



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 8 mars 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. TECVAYLI - Audition – Inscription

Michel Clanet, Vice-Président.- Nous passons à TECVAYLI. Le laboratoire JANSSEN est-il là ?

Un chef de projet, pour la HAS.- Non, il n'est pas encore arrivé.

Michel Clanet, Vice-Président.- Nous nous donnons donc quelques minutes. Nous revenons à 15 heures 15 précisément.

(La séance est suspendue de 15 heures 05 à 15 heures 15.)

(Aurore Perrot rejoint la séance.)

Michel Clanet, Vice-Président.- Bonjour. Vous êtes donc l'experte du laboratoire. Nous n'avons pas encore le laboratoire en ligne, donc nous allons attendre quelques minutes.

(Jonathan Pentel rejoint la séance.)

Michel Clanet, Vice-Président.- Êtes-vous tous présents ?

Jonathan Pentel.- Nous sommes un peu en avance, mais je vais prévenir les autres.

(Sylvie di Nicola rejoint la séance.)

Michel Clanet, Vice-Président.- Vous êtes quatre. C'est cela ?

Jonathan Pentel.- Tout à fait, donc nous attendons Véronique Schmitt, qui est Directrice de l'accès au marché et à qui j'envoie un message. Si vous voulez, nous pouvons nous présenter pour les présents, en attendant qu'elle se connecte.

Aurore Perrot.- Je suis hématologue au CHU de Toulouse.

Jonathan Pentel.- Véronique m'appelle. Je pense qu'elle n'a pas reçu le lien, donc je vais lui envoyer.

Michel Clanet, Vice-Président.- Nous allons d'abord avoir une présentation de notre chef de projet. Je vais vous rappeler la procédure que vous connaissez. Notre chef de projet va présenter rapidement notre évaluation et ses conclusions. Ensuite, vous aurez la parole pour un quart d'heure précisément puis nous aurons dix minutes de discussion. Nous tenons particulièrement à ces horaires pour qu'il y ait une équité entre tous les laboratoires qui demandent une audition.

Jonathan Pentel.- Merci beaucoup. Je viens de renvoyer le lien à Véronique Schmitt donc elle doit être en train de se connecter. Je suis Jonathan Pentel, Directeur des affaires médicales JANSSEN.

Sylvie di Nicola.- Bonjour, je suis Sylvie di Nicola, biostatisticienne, consultante pour JANSSEN.

(Véronique Schmitt rejoint la séance.)

Michel Clanet, Vice-Président.- Tout le monde est-il là ? Nous pouvons commencer. Notre chef de projet va rappeler le contexte de notre évaluation et ses conclusions.

Un chef de projet, pour la HAS.- Bonjour à tous. La commission de la transparence a adopté le 1^{er} février 2023 un avis concernant la spécialité TECVAYLI, à base de teclistamab, en donnant un avis favorable au remboursement dans l'indication en monothérapie pour le traitement des patients adultes atteints d'un myélome multiple en rechute et réfractaire ayant reçu au moins trois traitements antérieurs incluant un agent immunomodulateur, un inhibiteur du protéasome et un anticorps anti-CD38 et dont la maladie a progressé pendant le traitement.

Le service médical rendu est important. La spécialité n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique. Le niveau d'ASMR est de V, donc il n'y a pas de progrès dans la prise en charge, compte tenu :

- des données d'efficacité issues d'une étude de phase II non comparative, l'étude MajesTEC-1, avec un taux de réponse globale de 62 % dans une situation engageant le pronostic vital ;
- des incertitudes concernant la pertinence clinique du critère de jugement principal retenu, à savoir le taux de réponse globale, et de sa transposabilité sur la durée de survie globale ou l'amélioration de la qualité de vie ;
- des incertitudes sur la quantité d'effet propre de ce traitement ;
- des faiblesses méthodologiques des comparaisons indirectes fournies ;
- du profil de tolérance marqué par une forte hématotoxicité, la survenue d'un syndrome de relargage des cytokines de faible grade dans la majorité des cas, et un risque infectieux, (infections à des germes atypiques) ;
- des incertitudes sur l'efficacité clinique et la tolérance à plus long terme ;
- de l'intérêt de disposer d'un médicament ayant été évalué après échec d'un traitement antérieur incluant un agent immunomodulateur, un inhibiteur du protéasome et un anticorps anti-CD38.

Enfin, en termes de place dans la stratégie thérapeutique, TECVAYLI est un traitement de quatrième ligne ou plus du myélome multiple en rechute et réfractaire chez les patients ayant reçu au moins trois traitements antérieurs des familles précédemment citées et dont la maladie a progressé pendant le dernier traitement.

Compte tenu de l'absence de données comparatives méthodologiquement robustes, la place de TECVAYLI vis-à-vis des autres alternatives thérapeutiques disponibles ne peut pas être précisée.

Maintenant, je laisse la parole au laboratoire JANSSEN.

Michel Clanet, Vice-Président.- Vous avez un quart d'heure pour votre présentation.

Véronique Schmitt.- Merci beaucoup. Bonjour à tous, je suis Véronique Schmitt, Directrice accès au marché et affaires gouvernementales. Je suis accompagnée de Jonathan Pentel, Directeur des affaires médicales. Je crois que tout le monde s'est présenté pendant que je me connectais. Je suis également accompagnée du Professeur Aurore Perrot, Professeur en hématologie à Toulouse, et de Madame di Nicola, biostatisticienne.

Je vous propose de commencer l'audition. Nous sommes réunis aujourd'hui pour discuter de TECVAYLI, teclistamab, qui est un traitement du myélome multiple en rechute avancée. Aujourd'hui, plus de 500 patients ont été inclus dans le programme d'accès précoce que vous avez octroyé le 14 octobre 2022. En moins de 5 mois, ceci représente environ 40 % des patients qui sont en impasse thérapeutique, c'est-à-dire qui ont déjà reçu les trois principales classes thérapeutiques.

L'évaluation de droit commun, comme vous venez de le dire, repose sur des données de phase 1-2 de MajesTEC-1 ainsi que sur celles d'une comparaison indirecte qui vous seront présentées par le Professeur Aurore Perrot. Nous tenions à vous rappeler également qu'une étude de phase 3 est en cours dans les lignes plus précoces.

Lors de son évaluation le 18 janvier, la commission de transparence n'a pas reconnu la valeur de TECVAYLI puisqu'elle a attribué un SMR important et une ASMR V. C'est-à-dire qu'il n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu. Aujourd'hui, en l'absence de comparateur inscrit sur la liste en sus dans cette indication, TECVAYLI ne peut pas être inscrit sur la liste en sus. Sur la base de cette évaluation, TECVAYLI ne peut donc être pris en charge que sur des budgets hospitaliers qui ne permettent ni un accès pérenne, ni un accès équitable.

Je vous propose de passer la parole au Professeur Aurore Perrot, qui va revenir avec vous sur les résultats de ces études.

Aurore Perrot.- Merci. Je m'appelle Aurore Perrot, je suis hématologue à Toulouse. Je suis responsable de la prise en charge des patients atteints de myélome multiple pour les hôpitaux de Toulouse et pour la Région Occitanie Ouest. Je suis membre du Bureau et du Conseil d'administration de notre groupe coopérateur, l'Intergroupe francophone du myélome (IFM). Je suis l'un des médecins spécialistes du développement des nouvelles thérapeutiques dans cette maladie.

Aujourd'hui, je vous parle des données de teclistamab, qui est le premier anticorps bispécifique ciblant BCMA approuvé en Europe dans le myélome multiple sur la base de cette étude MajesTEC-1, une étude de phase 1-2 multicentrique, en ouvert, qui a inclus beaucoup de patients pour une phase 2 entre 2020 et 2021. Au total, 165 patients ont été traités à la dose retenue de l'AMM, dont un tiers en France, puisque 55 patients de cette étude étaient français, dans 6 centres qui participaient à cette étude.

Le teclistamab a été évalué chez des patients atteints d'un myélome en rechute réfractaire après au moins trois lignes de traitement antérieures et tous exposés aux trois principales classes thérapeutiques dans cette maladie, les inhibiteurs du protéasome, les IMiD et les anticorps anti-CD38.

Ce traitement est immédiatement disponible, sur l'étagère comme on dit, et après une phase d'escalade de dose il est administré simplement par une injection sous-cutanée hebdomadaire en hôpital de jour, et ce jusqu'à la progression.

Le critère de jugement principal de cette étude de phase 1-2 est le taux de réponse. Comme vous le voyez, il y avait plusieurs critères principaux secondaires.

Qui sont les patients inclus dans cette étude MajesTEC-1 ? C'est une population de patients avec un myélome en rechute, réfractaire, donc de facteur pronostic péjoratif, avec beaucoup de maladies extramedullaires, beaucoup de hauts risques cytogénétiques par rapport à des myélomes de novo. Ce sont des patients lourdement prétraités. Vous voyez qu'en médiane, il y avait cinq lignes antérieures de traitement. Tous étaient exposés aux trois classes thérapeutiques, c'était un critère d'inclusion. Ils étaient réfractaires à la dernière ligne de traitement. Pour plus de 70 % d'entre eux, ils étaient exposés aux cinq médicaments efficaces de ces trois classes, donc c'était des patients pour lesquels nous n'avions plus de ressource thérapeutique.

Quelles sont les données d'efficacité ? Le critère principal est le taux de réponse. C'est une phase 1-2. Ce taux de réponse est évalué en intention de traitement, donc tous les patients qui ont reçu au moins une dose de teclistamab ont été évalués. Ce taux de réponse, dans cette population, est pour nous très intéressant, très impressionnant, avec 63 % des patients qui répondent. Cela fait presque deux tiers des patients. Encore plus, la qualité de réponse est importante, je dirais, puisque quasiment tous les patients avaient ce qu'on appelle une VGPR, ou « très bonne réponse partielle ou mieux ». On sait que dans cette maladie, la qualité de la réponse est associée à l'évolution à plus long terme.

Chez ces patients répondeurs, toujours en intention de traitement, la durée médiane de réponse est de 18 mois. Cette durée de réponse est même supérieure pour les patients qui obtenaient une réponse profonde à une réponse complète. C'est ce qu'on observe dans le myélome. Quand on a une réponse profonde, cela se traduit généralement en termes de durée de réponse et de survie sans progression, et de survie globale.

Ce traitement nous amène un taux d'efficacité en termes de réponse qui est sans précédent dans cette population, et cela se traduit effectivement en une survie sans progression et une survie globale qui sont prolongées, avec une médiane de survie sans progression dans la population entière, en prenant les patients répondeurs et non répondeurs, de 11,3 mois, donc près de 1 an, et une médiane de survie globale de 18 mois alors même que le suivi médian est encore en cours, puisqu'il est de 14 mois dans cette analyse. Il y a donc une efficacité chez plus de deux tiers des patients, une réponse durable et des survies sans progression et survies globales prolongées.

Vous allez me dire « qu'en est-il de la tolérance ? ». Voici le profil de tolérance. La toxicité hématologique est, pour des hématologistes, modérée. Un peu plus de 50 % des patients avaient des neutropénies, mais la neutropénie est quelque chose de facilement géré par les hématologistes par l'utilisation de facteurs de croissance de type G-CSF. Seulement 20 % des patients avaient une thrombopénie significative.

Le teclistamab est une immunothérapie donc comme toute immunothérapie, cela induit lors de l'escalade de dose un syndrome de relargage cytokinique, une activation du système immunitaire, puisque c'est le mécanisme du médicament, qui donne de la fièvre essentiellement. Comme vous l'avez dit, le CRS est de faible grade et facilement traité par l'utilisation de tocilizumab lorsqu'il persiste ou lorsqu'il ne se résout pas tout seul. C'est donc un CRS parfaitement gérable et il n'y avait pas d'autres effets indésirables significatifs en dehors des complications infectieuses.

Les infections dans le myélome sont la complication principale. C'est la première cause de mortalité quel que soit le traitement utilisé. C'est lié à la maladie, mais il est vrai que le fait d'utiliser un médicament ciblant BCMA va majorer l'hypogammaglobulinémie et va donc augmenter ce risque infectieux.

Néanmoins, ces complications infectieuses sont tout à fait gérées et évitables par des hématologues qui ont l'habitude de la prise en charge de ces patients, mais puisqu'on va parler de l'utilisation large de ce médicament aujourd'hui en France, l'IFM, le groupe coopérateur, a souhaité accompagner les centres qui avaient moins d'expertise dans l'utilisation de ce médicament, les centres périphériques par exemple, en publiant des recommandations sur la prévention du risque infectieux. J'ai été à l'initiative de la rédaction et de la publication sur notre site de l'IFM de ces recommandations qui aident les médecins un peu moins experts dans la prise en charge du myélome avancé à prévenir et à limiter ce risque infectieux.

Pour nous, c'est un médicament efficace dont la durée d'efficacité est prolongée, avec une survie sans progression et une survie globale prolongées et avec un profil de tolérance tout à fait acceptable et gérable.

Depuis son approbation au niveau européen et sa mise à disposition dans le cadre de l'accès précoce depuis le mois d'octobre 2022, donc en 5 mois, plus de 500 patients ont fait l'objet d'une demande d'accès précoce et ont pu être traités dans plus de 100 centres en France, ce qui souligne le besoin médical. Vous le voyez sur cette carte, les centres qui ont traité les patients étaient des centres qui pour une minorité avaient l'expérience du teclistamab. Ce sont les centres MajesTEC-1, dont je fais partie, mais vous voyez qu'il y a cinq centres. Il y a énormément d'autres CHU et d'autres hôpitaux périphériques qui ont prescrit ce médicament.

Quand on regarde les données de l'accès précoce sur les demandes et les fiches d'initiation, on constate que les caractéristiques de ces patients traités en vie réelle sont similaires à celles des patients de MajesTEC-1 en termes de lignes de traitement antérieures et d'exposition aux autres médicaments du myélome. Il y a probablement une petite différence sur l'âge des patients. Vous voyez qu'il y a plus de patients âgés, avec plus de 30 % de patients de plus de 75 ans, qui ont été traités par teclistamab. Cela souligne pour nous la faisabilité de ce traitement en vie réelle dans des centres périphériques chez des patients plus âgés, éventuellement avec plus de comorbidités que les patients sélectionnés des essais cliniques.

À l'IFM, nous sommes bien conscients que nous aimerions connaître les données de vie réelle de ces patients sous teclistamab et nous avons décidé de débiter une étude collaborative avec le laboratoire JANSSEN et d'analyser prospectivement 200 patients dans les 6 prochains

mois, qui vont être traités en France par teclistamab dans le cadre de cet accès précoce, afin de décrire ces malades et de décrire l'efficacité et la tolérance, et notamment la tolérance infectieuse en vie réelle.

Vous allez me dire « pourquoi tant d'engouement pour ces anticorps bispécifiques et notamment le teclistamab chez les patients en myélome réfractaire ? ». Sur un plan comparatif, si on veut mettre en perspective le bénéfice clinique de teclistamab, on peut regarder les données de vie réelle qui existent chez cette population en rechute, réfractaire et triple exposée. Nous avons plusieurs cohortes de vie réelle :

- la cohorte LocoMMotion, qui est une cohorte européenne, prospective, avec une bonne représentation des centres français puisque 10 centres français y ont participé, et à laquelle j'ai participé aussi ;
- la cohorte MAMMOTH, qui est une cohorte américaine ;
- la cohorte EMMY, qui existe depuis 2016 et qui décrit les séquences thérapeutiques de ces patients depuis plus de 5 ans.

Quand on regarde dans ces trois cohortes, on ne trouve aucun standard de traitement pour ces patients triple exposés. Il y a de multitudes de combinaisons qui sont proposées. Elles sont probablement toutes d'efficacité insuffisante, et vous voyez les taux de réponse qui sont de l'ordre de 30 %. Elles se traduisent par une PFS médiane de seulement 3 à 4 mois.

Si on regarde également le bras contrôle de l'essai KarMMa-3, où ce n'est plus de la vie réelle mais le bras contrôle de l'essai de phase 3 randomisé qui évalue ABECMA, idécabtagène vicleucel, et qui le compare au traitement standard chez des patients d'ailleurs un peu moins avancés puisqu'on est à partir de la troisième ligne, les traitements standards donnent 42 % de réponse et toujours une survie sans progression médiane assez modérée, de 4 mois.

Quand vous montrez à des hématologistes les résultats de MajesTEC-1 dans une population similaire et quand on voit des taux de réponse qui nous paraissent deux fois supérieurs aux autres options disponibles et une PFS médiane de presque trois fois les PFS que donnent les options disponibles, il paraît assez évident pour nous qu'il s'agit d'un bénéfice sans précédent, à l'exception des CAR-T cells, dans cette population très avancée avec une réponse chez plus de 6 patients sur 10.

Au-delà de ces comparaisons peut-être un peu naïves, je vous présente ici la comparaison externe des données des patients MajesTEC-1 à la cohorte de vie réelle LocoMMotion, qui est donc une cohorte prospective européenne qui a inclus un grand nombre de patients français, donc qui est représentative pour nous de notre pratique quotidienne, et qui avait les mêmes critères d'inclusion que MajesTEC-1, tout cela pour essayer d'être le plus représentative possible de la population de l'essai clinique.

La comparaison externe a pris en compte les facteurs de confusion potentiels et a, il me semble, respecté les critères méthodologiques que vous recommandez dans ce type de comparaison. Quand on regarde les résultats en termes de survie sans progression, vous voyez nettement un bénéfice en faveur du teclistamab par rapport aux autres options disponibles

en vie réelle, dans LocoMMotion, avec les deux courbes vertes qui correspondent à la population ajustée ou non ajustée de LocoMMotion. Quand vous regardez ces courbes, elles sont très superposables ce qui montre bien que la population LocoMMotion est représentative de la population MajesTEC-1.

Au total, quand on regarde le bénéfice en termes de survie sans progression, le hazard ratio est de l'ordre de 0,5, ce qui signifie que teclistamab réduit de 50 % le risque de progression ou de décès par rapport aux autres options disponibles en vie réelle. Pour nous, c'est un bénéfice vraiment sans précédent par rapport à ce que nous avons pour ces patients dans cette situation.

Michel Clanet, Vice-Président.- Je pense qu'il faudrait conclure. Le quart d'heure est passé.

Aurore Perrot.- Je termine. Excusez-moi, j'en ai pour une minute.

Pour terminer, je voulais vous montrer en pratique quotidienne comment on réfléchit aux décisions de traitement pour ces patients. En RCP, que ce soit à Toulouse ou ailleurs en France, quand on se pose la question du traitement d'un patient en rechute, réfractaire, triple exposé, quelles options avons-nous ? Nous avons le melflufen et le sélénexor, qui sont finalement peu utilisés, sous-optimaux, surtout très toxiques. Nous avons parfois quelques essais cliniques, des options hors AMM comme le venetoclax, mais c'est vraiment à la marge pour les patients.

Depuis quelques mois, nous avons les anti-BCMA. Nous avons eu d'abord le belantamab mafodotin, qui n'est plus accessible, qui était sous-optimal en termes d'efficacité et toxique, avec une toxicité visuelle qui impactait la qualité de vie des patients. Pour 11 patients par mois en France, nous avons la possibilité aujourd'hui de proposer un CAR-T cell en accès précoce, l'idécabtagène vicleucel, à condition de sélectionner les patients, à la fois parce que nous n'avons pas beaucoup de slots mais aussi parce qu'il faut sélectionner des patients dont le myélome est peu évolutif avec la possibilité de faire un traitement d'attente efficace pendant les deux à trois mois de fabrication des CAR-T cells.

Aujourd'hui, pour tous les autres patients, notre premier choix, ce sont les anticorps bispécifiques et notamment le teclistamab.

Aujourd'hui, le projet d'avis de transparence avec ASMR V, qui ne va pas permettre d'inscription sur la liste en sus, ne nous permettra plus de prescrire de teclistamab à ces patients parce qu'aucun directeur d'hôpital ne voudra, au vu de la situation des hôpitaux, financer le teclistamab sur ses propres deniers. Au-delà de la perte de chance pour les patients, je crois que pour un hématologue qui s'occupe du myélome, pour moi, pour mes collègues, il est impensable aujourd'hui qu'un traitement si efficace, simple, en pratique, avec un profil de tolérance tout à fait gérable, ne soit plus accessible pour nos patients.

Je vous remercie de votre attention et je redonne la parole à Madame Véronique Schmitt pour conclure.

Véronique Schmitt.- Je vais reprendre trente secondes et nous allons faire très vite. Sur la base de ces données présentées par le Professeur Aurore Perrot, je voulais simplement

revenir sur l'accès pérenne et équitable et, dans l'attente des données de phase 3, partager avec vous notre demande.

Nous demandons une ASMR IV dans la stratégie thérapeutique spécifiquement chez ces patients qui sont en impasse thérapeutique, qui ont reçu les trois principales classes thérapeutiques et qui ne peuvent pas bénéficier d'un CAR-T. En effet, comme cela a été présenté, il y a un besoin médical très important, comme on le voit, avec 500 patients inclus dans l'accès précoce, une valeur ajoutée certaine avec une quantité d'effet qui est très importante et surtout, sur cette base, une agence européenne qui a donné son approbation pour que les patients puissent bénéficier de ce traitement.

Chez les patients qui peuvent bénéficier d'un CAR-T, nous demandons une ASMR V.

Nous nous engageons bien entendu à soumettre les données complémentaires dès lors que nous les aurons, et ce aux échéances requises, comme cela a été le cas pour tous les produits de JANSSEN.

Je vous remercie beaucoup de votre attention. Nous sommes maintenant à votre disposition pour répondre à vos questions, et désolée pour la petite minute ou les deux minutes de retard.

Michel Clanet, Vice-Président.- Je vous rappelle simplement que nous évaluons les dossiers et que nous n'avons pas la responsabilité de l'accès au marché, même si de temps en temps c'est une approche un peu difficile à comprendre. Nous évaluons des dossiers et ensuite, vous le savez, ce sont d'autres personnes qui sont responsables de l'accès au marché.

Albert Trinh Duc ?

Albert Trinh Duc, membre de la CT.- Merci. Vous nous avez répété un certain nombre de fois qu'il y avait une perte de chance pour les patients. Nous vous rappelons quand même que c'est la commission de transparence qui a autorisé l'accès précoce et qu'aujourd'hui, il y a 500 patients qui en bénéficient. Je ne crois pas qu'il y ait de limite à l'accès de ce médicament, puisque sur votre carte on voit bien que même les établissements périphériques peuvent bénéficier de votre traitement.

Ma deuxième remarque ou question est la suivante. Est-ce que dans le plan de développement de votre produit vous avez prévu de faire des études comparatives ?

Aurore Perrot.- Je peux répondre juste à la première question. Vous avez tout à fait raison, aujourd'hui nous y avons accès et c'est un vrai bénéfice pour les patients. Nous sommes juste inquiets de la perte de cet accès lié à une ASMR V dont je comprends très bien les règles d'obtention et qui de facto ne va pas permettre d'inscrire le médicament sur la liste en sus et de poursuivre un accès pérenne.

Après, pour le plan de développement, je laisse Véronique répondre.

Véronique Schmitt.- Je voulais rebondir sur ce point et compléter sur l'étude de phase 3. Nous reconnaissons et nous vous remercions pour cet octroi de l'accès précoce. La problématique, et c'est clairement écrit, c'est que sans accès liste en sus, il n'y a pas de négociation possible et c'est donc un arrêt de l'accès précoce. C'est en ce sens que nous souhaitons attirer votre

attention sur ce point précis. Il y a une étude, MajesTEC-3, qui est en cours. Le recrutement est terminé. Elle est dans les lignes plus précoces en association au DARZALEX. Si vous voulez un peu plus d'informations à ce sujet, Jonathan, notre Directeur médical, peut probablement vous en donner si vous avez des questions spécifiques sur cet essai.

Michel Clanet, Vice-Président.- Je crois que ce n'est pas la peine dans l'immédiat. Sinon, nous perdrons du temps pour le reste de la discussion. Serge Kouzan ?

Serge Kouzan, membre de la CT.- Personne ne conteste l'intérêt de ce médicament, mais le fait que la fragilité des données est reflétée par l'évaluation, qui repose aussi sur une AMM conditionnelle. La fragilité est donc également reconnue au niveau des régulateurs.

Moi, je voulais poser la question de la différence entre l'impact sur la PFS et l'impact sur la survie globale.

Aurore Perrot.- C'est-à-dire ? Vous trouvez la PFS intéressante et la survie globale pour l'instant peu allongée ?

Serge Kouzan, membre de la CT.- Oui, exactement. C'est-à-dire qu'il y a un différentiel de PFS extrêmement net, et le différentiel de survie globale est beaucoup moins net. Je voudrais dnc avoir votre sentiment là-dessus.

Aurore Perrot.- Le différentiel est beaucoup moins net en termes de survie globale probablement parce qu'une fois que ces patients progressent, nous n'avons plus d'autre option disponible. En tout cas, mon sentiment est que cela rend service pendant en moyenne 18 mois à ces patients que nous traitons par teclistamab et une fois qu'ils progressent, nous n'avons plus d'autre solution. Sur la méthodologie, je peux peut-être passer la parole à Sylvie di Nicola pour l'OS.

Sylvie di Nicola.- Bonjour. Vous parliez de la comparaison de l'OS par rapport à l'étude LocoMMotion. Je pense que concernant cette étude, ce qu'a dit le Professeur Perrot, c'est que méthodologiquement nous considérons qu'elle est solide en référence à la publication qui a été publiée récemment. On peut citer par exemple le choix a priori du groupe contrôle, la cohorte prospective, les critères de sélection et de jugement identiques entre l'étude MajesTEC et l'étude LocoMMotion.

La méthodologie statistique nous semble adéquate aussi, avec des analyses de données individuelles, une utilisation de scores de propension et des ajustements sur des facteurs pronostiques. Effectivement, les résultats en termes de survie globale nous semblent pertinents, mais dans un contexte de données encore relativement court, avec 60 % de censures à l'heure actuelle.

Je ne sais pas si cela répond à votre question.

Michel Clanet, Vice-Président.- Sylvie Chevret, veux-tu commenter ?

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Vous n'avez pas répondu à l'interrogation sur le fait que l'effet sur la survie est moindre et qu'en définitive cela revient à dire que par rapport à l'étude LocoMMotion, si on considère que votre comparaison indirecte a été bien faite et que

notamment le risque cytogénétique — qui est quand même déséquilibré entre ces deux populations — n'a pas de valeur pronostique, ce que je vous demanderai peut-être de commenter, l'effet sur la survie est quand même moindre. Ceci me laisse penser que potentiellement, dans l'étude LocoMMotion, contrairement à ce que vous avez dit, il y a des possibilités de rattrapage qui font que la différence entre les deux populations est moindre.

Aurore Perrot.- Je vais me permettre de répondre sur le risque cytogénétique, tout d'abord. Premièrement, la valeur pronostique de la cytogénétique dans le myélome est évaluée au diagnostic, c'est-à-dire pour les traitements de première ligne. Il est recommandé de la contrôler à la première rechute pour rechercher une acquisition de haut risque, mais nous n'avons aucune idée de la valeur pronostique de la cytogénétique chez un myélome réfractaire après trois lignes.

En pratique de vie réelle, et donc dans l'étude LocoMMotion, on ne contrôle pas la cytogénétique pour un patient en quatrième, cinquième, sixième ligne, donc cela peut expliquer la moindre représentativité des hauts risques dans l'étude LocoMMotion.

Concernant le bénéfice en termes de survie sans progression et le bénéfice moindre en termes de survie globale, je vais peut-être laisser le laboratoire JANSSEN répondre, mais j'oserais dire que ce qu'ils demandent, ce n'est pas une ASMR III mais une ASMR IV.

Michel Clanet, Vice-Président.- Y a-t-il d'autres questions ou commentaires ? Nous avons écouté l'ensemble de votre argumentaire. Nous allons vous remercier de cette présentation et nous allons réfléchir à vos propositions et vos arguments et délibérer. Merci beaucoup. Merci de vous déconnecter.

(Jonathan Pentel, Sylvie di Nicola, Véronique Schmitt et Aurore Perrot quittent la séance.)

Michel Clanet, Vice-Président.- Sylvie Castaigne ?

Sylvie Castaigne, membre de la CT.- Juste pour intervenir sur ce sujet tout en sachant que l'affaire est bien entendue, nous avons bien vu la limite de ce dossier qui est l'absence de comparaison, mais ce n'est pas le premier dossier que nous voyons comme cela et nous en verrons d'autres. Après, bien que ce ne soit pas de notre ressort comme tu le dis, cette histoire de non-inscription sur la liste en sus me gêne beaucoup.

Michel Clanet, Vice-Président.- Cela nous met quelques fois dans des situations de dilemme d'une hypocrisie épouvantable.

Sylvie Castaigne, membre de la CT.- C'est vrai qu'en réalité, les hôpitaux qui ont le plus de nous, si on peut dire, ou qui ont l'hématologie très en pointe, vont utiliser le produit. D'ailleurs, on voit bien qu'il y a une appétence, que ce soit pour le teclistamab ou l'autre, l'elranatamab, que nous avons vu il y a quelques semaines et qui est le copié-collé. Il est donc évident que ces médicaments sont intéressants.

Maintenant, on peut dire effectivement que comme ils ont une phase 3 en première intention, si jamais elle est positive, et c'est tout ce que l'on peut espérer, le teclistamab continuera son petit bonhomme de chemin.

C'est vrai que je trouve que c'est un problème. Avec cette histoire de la liste en sus, nous sommes pris dans des dilemmes que je trouve importants. C'est vrai que si on dit que le médicament n'est plus accessible à cause de cela parce que nous avons mis une ASMR V, c'est embêtant.

Michel Clanet, Vice-Président.- Sylvie Chevret ?

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Je veux bien écouter ce que vont me dire Sylvie et Etienne, mais d'abord il me semble que nous ne sommes pas dans une situation où il n'y a aucun médicament possible. Je ne suis pas sûre d'avoir compris si nous sommes certains qu'ils sont vraiment résistants à toutes les autres molécules que nous avons vues dans le myélome multiple réfractaire en rechute, qui me semble être une indication avec plethore de comparateurs possibles.

Deuxièmement, j'avais l'impression qu'on avait quand même aussi beaucoup mis en balance la toxicité de ce médicament, qui me semble loin d'être négligeable. Quand on nous présente les données de l'ATU, on nous dit que 30 % des gens qui l'ont pris avaient plus de 75 ans et que c'est faisable de le donner, mais on ne sait pas ce qu'ils sont devenus après. Je ne sais pas si c'est rapporté dans le dossier, mais est-ce que ces toxicités sont liées à l'âge ? Est-ce que la faisabilité ne conduit pas non plus à un excès d'intolérance ?

Michel Clanet, Vice-Président.- Etienne, veux-tu répondre aux questions posées par Sylvie ?

Etienne Lengliné, Vice-Président.- Sur les comparateurs, il y a deux problématiques. Il y a les comparateurs qui sont des développements concomitants, et en effet nous commençons à avoir un certain nombre de produits qui se positionnent sur cette fameuse dernière ligne qui n'est probablement pas une situation très homogène entre les patients, à savoir les deux CAR-T cells, l'autre bispécifique anti-BGMA qui a un accès précoce, et d'autres molécules que probablement nous verrons prochainement.

Par ailleurs, il y a les traitements historiques qui sont ceux qui ont été reçus dans ces cohortes observationnelles. LocoMMotion est une cohorte prospective donc les patients reçoivent des traitements et cela n'a peut-être pas été dit clairement mais en effet, malgré les ajustements qui ont été faits, dont on peut éventuellement discuter certains paramètres, il n'y a pas de différence statistiquement significative sur la survie globale entre la cohorte LocoMMotion et la cohorte issue de l'étude MajesTEC, sans même tenir compte du fait que je pense que les patients n'étaient pas traités dans les mêmes centres, et cela ne faisait pas partie des critères d'ajustement entre les centres qui ont inclus dans la cohorte LocoMMotion et la cohorte MajesTEC. Il y a donc en effet une incertitude sur le bénéfice apporté par le médicament.

Je profite d'avoir la parole pour rappeler, puisque l'inverse a été dit par le laboratoire, que la valeur du médicament a été reconnue par l'octroi d'un SMR important, et je pense que si on fait le bilan des médicaments qui viennent avec des données de ce type, tous n'obtiennent pas un SMR important. L'ASMR V reflète essentiellement l'incertitude que nous avons à quantifier le bénéfice apporté par le produit. Ce n'est pas autre chose.

Quant à l'accès à la liste en sus, il n'est pas de notre prérogative. L'ASMR n'est pas le seul déterminant de l'accès à la liste en sus.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Je voulais te demander une chose. Je trouve qu'il y a une absence de corrélation entre les PFS médianes qui sont rapportées dans toutes ces études et l'OS médiane.

Etienne Lengliné, Vice-Président.- Oui, j'ai trouvé aussi.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Je trouve cela choquant. Nous avons des PFS médianes inférieures à 6 mois pour toutes les études sauf MajesTEC-1. D'ailleurs, ils ne nous ont pas donné le bras KarMMA, le bras expérimental, de manière assez amusante. Les médianes de survie sont beaucoup plus élevées. Qu'est-ce que cela veut dire sur la pertinence de la PFS dans ces essais comme critère de jugement principal ?

Etienne Lengliné, Vice-Président.- Probablement que ce n'est pas un bon critère dans ces phases de traitement.

Michel Clanet, Vice-Président.- Il y a Serge Kouzan et Sophie Kelley.

Serge Kouzan, membre de la CT.- En fait, la PFS était historiquement un court-circuit pour être un surrogate de la survie, et là ce n'est pas le cas.

Deuxièmement, à chaque fois on nous présente le dossier en disant « si vous ne donnez pas une ASMR comme ceci ou comme cela, vous êtes des criminels parce qu'il n'y aura plus le médicament », mais c'est aussi la responsabilité de l'industriel. C'est lui qui peut tirer la prise ou qui peut maintenir le médicament en attendant de générer des données convaincantes.

Troisièmement, il me semble que quand on a une AMM conditionnelle, ce qui me paraît être le cas ici, nos règles font que l'ASMR est quasiment automatiquement de niveau V. Je ne sais pas si je me trompe.

Michel Clanet, Vice-Président.- Sophie ?

Sophie Kelley, pour la HAS.- Ce ne sont pas des sujets et des situations très faciles. En tout cas, je pense qu'il faut bien avoir en tête que votre rôle est de rendre un avis éclairé pour le décideur, qui au final décide si oui ou non il fait prendre en charge le médicament par la collectivité et sous quel mode de financement ces produits seront utilisés.

Je pense que l'évaluation du SMR et de l'ASMR, comme cela a été rappelé par Etienne, se fait vraiment sur des bases scientifiques. Il faut que nous soyons cohérents au niveau d'un produit, mais aussi au niveau de tous les produits que nous évaluons.

Scientifiquement, avons-nous des éléments pour coter ce produit différemment des CAR-T que nous avons vus il n'y a pas très longtemps encore ? C'est à cette question qu'il faut répondre aujourd'hui.

Michel Clanet, Vice-Président.- Merci, Sophie. Patrick ?

Patrick Niaudet, membre de la CT.- Etienne, à l'instant, a dit que l'ASMR n'était pas le seul déterminant pour la liste en sus. Est-ce que le fait d'octroyer une ASMR V va faire qu'automatiquement ce sera impossible, ou y a-t-il d'autres critères ?

Clément Hartmann, pour la DGOS.- Je peux vous redétailler rapidement les critères. Il y a quatre critères cumulatifs pour être inscrit sur la liste en sus. Il faut :

- que le SMR soit important ou majeur ;
- que l'ASMR soit de niveau I, II, III ou IV, voire V si un produit est déjà inscrit dans l'indication considérée ;
- que le produit soit administré majoritairement au cours d'une hospitalisation ;
- que le produit coûte plus cher que la majorité des prestations d'hospitalisation dans lesquelles il est utilisé.

Si un seul de ces critères n'est pas rempli, l'inscription n'est pas possible.

Patrick Niaudet, membre de la CT.- Donc le fait de mettre une ASMR V va-t-il ou ne va-t-il pas empêcher l'inscription ?

Michel Clanet, Vice-Président.- D'après ce que j'ai compris, cela va empêcher.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Non, il a cité l'ASMR V.

Michel Clanet, Vice-Président.- Il n'y en a pas d'autre inscrit dans cette indication. Nous avons bien précisé également dans notre doctrine que nous mettons une ASMR V également pour les produits pour lesquels nous considérons que nous ne pouvons les placer dans la stratégie thérapeutique. Nous l'avons bien dit aussi. En plus, c'est une AMM conditionnelle. Le confirmez-vous ?

Un chef de projet, pour la HAS.- Tout à fait.

Michel Clanet, Vice-Président.- Nous n'avons pas donné un SMR conditionnel, mais un SMR important. Je pense que sur le plan scientifique, nous avons fait notre boulot. Après, chacun va décider en son âme et conscience. Thierno voulait dire quelque chose.

Thierno Diatta, pour la HAS.- Je fais juste une précision par rapport à la question de Serge. Actuellement, une AMM conditionnelle n'est pas synonyme d'ASMR V. Il est important quand même de le préciser, d'autant qu'il y a des médicaments qui ont eu des AMM conditionnelles qui ont obtenu des ASMR. Cela n'a rien à voir avec ce dossier, c'est juste une réponse globale. Une AMM conditionnelle n'est pas synonyme d'ASMR V dans la doctrine de la commission.

Michel Clanet, Vice-Président.- C'est quand nous donnions un SMR conditionnel qu'à ce moment-là nous avons considéré que cela aboutissait à une ASMR V.

Thierno Diatta, pour la HAS.- Exactement. Le SMR conditionnel de la commission est différent de l'AMM conditionnelle. Le SMR conditionnel de la commission, vous le donnez quand vous estimez qu'il y a des incertitudes importantes sur les données pour attribuer un SMR. Vous donnez souvent un SMR faible conditionnel dans l'attente de données confirmatoires. Nous ne sommes pas dans ce cas de figure, mais dans ce contexte vous donnez des ASMR V. Nous ne sommes pas dans le cadre du SMR conditionnel.

Michel Clanet, Vice-Président.- C'est pour cela que je soulignais que dans ce contexte, nous avons donné un SMR important alors qu'il y avait une AMM conditionnelle et cela confirme ce que disait déjà Etienne tout à l'heure, à savoir que nous avons pris en compte l'intérêt de ce produit. L'ASMR V, ce sont les limites de la méthodologie et tout ce qu'a rappelé Sylvie Chevret. Nous votons pour ou contre le maintien.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Stéphanie Luzio, pour la HAS.- Vous étiez 20 votants. Il y a 17 voix pour le maintien de l'avis et 3 voix contre le maintien de l'avis.

Michel Clanet, Vice-Président.- C'est donc un maintien de l'avis.

(La séance se poursuit.)

Sophie Kelley, pour la HAS.- Si vous en êtes d'accord, nous aurions juste aimé revenir sur le dossier TECVAYLI pour vous proposer d'être cohérents aussi avec les dossiers CARVYKTI et ABECMA. Actuellement, c'est une ASMR V tout court. Or, il y a des données qui vont arriver prochainement, en fin d'année, sous le contrôle du chef de projet, donc nous vous aurions bien proposé de rendre une ASMR V en spécifiant que c'est dans l'attente des données de l'étude MajesTEC-3, comme nous l'avons fait pour ABECMA et CARVYKTI.

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

Sophie Kelley, pour la HAS.- Avant de finir, et pour compléter pour TECVAYLI, c'est pour bien être clairs sur la volonté de la CT d'indiquer au ministère que ce sont des ASMR V entourées d'incertitudes et que du coup, nous espérons que ces incertitudes seront levées grâce à ces résultats d'étude.

Michel Clanet, Vice-Président.- Très bien, parfait. C'est une phraséologie qui convient.