



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 25 janvier 2023

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. ELRANATAMAB 76 mg/1,9 mL (40 mg/mL), solution injectable (CT AP-142) – Examen - Pfizer-PFE France -Pré-AMM - Première demande

M. COCHAT, Président.- On va faire le dernier dossier qui est une demande d'AP aussi, elranatamab.

Un chef de projet pour la HAS.- Bonjour Pierre. Marguerite Vignon va se connecter, mais dans cinq ou dix minutes, comme on a de l'avance.

M. COCHAT, Président.- Oui, parce qu'on est en avance. On va attendre qu'elle soit là parce qu'il ne faut pas que tu commences tant que tant qu'elle n'est pas là.

Un chef de projet pour la HAS.- Elle fait au plus vite.

M. COCHAT, Président.- OK, pas de problème.

Un chef de projet pour la HAS.- Pierre, pour meubler, je vais rappeler que les renouvellements d'AP, nous allons mettre en place prochainement la procédure simplifiée parce que comme vous le constatez, cela ne soulève généralement pas de problématique particulière, notamment ces renouvellements d'AP post-avis dans le droit commun de la CT. Les dossiers qui sont passés aujourd'hui montrent bien l'importance de mettre en place une procédure simplifiée, notamment quand cela ne soulève pas de problème. La procédure, ce sera avec validation des membres référents, mais aussi des relecteurs que vous avez désignés.

M. COCHAT, Président.- Je pense que c'est bien. Etienne.

M^{me} CHEVERT, membre de la CT.- Non, c'est Sylvie. Je voulais savoir, c'est un peu une question de béotienne, qu'est-ce qui pourrait faire qu'on ne renouvelle pas un accès précoce ? C'est juste s'il y avait un gros signal de forme de pharmacovigilance ?

M. COCHAT, Président.- Ce ne serait pas forcément de notre ressort, s'il y avait un problème de pharmacovigilance.

M. LENGLINE, Vice-Président.- Oui, ce serait plutôt l'ANSM.

M^{me} CHEVERT, membre de la CT.- Si ce n'est pas de notre ressort, on est coincé. On va toujours dire oui pour qu'on vote.

M. COCHAT, Président.- Pour l'instant, oui, parce qu'en plus les données de PUT, compte tenu de leurs caractéristiques méthodologiques, ne doivent pas normalement nous permettre de modifier, sauf si on avait des PUT différents de ce que l'on a actuellement. C'est vrai que je partage tous vos avis que vous avez exprimés, la situation actuelle n'est pas satisfaisante au niveau de ce que l'on peut tirer des PUT. C'est une certitude. On est dans l'exploratoire pur et dur. Par définition, il n'y a aucune raison que ce soit amené à modifier quoi que ce soit. C'est

pour ça, dans la mesure où on est presque mis dans une impasse de formalités, on va jusqu'au bout et on les passe en PIS et voilà.

M^{me} CHEVERT, membre de la CT.- Sinon, on ne peut pas le faire remonter pour dire qu'en définitive... ?

M. COCHAT, Président.- Si, je te rassure, on y travaille. On y travaille parce que ça ne nous satisfait pas du tout. Sur le plan institutionnel, ça ne nous satisfait pas.

M^{me} CHEVERT, membre de la CT.- C'est un simulacre de vote.

M. COCHAT, Président.- Oui, tout à fait. On est bien d'accord. Jean-Christophe Mercier. Attends, le chef de projet voulait faire un commentaire.

Un chef de projet pour la HAS.- C'est plus pour confirmer que l'on y travaille et que l'on y réfléchit pour éventuellement envisager des conditions réglementaires pour voir s'il y a vraiment besoin de revoir les renouvellements d'AP, surtout qui viennent après un avis positif de la Commission de la transparence en droit commun. D'où effectivement la procédure simplifiée pour les passer rapidement, parce que la plupart du temps, il n'y a pas de questions.

M^{me} BASSE, membre de la CT.- C'est Clémence, j'avais une question pour les PUT.

M. COCHAT, Président.- Il y avait Jean-Christophe, avant. Jean-Christophe Mercier.

M. MERCIER, membre de la CT.- Merci. Je voulais juste ajouter qu'en dehors du plaisir de se rencontrer à nouveau, et c'est vraiment très sympathique, je comprends très bien ce que vient de dire Sylvie Chevert. Là, on a vraiment l'impression d'être des moutons, c'est-à-dire que quelque part, on vote et il n'y a pas d'argument contre, sauf s'il y avait vraiment un signal tout à fait considérable.

Même pour XEVUDY, vous voyez, finalement, on a dit oui parce qu'il fallait le garder au cas où, parce que la procédure complexifierait si par hasard, à nouveau, le médicament ou l'anticorps monoclonal devenait actif sur les virus circulants. Donc là, vraiment, ça n'a pas beaucoup de sens et je crois qu'il faut vraiment évoluer. Et merci au chef de projet de nous avoir fourni cette perspective.

M. COCHAT, Président.- C'est vrai que pour les antiviraux ou les antibiotiques même, on pourrait se dire que ce sont les seules situations où on pourrait avoir des évolutions de situations épidémiologiques qui pourraient faire poser de nouvelles questions. Je ne vais pas au-delà.

Par ailleurs, je trouve, je ne sais pas ce que vous en pensez, mais le vote n'a pas d'intérêt, je suis d'accord. Par contre, avoir quelques infos sur le nombre d'inclusions, sur ce qui s'est passé, je trouve que ce n'est pas mal, mais cela ne va pas au-delà de l'information. A mon avis, ce n'est pas un sujet à un vote pertinent. Je suis d'accord.

M. MERCIER, membre de la CT.- C'est toujours utile d'avoir des informations.

M. COCHAT, Président.- Cela ne m'apporte rien, je suis d'accord. Clémence.

M^{me} BASSE, membre de la CT.- Excuse-moi, Jean-Christophe, j'ai du mal à lever la main avec ma connexion. Comment faire du coup ? Je reviens sur cette question. Quelle est l'utilité du PUT ? Est-ce juste informatif ? Certes, ils sont mal remplis. Faut-il être plus stringent ? Un PUT qui nous alerterait, ferait-il qu'on modifierait notre prise en charge ou non ? Parce que de toute façon, c'est l'ANSM qui donnera le signal. Même si le PUT donne un signal, on n'en tient pas compte. Encore une fois, quel peut être le rôle du PUT ? Parce que déjà, l'année dernière, on en avait discuté. On disait que c'était peut-être un outil qui pouvait nous aider. Vraiment ou pas ? Faut-il investir dessus ou pas ?

M. COCHAT, Président.- C'est la loi qui a mis le PUT en place, et vous savez que le contenu du PUT et la pertinence du PUT n'est pas la même quand on a affaire à des dossiers pré-AMM et post-AMM. C'est vrai qu'en post-AMM, on est à des données qui sont à la limite purement administratives, et on n'en attend pas grand-chose. Je vous rejoins tous. Croyez bien qu'on est tous d'accord. Même côté SEM, tout le monde est d'accord là-dessus. On fait tous le même constat, avec peut-être un bémol potentiel pour tout ce qui est évolutif, c'est-à-dire tout ce qui touche les microbes, il pourrait y avoir des évolutions, mais encore qu'on ne l'ait pas vérifié pour l'instant, mais on travaille une révision de ces PUT, c'est sûr.

Pour les pré-AMM, c'est un peu différent. Parce que pour mémoire, les pré-AMM n'ont pas d'AMM, donc on n'a pas cet élément ANSM de rapport bénéfice-risque de pharmacovigilance. Le fait qu'on puisse avoir des données nouvelles en termes de tolérance. Là, pour le coup, cela peut être intéressant. Je ne mets pas dans le même panier les PUT des AP pré-AMM et des AP post-AMM. Mais pour moi, les AP post-ATM, les PUT n'ont quasiment pas d'intérêt.

M^{me} BASSE, membre de la CT.- D'où la procédure simplifiée.

M. COCHAT, Président.- Tout à fait. Albert.

M. TRINH DUC, membre de la CT.- Je suis un peu moins pessimiste que vous. Le fait que le remplissage des PUT soit maintenant dédommagé par le laboratoire, à mon avis, va faire changer un peu les pratiques, et on devrait avoir des données un peu plus intéressantes. Après, la crainte, c'est que le laboratoire se donne bonne conscience, il a accepté la réglementation et accepté de payer, mais pour le coup, cela va-t-il l'intéresser de solliciter les prescripteurs pour avoir des données de qualité ? Ils ont répondu aux exigences, ils mettent la main à la poche, mais moins il y en aura de remplis, moins ils paieront. Si on regarde le côté un peu pervers du système, peut-être qu'ils encourageront encore moins les cliniciens à remplir les données.

M. COCHAT, Président.- Je ne suis pas totalement d'accord avec toi. Je pense que cette rémunération va permettre une meilleure exhaustivité. Oui, je suis d'accord. Mais plus d'intérêt, je ne suis pas sûr. Parce qu'à la base, le PUT tel qu'il a été conçu pour les accès post-AMM, n'est vraiment pas en mesure de nous apporter des modifications. Je ne crois pas. Encore une fois, je sépare bien les deux, mais pour les PUT post-AMM, à mon avis, le financement va permettre l'exhaustivité, mais pas tellement autre chose de plus.

M. TRINH DUC, membre de la CT.- Oui, mais cela permet tout de même de savoir un peu le positionnement du produit et son utilisation par les cliniciens. Si la mise en place, si les indications sont respectées, si finalement les calculs d'effectifs prévus correspondent bien à la réalité, parce que si finalement on voit qu'il y a peu de patients, alors qu'on en attendait 300, il n'y en a que 3, peut-être que finalement, ce n'est pas un médicament qui a sa place. Cela donne au moins cette information sur son positionnement par les cliniciens. Ce n'est donc pas inintéressant.

M. COCHAT, Président.- Oui, je suis d'accord. J'ai peut-être été un peu trop pessimiste dans mes propos, mais ce que tu dis, c'est quand même des données un peu épidémiologiques, mais qui ne seront jamais totalement exhaustives, donc qui n'auront pas la valeur qu'on attend et qui, toute façon, je pense, n'influenceront pas notre vote.

C'est toi qui vas être aux manettes, puisque tu as accepté de revoir ces dossiers. Tu pourras nous en faire un feed-back d'ici un an. L'expérience que j'en ai depuis qu'on a démarré, depuis qu'on commence à les renouveler, pour les post-AMM, je n'y vois pas d'intérêt concret.

M. TRINH DUC, membre de la CT.- Tu vois bien que l'exemple du XEVUDY où l'on voit que les cliniciens ont tendance à l'utiliser alors que le variant n'est probablement pas le meilleur...

M. COCHAT, Président.- Oui, j'ai fait un bémol pour ces produits.

M. TRINH DUC, membre de la CT.- Pour le coup, si on a des données derrière et qu'on sait ce qu'est devenu le patient, et qu'on connaît la nature du variant, on voit bien que parfois, il y a des différences entre le in vitro et le in vivo.

M. COCHAT, Président.- C'est pour cela que j'ai mis à part les antibiotiques et les antiviraux. Elisabeth.

M^{me} ASLANGUL, membre de la CT.- Ce que je voulais dire, c'est qu'à l'AP, il y a une réflexion qui s'est engagée justement sur la façon dont on pourrait récupérer le financement du remplissage des PUT. Visiblement, ce que pense l'administration, c'est qu'ils vont s'engager à donner les données, et donc ils auront un financement, mais ils n'emploieront pas d'ARC complémentaire pour faire ce travail. Comme ce travail n'est pas fait par les cliniciens parce qu'ils n'ont pas le temps, je crains que malheureusement, ce ne soit toujours pas mieux rempli.

L'idée que l'on avait eue, ce dont je me souviens, c'est un financement de façon à pouvoir recruter des gens qui le feraient, qui saisiraient. En fait, visiblement, en tout cas à l'AP, ce n'est pas du tout ce qu'ils souhaitent faire. Ils veulent récupérer l'argent et le faire faire par ceux qui sont déjà sur le terrain et qui ne le font déjà pas, donc malheureusement...

M. COCHAT, Président.- Je ne sais pas si on est enregistré, mais je pense que c'est une discussion qui ne relève pas que de l'AP, qui est nationale et institutionnelle.

M^{me} ASLANGUL, membre de la CT.- Justement, qui discute de cela, Pierre ? Parce que visiblement, lundi soir, je suis allée à une réunion, ils devaient en discuter le lendemain entre

pharmaciens, Direction des finances et présidents de la CME et pas de toute l'AP du GHU, et c'était lunaire. Il n'y a pas de cliniciens.

M. COCHAT, Président.- La convention qui a été signée, les acteurs de cette discussion, c'était le LEEM d'un côté, donc les industriels, et c'était la DGOS, pour la convention. C'était eux, les interlocuteurs. On n'est pas dans cette discussion. Clément s'est affiché.

M. HARTMANN, DGOS.- Elisabeth, c'est nous qui étions à la manœuvre sur l'arrêté sur les conventions. On a régulièrement des réunions avec les acteurs et on prévoit de faire un RETEX bientôt, après un an d'application de la convention, pour voir ce qu'on peut faire pour améliorer et débloquer des situations de ce genre.

M^{me} ASLANGUL, membre de la CT.- Franchement, je suis clinicienne, si on ne remplit pas... On le remplit quand on a besoin que c'est bloquant pour obtenir le produit. Ensuite, si ça devient bloquant, on n'aura plus les produits en accès plus facile, donc ça devient compliqué. Mais si on ne remplit pas, ce n'est pas par mauvaise volonté. C'est parce que vraiment, il y a un temps qui manque. Et ce financement de ce que je pensais devait servir à combler ce temps, et pas à rajouter la tâche à ceux qui sont déjà sur le terrain. Si vous pouviez instiller cette idée, ce serait bien parce que sinon, on n'aura toujours pas les données, ce qui est quand même regrettable. Même si Pierre, tu dis que ce ne sera pas forcément la panacée pour nous faire changer d'avis, mais tout de même, cela donne une bonne idée de l'utilisation par les collègues dans le pays.

M. HARTMANN, DGOS.- Dans la conception de la convention, le but, c'était de pouvoir permettre d'embaucher des personnes pour le faire. C'est un glissement qu'il faut qu'on comprenne.

M. COCHAT, Président.- En soi, cette convention était très bien. Rappelez-vous, avant la convention, on était dans une impasse totale, et je n'espérais même pas que cette convention aboutisse. J'avoue que j'en ai été vraiment très content. C'est une étape. Il n'y a pas beaucoup de conventions qui ont été établies comme ça entre le LEEM et la DGOS. En soi, je trouve ça très chouette. Maintenant, c'est vrai que le résultat, peut-être qu'il faut prendre plus de recul, mais peut-être qu'on (*inaudible coupure connexion 1.03.33 – 1.03.48*) pas trop en question la convention, je remets plus en question le principe du PUT post-AMM dans ce cas.

M. TRINH DUC, membre de la CT.- Clément, tu nous confirmes bien que : pas rempli, pas payé. C'est-à-dire que si l'AP ne remplit pas, ils n'auront pas l'argent.

M^{me} ASLANGUL, membre de la CT.- Oui, c'est la convention.

M. TRINH DUC, membre de la CT.- Normalement, c'est le taux de remplissage qui fait la rémunération par dossier, si je ne m'abuse. Clément.

M. HARTMANN, DGOS.- Je n'ai plus vu la convention exactement en tête. Mais oui, normalement on est payé en nombre de patients inclus, et donc de dossiers à remplir. Le taux de remplissage vient moduler le montant total, je crois.

M. COCHAT, Président.- OK, je suis désolé, on va arrêter. D'une part parce que ce n'est pas une discussion vraiment CT, et d'autre part parce que l'experte est là, je crois. On la fait rentrer.

(Marguerite Vignon rejoint la séance.)

M. COCHAT, Président.- Bonjour Madame Vignon. Merci de nous rejoindre avec un peu d'avance pour une fois. On va voir ensemble elranatamab qui va nous être présenté par notre chef de projet. Ensuite, on vous passera la parole et ensuite on fera intervenir Sylvie Castaigne. Puis il y aura une contribution de l'association AF3M et finalement, on discutera de tout ça.

Un chef de projet pour la HAS.- Bonjour à tous. En effet, vous examinez aujourd'hui la demande d'accès précoce pré-AMM de la spécialité. Elranatamab, Pfizer 40 milligrammes par millilitre, une solution injectable pour administration sous-cutanée. Il s'agit d'un anticorps bispécifique ciblant à la fois BCMA et les CD3. L'indication pour laquelle l'ANSM a rendu un BR positif est la suivante en monothérapie pour le traitement des patients adultes atteints d'un myélome multiple en rechute et réfractaires, ayant reçu au moins trois traitements intérieurs qui incluent : un immunomodulateur, un inhibiteur du protéasome et un anticorps anti-CD38, et dont la maladie a progressé pendant le traitement.

Pour votre information, elranatamab était initialement disponible dans le cadre d'accès compassionnel depuis juin 2022. Le périmètre initial était : après au moins trois lignes de traitement et dont la maladie est réfractaire à au moins deux inhibiteurs du protéasome, deux immunomodulateurs et un anti-CD38. Le périmètre actuel, depuis la mise à disposition de teclistamab, TECVAYLI en accès précoce est l'inéligibilité à TECVAYLI.

En date du 24 janvier 2023, l'ANSM nous a donné le nombre de renouvellements actuels d'accès compassionnel. Il est de 82.

La stratégie thérapeutique. Je laisserai nos experts revenir dessus.

Concernant les données disponibles dans le cadre de cette demande d'autorisation, c'est l'étude Magnetis-MM3, une étude de phase II, non comparative, qui avait deux cohortes. La cohorte qui nous intéresse aujourd'hui est la cohorte A, composée de patients atteints d'un myélome multiple en rechute réfractaire, après au moins trois traitements antérieurs, et naïfs de traitement ciblant BCMA. 123 patients, dans cette cohorte, tous les patients étaient tri-exposés. 71 % d'entre eux étaient penta-exposés avec deux IP, deux IMiD et un anti-CD38, et 96 % des patients étaient réfractaires à la dernière ligne de traitement.

Le critère de jugement principal dans cette étude de phase II était le taux de réponse objective, qui était revu par un comité de relecture indépendant. L'analyse principale, réalisée après un suivi médian de presque sept mois, était de 61 %, avec un peu plus de 20 % de réponses complètes.

L'analyse de suivi réalisée après un suivi médian de dix mois était toujours de 61 %, avec 28 % de réponses complètes. La qualité de vie était exploratoire. Le profil de tolérance était marqué par un syndrome de relargage des cytokines de l'hématotoxicité. 65 % des patients ont

rapporté un évènement indésirable grave. Il est à noter dans le profil de tolérance un risque infectieux à prendre en compte, des neuropathies et neurotoxicités. Au cours de l'étude, il y a eu 73 décès, dont 37 suite à un évènement indésirable, 3 décès considérés comme liés au traitement s'agissait d'une pneumonie à *Pseudomonas*, un choc septique et une dénutrition.

Concernant le plan de développement elranatamab Pfizer, nous avons deux études de phase III qui sont en cours. L'étude Magnetis-MM5, dont les premiers résultats devraient arriver en octobre 2024, qui va évaluer l'association elranatamab en monothérapie et en association au daratumumab ? Egalement une autre étude de phase III, Magnetis-MM7, qui est actuellement en cours de recrutement, et qui a un positionnement différent, puisque ce serait un traitement d'entretien après une greffe autologue.

Je vais tout de suite laisser la parole à Marguerite Vignon, à Sylvie Castaigne et en effet, nous avons une contribution écrite d'association de patients, l'association AF3M. Merci.

M. COCHAT, Président.- Merci Madame Vignon, c'est à vous.

M^{me} VIGNON.- Bonjour. Merci beaucoup de m'avoir permis de présenter ce dossier. Je vais reprendre les points de l'accès précoce. Le myélome multiple reste une maladie grave qui est relativement fréquente puisque pour nous, c'est le diagnostic hématologique le plus fréquent. Des progrès ont été faits dans la première ligne, mais actuellement, on considère qu'on a un besoin médical non couvert pour les patients qui sont réfractaires à la fois aux IMiD et à la fois aux inhibiteurs du protéasome et aux anti-CD38, avec des études de vie réelle qui ont été réalisées plutôt aux Etats-Unis, mais qui montrent que chez les patients réfractaires au daratumumab, on est autour d'une PFS de trois mois et d'une espérance de vie autour de neuf mois.

Actuellement, il y a quatre grandes classes thérapeutiques. On a : les alkylants qui sont utilisés principalement pour l'autogreffe de cellules souches, les inhibiteurs du protéasome, il y en a trois de la classe, les IMiD et les anti-CD38.

On voit émerger la grande classe des anti-BCMA qui seraient les comparateurs pertinents. Il y a trois médicaments actuellement anti-BCMA qui sont disponibles. Il y a le belantamab qui est un anticorps monoclonal couplé à la chimiothérapie et dont le développement est actuellement stoppé du fait d'un taux de réponse qui est de l'ordre de 30 %, qui n'est pas non plus très important, et de toxicité qui n'est pas négligeable.

L'autre classe des anti-BCMA, ce sont des CAR-T cells qui ont obtenu des accès précoces, le CARVYKTI et ABECMA, mais qui ont un accès qui est limité actuellement en France, du fait d'un développement qui est limité. Et il y a un traitement dont l'utilisation est limitée, parce qu'il faut un état général conservé, et également parce qu'il faut une maladie qui puisse attendre un mois, un mois et demi avant la mise en œuvre des CAR-T cells. Les derniers anti-BCMA, ce sont les anticorps bispécifiques avec le TECVAYLI qui a déjà été examiné au sein de la commission et elranatamab qui est disponible en accès compassionnel, qu'on a utilisé depuis juin, mais qu'on utilise moins depuis que l'on a l'accès précoce pour le TECVAYLI. En sachant que ce sont des études qui sont extrêmement similaires.

Les autres médicaments qui seraient des comparateurs, ce sont deux médicaments qui sont plus de l'ordre de la chimiothérapie, le melflufen et le selinexor, ce sont des médicaments qui sont disponibles actuellement en accès compassionnel. Le positionnement est un peu différent de l'elranatamab actuellement, puisqu'il faut des patients qui soient inéligibles à un traitement par anti-BCMA ou qui ont déjà reçu un anti-BCMA.

Actuellement, on considère que quand les patients sont en rechute, la mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée avec le risque de complications graves, en particulier osseuses, qui mettent en jeu le pronostic fonctionnel et vital du patient. Actuellement, les anticorps bispécifiques, c'est un vrai médicament innovant puisque c'est vraiment de l'immunothérapie. Avec la mise en relation de la cellule tumorale porteur du BCMA et de la sûreté cytotoxique.

Je vais passer rapidement sur les résultats de l'étude qui ont déjà été présentés. Le laboratoire a présenté deux études, l'étude Magnetis-1 qui est l'étude d'escalade de doses qui incluait 55 patients. Ce qui est intéressant, c'est que tous les patients n'étaient pas traités à la dose qui est recommandée par l'AMM, avec des taux de réponse importants, un délai médian de réponse de 36 jours. Ce qui était aussi important, c'est qu'il y a 13 patients dans cette étude d'escalades de doses qui avaient déjà été traités par un anti-BCMA et 7 d'entre eux ont répondu. Donc même si cela reste un anti-BCMA, le fait que le mécanisme d'action soit un peu différent, possiblement, on peut réutiliser des médicaments de cette classe.

L'étude de phase II, qui est l'étude d'enregistrement Magnetis-3 incluait 123 patients, une population extrêmement lourdement prétraitée, en médiane, cinq lignes de traitement antérieur. La plupart des patients étaient réfractaires à la dernière ligne, et on avait 96 % des patients triple-réfractaires, 42 % penta-réfractaires, et un taux important de maladies extra-médullaires. C'est une population extrêmement grave, chez qui on attend un taux de réponse observé autour de 60 %, c'est extrêmement important et surtout plus de la moitié des patients en VGPR. Ce sont des patients dont on espère avoir une survie, une réponse prolongée au-delà de six mois, avec un suivi qui est quand même court de dix mois.

Les effets secondaires observés étaient essentiellement les CRS, qui étaient en général tout à fait faciles à gérer, puisqu'ils étaient de grade 1/2 dans la majorité des cas, des cytopénies qui sont les effets secondaires les plus fréquemment observés en hématologie, qui restent également gérables. Ce qui était à noter quand même, c'était les neuropathies périphériques. J'ai été un peu surprise par cet effet secondaire puisque je ne comprends pas très bien le mécanisme. Ce n'était pas du tout rapporté avec le TECVAYLI, mais peut-être parce qu'ils avaient prévu au début de l'étude de rapporter cet effet secondaire, chez 17 % des patients. A noter également les infections atypiques, qui sont vraiment à surveiller de près.

Le laboratoire nous donne des études de vie réelles qui sont à venir qui ont été conduites par le laboratoire sur des cohortes de vie réelle afin de comparer ces résultats avec des données de vie réelle, mais elles ne sont pas présentées là, dans le dossier. On attend également les études des essais randomisés.

En conclusion, l'étude Magnetis-3 étudie la population demandée dans l'accès précoce, avec clairement une efficacité très intéressante chez des patients lourdement très traités. Et probablement, le développement du médicament sera aussi en phase plus précoce de la maladie et probablement aussi en association. C'est comme ça que le développement du médicament est prévu par le laboratoire, dans les futurs essais randomisés.

J'ai regardé rapidement le PUT qui était proposé. Ils demandent un suivi très rapproché à un mois, puis tous les trois mois, qui permettra d'avoir des données quasiment comme un essai de tolérance et d'efficacité.

M. COCHAT, Président.- Très bien. Merci. Sylvie.

M^{me} CASTAIGNE, membre de la CT.- Je n'aurais pas grand-chose à rajouter à ce qui a déjà été dit. Pour répondre aux critères de l'accès précoce, c'est sûr que le myélome est une maladie grave et invalidante, même si les patients répondent le plus souvent à la première ligne, les rechutes sont quand même la règle et au fur et à mesure du temps, vont devenir itératives avec toutes les complications. L'espérance de vie a augmenté avec les nouveaux médicaments, mais il y a toujours un besoin médical certain. L'espérance de vie est à peu près autour de sept ans maintenant.

Et pour les patients qui ont échoué après avoir reçu les médicaments les plus efficaces, l'anti-CD38, un IMiD, un IP, on a des espérances de vie qui sont autour d'un an.

Les populations qui ont été traitées dans l'étude avec elranatamab correspondent bien aux indications de l'AMM. Ce sont des patients qui ont échoué après avoir reçu la parité triple-exposé ou penta-exposé aux traitements les plus efficaces.

En ce qui concerne les traitements appropriés, on retombe sur la classe des anti-BCMA avec les deux CAR-T, en sachant que comme on le dit régulièrement, les CAR-T ont des problèmes spécifiques. Ce sont des produits qui sont moins disponibles et qui, d'autre part, sont techniquement plus difficiles à administrer, dans certains centres et donc une disponibilité plus difficile.

Tandis que les anticorps bispécifiques, que ce soit TECVAYLI, qu'on a vu la semaine dernière, qui avait obtenu un accès précoce et que l'on a vu pour inscription avec un avis positif, TECVAYLI est exactement comme celui que l'on voit aujourd'hui, elranatamab, ils sont beaucoup plus facilement disponibles. En faveur d'elranatamab, dans le dossier, on voit qu'à partir de six mois, on peut administrer l'anticorps monoclonal, non pas en sous-cutané, mais simplement toutes les deux semaines. C'est un peu moins lourd puisque les deux anticorps ont une indication jusqu'à progression. C'est finalement une longue durée de traitement éventuelle, mais toutes les deux semaines à partir du sixième mois pour elranatamab, si l'on a une réponse stable à ce médicament.

La deuxième chose, c'est que TECVAYLI ne pouvait pas être considéré comme un traitement approprié, quand elranatamab a été étudié, puisque les deux anticorps bispécifiques ont eu un développement absolument concomitant. Pour ce qui est de différer la mise en œuvre, il

ne faut pas différer le traitement d'un myélome, étant donné les conséquences importantes en cas de rechute des complications osseuses rénales, etc. C'est sûr qu'il ne faut pas différer le traitement, si on a un médicament innovant.

La dernière condition, c'est un traitement innovant, donc un mécanisme d'action bispécifique qui rapproche les lymphocytes T des cellules plasmocytaires. On a des résultats qui montrent un taux de réponse important puisque plus de 60 %, et si on veut faire la comparaison avec TECVAYLI qu'on a vu la semaine dernière, on a fait des petits tableaux pour voir. En fait, c'est un copier-coller si l'on regarde les populations qui ont été incluses, les réponses, la tolérance, etc. C'est tout à fait un copier-coller. On peut dire que ce médicament se place exactement au niveau des réponses comme TECVAYLI que l'on a vu la semaine dernière.

Pour ce qui est de la tolérance, il n'y a pas d'effet indésirable ayant entraîné le décès lié aux médicaments. Il y a des effets indésirables grade 3 qui sont surtout les cytopénies et les infections, mais qui sont des complications très courantes quand on traite des patients myélomateux. Dans l'avis des cliniciens, les complications de cytopénies ou d'infection n'ont pas été directement reliées aux médicaments. Les relargages des cytokines sont simplement des syndromes I et II. De même, les complications neurologiques centrales n'ont pas été III ou IV.

En ce qui concerne les neuropathies périphériques, elles ont été effectivement, comme l'a dit un chef de projet, bien collectées dans l'étude elranatamab, peut-être moins dans l'étude que l'on avait vue précédemment avec TECVAYLI. Cela fait que l'on a l'impression qu'il y a une différence. On n'a rien pour nous dire que c'est vraiment lié aux médicaments. Les neuropathies périphériques ont été décrites sont de grade 1, 2. Elles ont été la plupart du temps résolutive. On sait que les patients avec des myélomes ont reçu antérieurement des médicaments qui sont neurotoxiques, et qui donnent des neuropathies périphériques comme le thalidomide bien sûr, et même lenalidomide, et éventuellement d'autres chimiothérapies.

La dernière chose que je voulais dire en faveur de l'aspect innovant du médicament, c'est qu'il a un développement important qui est prévu, dans les rechutes, en association avec le daratumumab et le pomalidomide, et en post-autogreffe. C'est d'ailleurs un développement, là aussi, qui est très proche de celui qui est prévu pour TECVAYLI, le copier-coller continue.

Je conclurai sur le fait que l'on peut répondre oui aux quatre critères de l'accès précoce.

En regardant le PUT, j'ai eu, je crois, une version qui n'était pas complète du PUT, qui était une version de travail. J'ai vu que bizarrement, on n'essayait pas trop de recueillir des arguments pour dire que elranatamab était efficace. On recueillait beaucoup plus sur la tolérance, etc. C'est peut-être classique dans un PUT. C'est une question que je me suis posée. Merci beaucoup.

M. COCHAT, Président. - Le chef de projet veut répondre sur ce point, avant que l'on passe la parole à l'association ?

Un chef de projet pour la HAS.- Oui, peut-être très rapidement sur le PUT-RD. En effet, s'il y a eu pas mal de versions de travail envoyées par le laboratoire. Concernant le recueil des variables d'efficacité, de façon assez classique, en oncologie, on va recueillir la survie globale ainsi que le temps jusqu'à arrêt du traitement. Après, en effet, ce sont des données de qualité de vie sur le questionnaire EORTC et la tolérance, bien évidemment.

Juste pour terminer sur le PUT-RD, le laboratoire a demandé énormément de critères d'éligibilité et de non-éligibilité, avec une restriction forte faite sur le bilan biologique. On voulait vous proposer, et je voulais en parler justement également à Madame Castaigne et à Madame Vignon, qu'on allège un peu les critères d'éligibilité et de non-éligibilité de cet accès précoce, et qu'on se calque un peu sur ce qui a été fait pour TECVAYLI, pour permettre l'accès aussi. Merci.

M. COCHAT, Président.- Merci. L'association AF3M. Je ne sais pas qui la présente, Jean-Pierre, vas-y.

M. THIERRY, membre de la CT.- L'Association française des malades du myélome multiple est une association agréée au niveau national qui compte 2 800 adhérents.

Sur l'impact de la maladie, elle s'appuie notamment sur une étude qui a été réalisée en 2021 auprès de 442 malades et 155 proches. Je pense que c'est tous les stades de myélome, mais dans 62 % des cas les patients maintiennent une vie active, mais la moitié d'entre eux ressentent de la fatigue, voire de l'épuisement. 67 % déclarent souffrir de neuropathie, 54 % de troubles gastriques et 50 % de problème de mémoire.

Sur la vie professionnelle. Ils ont engagé une étude avec le SIRIC ILIAD de Nantes sur l'impact sur la vie professionnelle, en soulignant que les traitements de myélome entraînent de longs arrêts de travail, avec trop souvent une reconnaissance de handicap auprès de la MDPH.

Sur la vie affective, ils ont développé un MOOC qui s'appelle Myélonet, en partenariat avec l'Inter groupe francophone du myélome, qui est couplé d'ailleurs avec des webinaires et des tuteurs, notamment sur l'impact psychologique et sur le travail avec l'intervention d'un onco-psychologue. Il y a un impact sur la vie sexuelle, sur la vie sociale.

Sur les traitements actuellement disponibles, évidemment, l'absence de traitement curatif fait qu'ils demandent l'accès aux thérapies innovantes de la famille des CAR-T et des anticorps bispécifiques, dans l'objet de la demande d'accès précoce, qui constitue la seule chance de survie à court terme. Ici, 40 patients français suivis dans six centres, notamment l'étude clinique, les 140 patients qui ont bénéficié depuis juin 2022 du elranatamab à travers une ATU compassionnelle.

Après, ils citent les résultats qui, pour l'AF3M, apparaissent exceptionnels et jamais atteints lors des essais conduits par le passé avec les anticorps CD 38 de première génération. Ils citent la décision de la FDA en citant un traitement révolutionnaire, et de l'EMA qui a désigné elranatamab comme *fast track*.

Après, sur la situation en France, qui devrait concerner plusieurs centaines de patients, ils soulignent que les nouveaux traitements viennent combler une absence de traitement approprié et correspondent de fait à une urgence sanitaire, comme évoqué dans l'actualité publiée par la HAS le 20 mai 2022.

Ils n'ont pas de rapport avec le médicament à étudier. Ils n'ont pas de commentaire sur le PUT-RD. Mais sur les attentes majeures est souligné qu'avec ce médicament, c'est la possibilité, notamment pour les plus jeunes, de disposer d'un traitement ne nécessitant pas de longs séjours à l'hôpital. Ils peuvent être administrés à l'hôpital de jour (*inaudible coupure connexion 1.26.42 – 1.26.57*) proposer aux malades dès les premières lignes de traitement, notamment pour les malades avec un pronostic défavorable.

Ils soulignent que l'accès compassionnel est beaucoup plus contraignant que l'accès précoce.

Sur les PROM, il n'y a pas de remarque sauf qu'ils ne connaissent pas de PROM particulier. Par contre, ils soulignent que dans le suivi, il faut donner dès le début du traitement un rôle d'acteur au malade en utilisant un système d'accompagnement à domicile sur un personnel et un support système numérique. Et surtout ils citent un programme qu'ils vont développer en 2023, qui s'appelle HéMaVie pour la collecte de ces données aussi bien auprès des patients qu'auprès des aidants.

En synthèse, ils demandent à pouvoir accéder à l'avenir à tout ou partie du dossier présenté par l'industriel pour confirmer l'urgence qu'il y a à faire évoluer la doctrine mise en œuvre par la HAS pour évaluer de telles innovations, et se félicitent des réflexions engagées par la HAS en vue d'actualiser sa doctrine pour qu'à l'avenir, les situations d'urgence sanitaire et d'absence de traitement approprié puissent être mieux prises en compte.

Voilà ce que je voulais dire.

M. COCHAT, Président.- Très bien. Merci Jean-Pierre. Albert.

M. TRINH DUC, membre de la CT.- La question est pour le chef de projet par rapport à ta dernière remarque. En général, les indications en AP1 sont plutôt réduites par rapport à la demande du laboratoire, en général calée sur les études. Pourquoi, là, le laboratoire a fait l'inverse, c'est-à-dire qu'il a réduit volontairement les indications par rapport à l'AMM ou par rapport à son concurrent direct ? Puisque j'ai compris que c'était un codéveloppement avec des études qui se ressemblaient pour beaucoup. Merci.

Un chef de projet pour la HAS.- Merci Albert pour la question. Non, en effet, le laboratoire s'est tout de même calqué sur l'étude clinique, mais je vais vous vous projeter les critères d'éligibilité qui avaient été initialement proposés par le laboratoire, qui sont très restrictifs, notamment sur la fonction rénale, sur la fonction hépatique. C'est vrai que de ce fait, cela va bloquer l'accès à beaucoup de patients. C'est vrai qu'ils se sont basés sur l'essai clinique, mais en concertation avec l'ANSM qui était tout à fait d'accord avec notre point de vue, nous souhaiterions...

Je vais vous projeter ce qui était initialement préconisé par le laboratoire. Dans les critères d'éligibilité, il y avait les critères classiques de l'âge, du diagnostic, du score ECOG, de l'antériorité des traitements. Après, on avait les fonctions hépatiques, les fonctions rénales, les fonctions médullaires, l'hémoglobine. Et en critère de non-éligibilité, on avait les antécédents, notamment de neuropathie ; les Guillain-Barré ; bien sûr, les infections actives, c'est quelque chose que nous avons conservé ; les éléments un peu classiques d'hypersensibilité, nous les avons conservés ; l'exposition au vaccin ; l'inclusion possible dans une étude clinique par définition en effet, l'accès précoce ne doit pas se substituer aux essais cliniques, d'autant plus qu'il y a des essais de phase III en cours ; les traitements antérieurs par un autre anticorps bispécifique CMA. Ce sont des éléments qui sont tout de même très restrictifs et qui vont bloquer l'accès, surtout sur l'aspect biologie.

Je vous fais afficher ici les critères d'éligibilité qui avaient été choisis pour teclistamab, même mécanisme d'action, même famille pharmaco-thérapeutique. On retrouve finalement ce qui avait été décidé en termes de périmètre d'indication. Et après, en l'occurrence, pour teclistamab, il y avait des notions relatives aux fenêtres thérapeutiques par rapport à d'autres traitements. Pour les critères de non-éligibilité, a été conservée la notion d'infection active en cas de grossesse ou de femme allaitante, l'exposition au vaccin, toute condition médicale ou toute affection qui constituera un risque pour le patient et bien sûr l'éligibilité à un essai clinique.

C'est vrai qu'en soi, les éléments proposés par le laboratoire font suite à l'étude clinique, mais ils risquent de limiter extrêmement l'accès précoce. C'est vrai que l'accès précoce n'est pas un essai clinique en termes de critères d'éligibilité. Souvent pour ces critères, on essaye de refléter les contre-indications et les mises en garde particulières qu'il y aurait dans le RCP qui a été contrôlé par l'ANSM. C'est pour cela que nous faisons cette proposition. Je ne sais pas si j'ai bien répondu à votre question, Albert, si c'était clair pour vous.

M. TRINH DUC, membre de la CT.- Oui. Merci.

M. COCHAT, Président.- Merci. Etienne.

M. LENGLINE, Vice-Président.- Merci. J'avais deux questions. La première, c'est qu'il y avait une cohorte de l'étude de patients qui étaient pré-exposés à des médicaments anti-BCMA. A-t-on le détail des médicaments utilisés dans cette cohorte ? Si c'était du belantamab ou si c'était des CAR-T ou voire même du teclistamab ? Cela pourrait avoir une influence sur le fait de déterminer qu'il n'y a pas d'autres médicaments appropriés, parce qu'en effet, les comparateurs auraient été d'autres anti-BCMA.

L'autre question, c'est qu'il y a des taux de réponse qui sont nettement moindres apparemment, en cas de maladie extra-médullaire. C'était la même chose, je ne me rappelle plus, avec teclistamab ?

Un chef de projet pour la HAS.- Si vous voulez, je peux répondre sur les traitements antérieurs de la cohorte exposée BCMA. En effet, on n'a pas les résultats de taux de réponse, mais on a des indications sur les traitements antérieurs. En l'occurrence, dans cette cohorte B pré-

exposés, nous avons 72 % des patients, dont 46 patients sur 64 qui avaient reçu du belantamab. Par contre, je recherche les autres. Comme c'est un développement concomitant avec teclistamab, je vérifie, mais il n'y a eu a priori pas d'exposition antérieure au teclistamab.

Nous avons a priori 10 patients sur les 64 jours qui auraient reçu un CAR-T, et 1 patient qui aurait reçu le talquetamab qui est un autre anticorps bispécifique, mais qui est actuellement non disponible en pratique courante.

M. LENGLINE, Vice-Président.- Ce n'est pas la même cible. Ce n'est pas BCMA

Un chef de projet pour la HAS.- Oui, en plus, ce n'est pas BCMA, donc un seul patient. Oui, exposition antérieure à des CAR-T pour un petit nombre d'entre eux et au belantamab.

M. LENGLINE, Vice-Président.- Merci.

M^{me} VIGNON.- On n'a pas les données de la cohorte C, mais dans la cohorte, la moitié des patients exposés avant répondent. C'est sûr que c'est intéressant de voir. Dans le mécanisme d'échappement aux CAR-T cells, la perte du BCMA, c'est assez rare (*inaudible coupure connexion 1.34.33 – 1.34.50*).

M^{me} CASTAIGNE, membre de la CT.- ... à l'ASH qui vont dans ce sens en disant qu'on peut répondre à un autre anti-BCMA. Mais c'est très fragmentaire comme données.

M^{me} VIGNON.- Oui, c'est intéressant. Après, sur les maladies extra-modulaires, je n'ai pas le souvenir que dans TECVAYLI, on donnait le détail des réponses, mais peut-être que j'ai le mal regardé. C'est sûr que là, le chiffre fait un peu froid dans le dos parce que c'est 70 % chez ceux qui n'ont pas de maladies extra-modulaires, contre 30 % les maladies extra-médullaires répondent très mal à l'immunothérapie. C'était déjà connu avec le daratumumab. Probablement ce sont des maladies où l'anticorps pénètre mal. On n'a pas de solution encore pour ces patients.

C'est tout de même 30 % de réponses, ce n'est pas non plus 0. Cela ne veut pas dire qu'il ne faut pas utiliser le médicament.

M. LENGLINE, Vice-Président.- Non, mais cela pourrait influencer le choix s'il y avait des réponses différentes, notamment sur les constructions d'anticorps qui n'ont pas forcément les mêmes tailles

M^{me} VIGNON.- C'est vrai.

M. COCHAT, Président.- Mais ce serait de toute façon une comparaison indirecte que ce serait un peu difficile. Patrick.

M. NIAUDET, membre de la CT.- Je voulais savoir à qui reviendra la décision entre ce traitement et TECVAYLI. C'est le prescripteur ? Parce que j'ai eu l'impression dans le diaporama du chef de projet, au début, qu'il y avait une notion à ce propos, non ?

M^{me} CASTAIGNE, membre de la CT.- Je voulais poser la même question, c'est-à-dire dans l'accès compassionnel, elranatamab pouvait être prescrit s'il n'y avait pas d'accès à TECVAYLI. Et là, maintenant, si on donne l'accès précoce à elranatamab, comment se retrouvent les deux anticorps ? Ont-ils la même indication et pas de restriction l'un par rapport à l'autre ou pas ?

Un chef de projet pour la HAS.- (*inaudible coupure connexion 1.37.18 – 1.37.34*) finalement toujours sous traitement depuis l'initiation, qui a eu lieu majoritairement entre juin et octobre, avant la mise à disposition de teclistamab. Dans les faits, l'ANSM a fait le choix de conserver l'accès compassionnel en cas d'inéligibilité au teclistamab. Mais de ce que j'ai compris de nos échanges, l'inéligibilité à teclistamab et l'éligibilité à elranatamab étaient cliniquement difficilement possible. Ils gardaient cela au cas où il y aurait un souci d'accès. Je parle sous le contrôle de Madame Vignon et Madame Castaigne, d'un point de vue clinique.

M^{me} VIGNON.- D'un point de vue clinique, ce qui s'est passé, c'est qu'on a eu les deux accès compassionnels en même temps en juin. Elranatamab était un tout petit peu moins contraignant parce qu'ils acceptaient jusqu'à 25 000 plaquettes et la fonction rénale, quatre ans. On s'est dit qu'on voulait faire une expérience aussi un peu clinique, donc on a essayé de faire à peu près moitié-moitié, sauf quelques patients qui n'étaient éligibles qu'à l'un. Et là, actuellement, depuis qu'on a l'accès précoce du TECVAYLI, on a arrêté de prescrire de l'elranatamab, puisque les critères sont les mêmes.

Si on a les deux, c'est difficile. Ce sont des médicaments qui sont extrêmement similaires et qu'on a aussi besoin de se faire une expérience clinique. Je pense qu'en pratique, on essaiera de faire à peu près moitié-moitié. Après, c'est vrai que là, on n'a aucun argument pour dire que c'est l'un par rapport à l'autre.

M. NIAUDET, membre de la CT.- Ce sera le prescripteur qui choisira.

M^{me} VIGNON.- Je pense oui.

M. COCHAT, Président.- Albert.

M. TRINH DUC, membre de la CT.- Par rapport aux compétitions avec les essais cliniques, globalement, j'ai compris que dans les essais cliniques, c'était en première ligne jusqu'à la troisième ligne. Là, dans l'indication actuelle, c'est au-delà de la troisième ligne. Cela veut dire que cela va se chevaucher pour une petite partie. Y a-t-il beaucoup de centres en France ? Parce qu'on voit les résultats dans les études qui sont plutôt encourageants. Madame Vignon, en pratique, j'imagine que vous devez être investigatrice dans les essais en cours. Comment faites-vous pour choisir entre l'essai clinique et l'ATU ?

M^{me} VIGNON.- Honnêtement, nous ne sommes pas investigateurs. Sur les essais randomisés, il y a peu de centres en France. Je pense que c'est cinq ou six centres. Déjà, la plupart des centres, je pense, n'auront pas l'essai clinique.

M. TRINH DUC, membre de la CT.- Est-ce parce qu'en France il y a l'ATU que le laboratoire n'a pas voulu venir en France ? Parce que c'est plus intéressant financièrement pour lui de le mettre à disposition en France dans le cadre de l'ATU. Ça n'existe pas dans les autres pays, en

tout cas pas dans tous les pays. A ce moment-là, il vaut mieux éviter les centres français. On revient sur ce qu'on disait au tout début, c'est-à-dire que finalement, on n'a pas beaucoup de patients dans les essais français. Donc on est obligé d'extrapoler les résultats. On peut imaginer que les patients ressemblent un peu, mais l'avantage de l'ATU est contre-productif par rapport au niveau de preuve.

M^{me} VIGNON.- Je ne sais pas. Honnêtement, je n'ai pas la réponse à la question. Je ne sais pas si c'est une question d'organisation de la recherche en France aussi, ou s'il faut des gros centres. Les laboratoires cherchent des gros centres de recherche clinique très bien organisés.

En tout cas, il n'y a pas un énorme chevauchement parce que là, c'est quand même au-delà de la troisième ligne, donc on n'est pas tout à fait dans les mêmes patients.

Un chef de projet pour la HAS.- Tout à fait, pour compléter sur le risque de chevauchement pour les études cliniques. C'est vrai que Magnetis-MM5, ce sont des patients qui sont éligibles au daratumumab. Ce n'est pas le même profil de patient que nous avons dans l'étude de phase II et dans l'accès précoce chez des patients qui ont déjà été exposés au daratumumab. A priori, je pense qu'il n'y aura pas de chevauchement. C'est vraiment des lignes antérieures. Je parle sous le contrôle de nos experts, mais ce sera quand même des patients moins lourdement pré-traités.

M^{me} VIGNON.- Le développement du médicament c'est de monter les lignes.

M^{me} CASTAIGNE, membre de la CT.- L'indication, c'est la même que celle qu'on a vue pour les CAR-T et pour TECVAYLI, c'est-à-dire quand ils ont reçu l'anticorps anti-CD38, un IMiP et un inhibiteur du protéasome. Maintenant, ces médicaments sont donnés en première ligne, ce qui fait que l'on a cette ambiguïté sur l'histoire des lignes. On peut très bien imaginer, je parierai pas mal dessus, que teclistamab ou elranatamab vont être prescrits dès, ce que l'on pourrait appeler dans notre jargon, la deuxième ligne. C'est-à-dire s'ils sont vraiment réfractaires, ils ont rechuté après avoir reçu les trois médicaments que je viens de citer. Ils sont en deuxième ligne, puisqu'ils les ont tous reçus en même temps et ils ont peut-être reçu aussi l'autogreffe. On les considère tout de même comme graves, et c'est vrai que c'est grave. C'est la première rechute qui peut être grave, si elle survient et que les patients sont réfractaires. C'est-à-dire qu'on a essayé de leur donner un deuxième IMiB, ou un deuxième inhibiteur du protéasome, des corticoïdes et ils ne répondent pas. À mon avis, il y aura une volonté des cliniciens de pouvoir utiliser assez vite les anticorps bispécifiques, et avec raison, au vu de la réponse importante à ces médicaments.

Effectivement, pour moi ça va se télescoper avec l'étude Magnetis-5. Mais l'étude Magnetis-MM5 ne va pas être effectuée dans beaucoup de centres en France, ce sont les autres centres qui utiliseront l'accès précoce.

M^{me} VIGNON.- On a un peu connu ça, je trouve, avec le daratumumab, parce qu'initialement, l'accès précoce à l'anti-CD38, c'était chez les patients réfractaires à tout, en monothérapie. Et finalement, il y a eu un changement, et maintenant, c'est en première ligne, en association, et il n'y a plus l'accès en monothérapie. Je pense que les anti-BCMA vont avoir ce genre de

développement actuellement. Ils vont monter les lignes, ils vont être associés, c'est le développement qui est en train d'être fait absolument.

M. COCHAT, Président.- OK. Merci beaucoup. S'il n'y a pas d'autres questions ou commentaires. Le chef de projet, oui.

Un chef de projet pour la HAS.- Juste un commentaire très rapide pour rebondir sur la question d'Etienne, ça sortait un peu du scope, sur les données en cas de maladie extra-médullaire. On est complètement sûr de l'exploratoire. On avait les données pour elranatamab, mais je vous projette simplement les données pour teclistamab, avec un *forestplot* qui vaut ce qu'il vaut.

M. LENGLINE, Vice-Président.- Donc c'est pareil.

M. COCHAT, Président.- Bonne réponse. Très bien. S'il n'y a pas d'autres commentaires ou d'autres questions, je vous remercie beaucoup, Madame Vignon, pour votre présentation et vos réponses. Merci et bonne journée.

(Marguerite Vignon quitte la séance)

M. COCHAT, Président.- Avez-vous d'autres questions ou commentaires ? Le bureau considérerait que finalement ce produit coche toutes les cases, sauf la question sur la notion de traitement approprié, mais que malgré tout, cela peut être utile de le garder, de l'avoir comme une option supplémentaire en dernière ligne, avec toutes les difficultés posées par cette notion de dernière ligne, et en excluant les thérapies cellulaires de cette indication. Malgré tout, on était favorable à le prendre avec cette proposition lorsque toutes les options thérapeutiques ont été épuisées, hors thérapie cellulaire, sur avis du RCP. C'est notre proposition qui colle bien avec la discussion que l'on vient d'avoir avec les experts.

Si vous n'avez pas de questions ou de commentaires particuliers, je vous propose de passer à un vote global oui ou non et de revenir sur les quatre points, si c'était non. Ilhem.

M^{me} CHEKROUN, DSS.- Juste pour comprendre par rapport à TECVAYLI. Dans la proposition d'indication, cela veut dire qu'il serait indiqué : qu'après l'utilisation par TECVAYLI ? Parce que j'avoue que ce n'est pas très clair pour moi, pourquoi il ne pourrait pas... ?

M. COCHAT, Président.- Après ou à la place de, considérant que sur indication de l'expert prescripteur, le choix avait sa place, notamment en dernière ligne de traitement. Je fais une double réponse, mais je vois que Sylvie a pris la parole. Ce n'est pas moi l'hématologue.

M^{me} CASTAIGNE, membre de la CT.- J'avais exactement la même question dans mon esprit. C'est-à-dire pourquoi ne se calque-t-on pas exactement sur l'indication qu'on donne à TECVAYLI, si on ne veut pas faire de différence entre les deux ?

M. COCHAT, Président.- C'est ce qu'on a fait.

M^{me} CASTAIGNE, membre de la CT.- D'accord.

Un chef de projet pour la HAS.- C'est le même libellé que l'accès précoce post-AMM de teclistamab qui avait été vu en septembre dernier.

M^{me} CASTAIGNE, membre de la CT.- D'accord, merci.

M. COCHAT, Président.- Ilhem.

M^{me} CHEKROUN, DSS.- Du coup, cela rajoute une question supplémentaire. Dans les critères de la doctrine, TECVAYLI répondrait dans ces cas aux critères de traitement appropriés.

M. COCHAT, Président.- Oui, j'entends bien, mais c'est bien ce que j'ai précisé. Je crois qu'il faut le garder, mais j'attends la réponse de Sylvie si elle n'était pas d'accord avec moi. Pour moi, c'est une option supplémentaire qui a sa place parce qu'on est en dernière ligne, et donc au choix du prescripteur. Il peut être aussi utilisé, comme cela a été le cas d'ailleurs dans l'essai clinique, après utilisation de TECVAYLI. Je vois les choses comme ça. Sylvie.

M^{me} CASTAIGNE, membre de la CT.- Oui, je comprends cette logique. C'est-à-dire que l'on se cale sur l'indication qui avait été donnée en accès précoce pour TECVAYLI. Ceci dit, on a vu ce dossier la semaine dernière pour l'inscription, si je ne dis pas de bêtises, et on l'a vu avec le même dossier que l'accès précoce. C'est-à-dire que le médicament à l'AMM, c'est effectivement la différence, je suis d'accord. TECVAYLI a eu l'AMM en attendant, par contre, les données sont les mêmes que pour elranatamab. On est en attente, vous vous souvenez que TECVAYLI avait une AMM conditionnelle au niveau de l'Europe, en attente des données de la phase III qui est en cours.

En fait, on a les mêmes données concernant ces deux médicaments qui sont les mêmes par ailleurs. Par contre, l'un arrive au niveau des passages en CT et des inscriptions un peu en retard.

M. COCHAT, Président.- Partages-tu ce que j'ai donné comme explication ? Parce que c'est tout de même fondamental, à savoir que c'est une option supplémentaire, mais qui est utile sur le choix du prescripteur, d'une part, et que d'autre part, cela peut être un recours d'ultra-dernière ligne après une tentative de TECVAYLI.

M^{me} CASTAIGNE, membre de la CT.- Pour moi, c'est ce que je viens de dire. Si tu regardes les deux dossiers, c'est pareil. On ne peut pas dire que l'un doit passer après l'autre, excepté au niveau administratif. D'ailleurs tout à l'heure, Marguerite a dit : dans le service, on va continuer à mettre un sur deux.

M. COCHAT, Président.- Oui, j'ai entendu. Etienne.

M^{me} CHEVERT, membre de la CT.- Non, c'est Sylvie. Je me demandais si, en définitive, on aurait eu un avis différent, si l'ordre de passage avait été inversé ? C'est ce qui me gêne, si on les avait vus en même temps, ou le même jour.

M. COCHAT, Président.- Je suis d'accord avec toi.

M^{me} CHEVERT, membre de la CT.- Parce qu'en définitive, la notion de traitement approprié, comme vient de le dire Sylvie, c'est un problème administratif plus qu'autre chose.

M. COCHAT, Président.- Je suis totalement de ton avis. C'est pour cela que cela m'ennuie de ne pas... Ils seront utilisés de la même façon. C'est vrai qu'en disant ça, on coche complètement la case : il existe un traitement approprié. Mais je pense qu'en dernière ligne, c'est un droit qu'on peut s'octroyer, mais c'est au jugement de chacun.

M^{me} CHEVERT, membre de la CT.- Un chef de projet pour la HAS.- surtout que la notion d'approprié date d'une semaine. C'est ce qui me gêne le plus.

M. COCHAT, Président.- Oui, absolument.

M^{me} CHEVERT, membre de la CT.- Je ne sais pas comment sont choisies les dates de passage. Qui fait que ce dossier a été évalué juste avant TECVAYLI par exemple ?

M. COCHAT, Président.- Ce n'est pas nous, c'est la date de dépôt par l'industriel.

M^{me} CHEVERT, membre de la CT.- La deuxième chose que je voulais dire qui me gênait un peu, c'est que même si ce sont des développements concomitants, le dossier de TECVAYLI était plus fourni. Il y avait des éléments de comparaison indirecte. Ils sont allés plus vite. C'était plus étayé comme dossier que celui de elranatamab. **On irait à un nom indien.**

M. COCHAT, Président.- Ce n'est pas le **don** commercial, c'est le nom DCI. Le chef de projet voulait réintervenir ?

Un chef de projet pour la HAS.- Oui, juste une précision. Au moment de l'examen de teclistamab en septembre dernier, dans l'accès précoce, nous n'avions qu'une étude de phase Ib, II. Nous n'avions pas encore les comparaisons indirectes qui sont arrivées dans un second temps. Juste pour revenir sur le fait que c'est en effet un développement concomitant et qu'il est impossible de positionner teclistamab par rapport à elranatamab, par rapport aux données cliniques. C'est le même positionnement et on est sur des développements concomitants.

M. COCHAT, Président.- OK. Je vous propose de passer au vote pour ou contre l'accès précoce.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Pour : 19

Contre : 0

Abstention : 2

M^{me} DESBIOLLES, pour la HAS.- Vous étiez 21 votants. J'ai 19 voix pour l'accès précoce et 2 abstentions.

M. COCHAT, Président.- Très bien, donc c'est pour l'accès précoce.

Un chef de projet pour la HAS.- Pour l'accès précoce, avec le périmètre restreint, lorsque toutes les options thérapeutiques ont été épuisées.

M. COCHAT, Président.- Oui, c'est ce qui est affiché, bien sûr.

Un chef de projet pour la HAS.- D'accord. Parfait. Merci beaucoup.

M. COCHAT, Président.- Merci à toi et merci à tout le monde. On en a terminé. Bonne fin de journée et à mercredi prochain.

Index

Nous vous informons que nous n'avons pas pu vérifier l'orthographe des termes suivants :

ARC6