amélioration des traitements de première ligne, un taux de rémission de plus en plus prolongés, mais des patients qui finissent par rechuter et une problématique au-delà des trois premières lignes de traitement avec une maladie qui devient souvent réfractaire et qui conduit au décès du patient.

Le paysage thérapeutique dans cette maladie, ce sont trois classes thérapeutiques principales :

- les immunomodulateurs avec trois médicaments actuellement approuvés ;
- les inhibiteurs du protéasome ;
- l'immunothérapie anti-CD38 utilisée dès la première ligne.

La thématique actuelle ce sont les patients triples réfractaires, réfractaires à un médicament de ces trois classes. Actuellement dans le paysage thérapeutique, des solutions de chimiothérapie dont le développement a quasiment été stoppé :

- le salinexor, c'est du compassionnel, ainsi que le melflufen ;

une émergence d'une nouvelle classe d'immunothérapie qu'on dit anti-BCMA :

- le belnatamab, une immunothérapie simple disponible chez les patients chez qui toute autre option a été épuisée et dont le développement est stoppé par des effets secondaires oculaires ;
- deux grandes classes d'immunothérapie, le CAR-T cell anti-BCMA et les anticorps monoclonaux spécifiques que nous étudions actuellement.

Que nous disent les données de vie réelle des patients les plus réfractaires ? Ils sont extrêmement

graves avec cette étude américaine qui regroupe les patients réfractaires au daratumumab, en général triples réfractaires. L'espérance de vie médiane est de neuf mois chez ces patients. C'est une donnée de vie réelle aux États-Unis. La PFS est de trois mois. Ce sont ces chiffres qu'il faut avoir en tête, ainsi que des taux de réponse autour de 30 ou 40 % chez des médicaments comme le melflufen ou le sélinexor.

C'était une étude phase II multicentrique sans bras comparateur. C'est le principal reproche que l'on peut faire à cette étude puisqu'on manque de données randomisées. La première phase était une phase d'extension de dose. Le schéma est compliqué parce qu'ils ont inclus tous les patients qui ont eu les médicaments à la dose proposée dans l'AMM, des patients dans la phase d'extension de dose et des patients qui ont été traités dans la phase II. 105 patients ont été traités dans la dose de l'AMM et 150 patients ont un recul suffisant pour avoir des données d'efficacité.

En ce qui concerne les critères d'inclusion, c'étaient des patients qui étaient graves, mais pas nécessairement réfractaires à la dernière ligne. 90 % de patients réfractaires qu'on ne trouve pas (son inaudible, son 17 00'08'29) où il faut que le patient soit réfractaire complètement. Des patients très graves avec 20 % de maladies extra-modulaires, 27 % de haut risque où les patients avaient cinq lignes de traitement, donc une population de patients lourdement traitée chez qui on n'a pas d'option thérapeutique envisageable.

Le critère de jugement principal, c'était la réponse globale. Ce n'est pas un très bon critère de jugement. On sait que chez ces patients, il faut obtenir au moins une réponse partielle pour espérer avoir une donnée d'efficacité. Ce qui a été validé comme surrogat marqueur de survie, c'est plutôt l'obtention au moins d'une VGPR ou d'une réponse complète, donc un critère de jugement assez faible, mais avec un taux de réponse très important puisqu'il est de l'ordre de 62 %. On peut avoir en tête les 30 % du melflufen, avec un délai de réponse extrêmement rapide qui a permis de traiter des patients très graves puisque le délai de réponse est inférieur à un mois. La réponse se maintient dans le temps pour les patients qui sont en réponse. Après huit mois, 70 % des patients sont toujours traités en réponse.

En ce qui concerne les effets secondaires, le principal effet secondaire rapporté, ce sont des cytopénies qui restent assez faciles à gérer avec en particulier des neutropénies qui touchent à peu près la moitié des patients. Il y a un syndrome de relargage cytokinique fréquent puisque cela correspond 118 patients, mais il est franchement facile à gérer avec essentiellement de la fièvre, des effets secondaires de grade 1-2, donc des patients qui nécessitent une surveillance initiale, sans effets retardés après le traitement. Le principal état secondaire géré à long terme, ce sont les effets infectieux avec des infections graves, un adénovirus, des pneumocystoses, des LEMP, des infections qu'on ne voit pas habituellement dans ce type de pathologie.

Les données post-AMM, je trouve cela très intéressant d'avoir analysé l'utilisation du médicament depuis septembre, maintenant qu'il est disponible en post-AMM. On peut noter qu'il y a eu beaucoup de demandes, 356 demandes. Les patients étaient plus âgés dans l'étude puisque 25 % des patients avaient plus de 75 ans, extrêmement graves aussi avec des maladies extramédullaires. On a l'impression qu'il y a possiblement une sous-déclaration des arrêts de traitement, mais les patients sont toujours traités et qu'on imagine en réponse. Un seul effet secondaire avec un décès déclaré comme lié au traitement.

En conclusion, cette nouvelle classe des anti-BCMA représente une nouvelle arme thérapeutique chez des patients chez qui on n'en a pas actuellement de satisfaisante. La toxicité semble gérable avec des patients âgés. C'est un traitement qui peut être utilisé chez des patients qui ne seraient pas du tout éligibles à des CAR-T cells. C'est gérable en ambulatoire, une injection par semaine. Il y a probablement une place à déterminer. L'avenir du médicament n'est possiblement pas à un stade aussi avancé de la

maladie. Sachant que c'est un bispécifique censé utiliser les lymphocytes T, en l'utilisant plus précocement chez des patients moins immunodéprimés, on aura encore une meilleure efficacité. Actuellement, les essais sont des essais d'associations. On imagine que la place de ce médicament ne sera pas en monothérapie. Les signaux sont assez positifs avec toutes les faiblesses de l'étude à signaler, un essai de phase II sans bras comparateur avec un objectif primaire qui n'est pas tout à fait satisfaisant. Merci beaucoup.

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

M^{me} le D^r CASTAIGNE, pour la HAS.- Marion et la chef de projet ont dit les choses les plus importantes. J'ai résumé les points positifs. C'est un anticorps bispécifique innovant, à la fois anti-BCMA qui se trouve sur les plasmocytes et CD3. On pourrait rapprocher les lymphocytes et les plasmocytes. C'est une étude qui est présentée chez des patients récemment en échec du traitement triple de référence qui inclut l'anticorps CD38, un IMiD et un inhibiteur de protéasome. On est tout à fait dans la qualité. Le taux de réponse est important, 63 %, la majorité étant des réponses complètes ou des PGPR dans ce taux de réponse. La PFS, avec une étude de plus long terme présentée par le laboratoire, est de 12,5 mois. C'est un produit facile d'utilisation en sous-cutané, initialement avec une petite escalade de doses en hôpital de jour pour éviter des syndromes de relargage des cytokines. Ensuite, probablement dans l'avenir, des possibilités de mettre en sous-cutané rapide un hôpital de jour ou à domicile.

Au niveau des comparateurs, les vrais comparateurs sont les CAR-T qui ont une même cible, anti-BCMA, qui partagent exactement la même indication que celle qui est revendiquée, après échec d'une triple thérapie moderne. Par rapport aux CAR-T, la facilité d'utilisation est la plus importante et la disponibilité aussi.

Au niveau de la tolérance, le rapport bénéfice-risque favorable si on fait très attention à ces patients très fragiles, en particulier sur le plan infectieux. D'autre part, pour ce médicament, des développements importants sont prévus puisqu'il y a deux phases III, dont l'une en rechute et l'autre en post-autogreffe. Ces deux phases III ont déjà débuté. Celle des rechutes a déjà largement débuté. On aura une réponse pour cette étude en 2028. L'AMM a été autorisée par l'Europe en conditionnel aux résultats de cette phase III.

Les points négatifs, c'est cette étude non comparative, alors qu'une étude phase III était faisable. C'est ce que démontre le recrutement dans l'étude LocoMMotion, étude de comparaison externe, qui a inclus pendant la même période un nombre conséquent de patients. Cette étude de phase III aurait été faisable. Là, on a un effectif qui n'est pas très important, des patients clairement sélectionnés puisque la médiane d'âge est de 64 ans alors que le myélome, certains disent que la médiane d'âge est plus proche des 70 ans. Et un ECOG 1 ou 2, alors qu'on sait que dans le myélome, il y a souvent des comorbidités. Pour la vraie vie, on ne peut pas automatiquement dériver les résultats de cette étude vers ce qui se passera véritablement dans la vraie vie à cause de cette absence de comparaison et de cette sélection importante des patients.

Dans les points négatifs, si on veut comparer aux CAR, c'est un traitement qui se donne en sous-cutané, mais il est hebdomadaire jusqu'à progression. Si on continue à injecter le produit en hôpital de jour, cela veut dire venir une fois par semaine en hôpital de jour.

J'avais proposé un SMR important et une ASMR V, soit un alignement sur les CAR-T puisque c'est un même but pour traiter les patients faits d'une façon différente. Merci beaucoup.

M. le P^r CLANET, pour la HAS.- Sylvie Chevret.

M^{me} le P^r CHEVRET, pour la HAS.- J'ai regardé les comparaisons indirectes. Le laboratoire a fourni trois

comparaisons indirectes en privilégiant une comparative contre la cohorte LocoMMotion, une autre contre la cohorte Flatiron et une autre contre un suivi en ouvert de trois essais cliniques. Celle qu'il privilégie, c'est versus une cohorte promue par le laboratoire puisqu'elle est décrite comme ayant été construite spécifiquement pour être utilisée comme contrôle externe des études mono-bras afin d'évaluer l'intérêt du médicament Janssen à des stades de rechute avancés dans des situations d'impasse thérapeutique. On est confrontés à un laboratoire qui, comme vient de le dire Sylvie, dans une situation où il était possible de faire des essais randomisés, a fait le choix de monter une cohorte utilisée de façon répétée. Je vous rappelle qu'on l'a vu en juin dernier sur le dossier de CARVYKI. Elle est utilisée à des fins de comparaison indirecte.

La deuxième chose que je voulais dire, c'est que cette cohorte a inclus 248 malades entre août 2019 et octobre 2020, mais pas aux mêmes endroits que l'essai. Il y a deux fois plus de centres pratiquement, mais il y a 9 centres européens, alors que l'essai a été conduit majoritairement en Europe.

Ce qui m'interpelle au niveau de mon vécu profond, c'est que les facteurs de confusion pris en compte ne sont pas les mêmes dans les deux situations si je prends le dossier CARVYKI et le dossier TECVAYLI. Ce sont pourtant les mêmes malades et ce sera la même chose sur LocoMMotion, mais sur Flatiron ou l'essai, ils ont beau faire une étude auprès d'experts et regarder ce qu'il y a dans leurs données, ils ne sélectionnent pas les mêmes. On voit des différences sur l'ECOG, sur les antécédents de greffe de moelle antérieurs. J'avais une question auprès des experts : Est-ce que l'antécédent de greffe de moelle est un facteur qui peut modifier la réponse au traitement dans la mesure où il y a des différences qui persistent, même après pondération, sur ce facteur ?

Il y a des différences initiales entre populations assez importantes. Les chiffres en termes de catégories sont déséquilibrés entre les groupes. Plus de deux tiers de ces catégories sont déséquilibrées. Ce qui est dommage, c'est qu'après prise en compte des différences initiales entre groupes, il reste à peu près 20 % de catégories déséquilibrées. Cela atteint même 30 % sur la troisième comparaison indirecte. Ma première réserve méthodologique sur ces comparaisons indirectes, c'est le fait qu'il y a un biais d'indication résiduelle qui persiste avec des populations qui diffèrent, sur la distribution des malades réfractaires aux médicaments antérieurs, sur la cytogénétique en comparaison versus LocoMMotion et sur les greffes antérieures pour les deux autres.

Je me suis demandé si dans la cohorte LocoMMotion, les options thérapeutiques présentées, il y en a beaucoup, étaient toutes considérées par les cliniciens comme des comparateurs pertinents à l'heure actuelle. Certains traitements n'apparaissent pas très passés de mode chez ces malades.

En dehors de ces réserves, même si l'on est optimiste sur le fait que le bien résiduel est modéré, tous les intervalles de confiance montrés en termes de survie conduisent à un bénéfice non significatif, non démontré sur la survie de ces malades.

La conclusion des auteurs est un peu surévaluée puisqu'ils disent que pour tous les critères de jugement évalués, le traitement était associé à un effet supérieur, ce qui ne me semble pas tout à fait correct.

M. le P^r CLANET, pour la HAS.- Qui veut répondre aux interrogations de Sylvie ? Madame Vignon ou Sylvie Castaigne.

M^{me} le D^r CASTAIGNE, pour la HAS.- Pour les autogreffes dans TECVAYLI, dans l'étude, 82 % des patients avaient déjà été autogreffés. Je ne pense pas que dans les cohortes de comparaisons, il y avait plus d'autogreffes.

M^{me} le P^r CHEVRET, pour la HAS.- Il y en avait moins. Cela veut dire quoi pour toi ? C'est cela, ma

question.

M^{me} le D^r CASTAIGNE, pour la HAS.- Cela veut dire que les patients avaient été bien traités et qu'ils étaient assez jeunes. Cela rejoint la médiane d'âge qui est plutôt jeune. Le fait qu'ils aient été autogreffés, c'est parce que ce sont des malades jeunes.

M^{me} le P^r CHEVRET, pour la HAS.- Après pondération, ils persistent des différences importantes. Il y en a deux pour lesquels il y a 40 % d'autogreffes antérieures versus ces 80 % de l'essai. Ils n'ont pas réussi à équilibrer sur ces facteurs. Cela me semble quand même important.

M^{me} le D^r CASTAIGNE, pour la HAS.- C'est peut-être important, mais cela ne peut pas faire dire que le teclistamab est avantage, que le bras TECVAYLI est avantage, c'est ce que je voulais dire. Sans son dit que c'est forcément parce que c'étaient des malades plus jeunes. Des malades plus jeunes, évidemment, ils vont peut-être mieux répondre ou avoir une survie plus longue que des patients plus âgés et avoir moins peut-être d'effets secondaires.

M^{me} le P^r CHEVRET, pour la HAS.- Les différents qui persistent ne concernent pas l'âge, cela concerne plus le type de chaînes, notamment sur l'EGF ou l'ECOG.

M^{me} le D^r CASTAIGNE, pour la HAS.- Dans d'autres pays, on autogrefe peut-être moins qu'en France.

M. le P^r CLANET, pour la HAS.- Madame Vignon.

M^{me} VIGNON.- Je ne suis pas sûre que l'autogrefe, en dehors de l'âge, change tellement les choses. Les patients de l'essai sont assez lourdement traités. Ce sont des patients graves. Ils ont été bien et lourdement traités. Ce qui change, c'est le côté réfractaire ou pas. Je suis gênée que certains patients ne soient pas réfractaires parce que ce n'est pas du tout pareil d'être réfractaire à la dernière ligne de traitement. Ce que je voulais dire aussi sur le bras comparateur, c'est très compliqué parce que selon les pays, les autorisations ne sont pas les mêmes. C'est très compliqué d'avoir des traitements homogènes à ce stade de la maladie. Dans la cohorte française, il y a quasiment 90 propositions différentes pour ces patients dans cette situation-là, donc il n'y a pas de traitement standardisé à ce stade du traitement. Actuellement, ce qui ressort, c'est que si on a accès à un CAR-T ou à un bispécifique, c'est cela qu'il faut faire. Les taux de réponse, même si les essais sont faibles, sont non vus avec les autres thérapeutiques. On n'a jamais espéré obtenir 60 % de réponses, dont 30 % de réponses complètes. Ce sont des chiffres qui pour nous sont majeurs. Cela nécessite une confrontation des données de vie réelle.

M^{me} le P^r CHEVRET, pour la HAS.- En même temps, c'est le même laboratoire qui développe CARVYKTI. Pourquoi ils n'ont pas fait de comparaison indirecte ?

M^{me} VIGNON.- Je suis d'accord avec vous. Le fait que ce soit le laboratoire qui promeuve la cohorte comparée, ce n'est jamais très... Le problème de l'essai randomisé, c'est toujours la même chose, on croit tellement au médicament qu'on a du mal à inclure des patients pour le bras contrôle.

M^{me} le P^r CHEVRET, pour la HAS.- Comme ils avaient une centaine de patients pour lesquels ils avaient évacué l'écart, je me suis interrogée pourquoi on ne pouvait pas leur demander une comparaison indirecte avec CARVYKTI.

M^{me} VIGNON.- CARVYKTI, c'est différent parce qu'il y a des patients éligibles aux bispécifiques, qui ne le sont pas aux CAR-T cells. On va être dans une population d'emblée différente. Il y a deux choses. Il y a l'âge parce que franchement, on peut proposer le teclistamab à des âges avancés. Ce seront des patients plus graves. Le CAR-T cells, c'est un mois et demi de mois d'organisation et le teclistamab, en

une semaine, il y a une efficacité d'un mois. C'est très rapide. On peut traiter des patients potentiellement très graves à qui, actuellement, on n'imagine pas du tout de proposer dans un programme de CAR-T cells.

C'est plus théorique, bien sûr, c'est la même cible et de l'immunothérapie, donc on a envie de penser que c'est le même médicament, mais ce n'est pas du tout le même mode d'action entre une thérapie cellulaire avec des T autologues activés et quelque chose qui recrute le lymphocyte T. On a en plus des données disant qu'on peut utiliser un anti-BCMA après un autre anti-BCMA, c'est en cours d'exploration. Ce n'est pas tout à fait le même médicament. Ce sont des modes d'action assez différents. On est même en train de dire qu'il ne faut pas les classer ensemble. C'est exploratoire actuellement.

M^{me} le P^r CHEVRET, pour la HAS.- Ce qui me semble étonnant, c'est que vous dites que ce ne sont pas les mêmes populations qui vont recevoir les CAR-T et qui vont recevoir TECVAYLI. Pourtant, le laboratoire dit que la cohorte est commune à tous ces malades. Je trouve qu'il y a une espèce de confusion sur : Est-ce que cette cohorte est comparable à toutes ces options chez les malades multi-réfractaires ?

M^{me} VIGNON.- J'ai l'impression qu'ils ont fait une cohorte et qu'après, ils bloquent les patients qu'ils veulent.

M. le P^r CLANET, pour la HAS.- Étienne.

M. le D^r LENGLINÉ, pour la HAS.- J'avais une question : quelle était la durée de traitement ? C'est préconisé de faire jusqu'à progression. Pour les patients qui ne progressent pas, il y a plusieurs autres bispécifiques en développement avec parfois des durées de traitement à durée limitée. Est-ce que c'est un traitement suspensif ? Est-ce qu'il y a des patients qui ont arrêté le traitement et qui restent en réponse ou est-ce que l'arrêt du traitement est toujours suivi de rechute ?

M^{me} le D^r CASTAIGNE, pour la HAS.- Dans le dossier, ils ne nous disent pas s'il y a des patients qui ont arrêté le traitement parce qu'on a décidé d'arrêter. C'est marqué jusqu'à progression.

M. le D^r LENGLINÉ, pour la HAS.- Par exemple, pour la toxicité, est-ce qu'il y a des patients qui ont arrêté et qui sont restés en réponse ?

M^{me} le D^r CASTAIGNE, pour la HAS.- Dans ce que j'ai vu au niveau des chiffres, mais peut-être que Marguerite a vu différemment, la majorité des arrêts de traitement était liée à des rechutes, donc il y a très peu d'arrêts pour toxicité. J'ai trouvé le chiffre, arrêt car EIG, 1,2 %. C'est ce que j'ai noté. C'est très peu.

M^{me} VIGNON.- Je n'ai pas de notion. Dans le myélome, il y a des biais spécifiques avec des durées limitées. À ce stade de la maladie, on est tellement content d'avoir une réponse qu'on aura du mal à arrêter le traitement. En plus, c'est très contraignant. C'est une fois par semaine, mais c'est quand même hyper bien toléré. Par notre expérience depuis septembre, en dehors des effets secondaires infectieux, on n'a pas l'impression...

M. le P^r CLANET, pour la HAS.- Y a-t-il d'autres questions ? Merci, Madame Vignon. On va finir de discuter. Bonne soirée, au revoir.

Des commentaires complémentaires de l'une ou l'un d'entre vous ? On passe au vote. Quand nous en avons discuté, il nous semblait que la proposition de Sylvie Castaigne d'un SMR important et d'une ASMR V dans la stratégie thérapeutique avec les CAR-T nous paraissait une proposition pertinente sans

ISP. Nous votons ISP, SMR et ASMR.

M^{me} le D^r CASTAIGNE, pour la HAS.- Dans le dossier, le laboratoire dit qu'il y aura à peu près 1 300 patients traités par an. En trois mois avec l'accès précoce, il y a déjà plus de 300 patients. On peut s'attendre à ce que ce soit plus. C'est quelque chose qui paraît assez intuitif. Finalement, ce sera beaucoup prescrit.

M. le P^r CLANET, pour la HAS.- Est-ce qu'il faut changer la population cible ?

M^{me} le D^r CASTAIGNE, pour la HAS.- Le problème, c'est qu'on ne sait pas très bien comment. C'était juste pour dire qu'elle était peut-être évaluée faiblement.

M. le P^r CLANET, pour la HAS.- Avec les CAR-T, nous l'avions évaluée de la même façon.

Une chef de projet, pour la HAS.- Avec les CAR-T, la population cible était plus faible que celle revendiquée par le laboratoire sur laquelle nous sommes en train de travailler. De mémoire, CARVYKTI, nous étions à un maximum de 740 patients par an. L'évaluation de la population cible de CARVYKTI était basée sur celle d'ABECMA, les deux CAR-T dans le myélome multiple. Là, on serait sur le double. Le laboratoire a fourni les données d'une étude issue du SNDS entre 2014 et 2019 pour essayer d'estimer le nombre de patients par ligne de traitement. Ce qui est extrêmement compliqué dans cette pathologie, c'est que les lignes de traitement ont tellement bougé en six ans qu'il est difficile – je parle sous le contrôle de Sylvie Castaigne – de savoir quels sont les patients, combien il y a de patients tri-exposés en rechutes et réfractaires en dernière ligne. *A priori*, la population cible revendiquée est plus importante et l'accès précoce post-AMM est de 331 patients en trois mois et demi.

M. le P^r CLANET, pour la HAS.- On vote.

M^{me} LUZIO.- Sur ce dossier, il n'y avait pas de rapport et pas de lien pour Madame Vignon.

(Il est procédé au vote par appel nominal.)

M^{me} LUZIO.- 20 votants :

- ISP : 19 voix contre, une abstention
- SMR important : 19 voix, une abstention
- ASMR V : 19 voix, une abstention.

M. le P^r CLANET, pour la HAS.- Donc un SMR important, ASMR V et pas d'ISP. Est-ce qu'on l'adopte sur table ou est-ce que vous préférez prendre un peu de temps ?

Une chef de projet, pour la HAS.- Si cela ne vous dérange pas de prendre un peu de temps pour finaliser la population cible. Merci.

M^{me} KELLEY.- On vous propose de faire comme pour d'autres dossiers qui ont une ASMR V, dans l'attente des nouvelles données qui arriveront à la fin de l'année.

Une chef de projet, pour la HAS.- Il y a de premiers résultats en 2023, les données à plus long terme de l'étude MajesTEC-1, et l'étude MajesTEC-3 qui va commencer à arriver en fin d'année 2023.