



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 7 juin 2023

Seul l'avis de la CT fait foi - Occultations sous la responsabilité du laboratoire

AVERTISSEMENT

En application des articles L. 1451-1-1 et R. 1451-6 du Code de la santé publique, la HAS réalise un enregistrement des séances de la commission de la transparence (CT), de la Commission d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé (CNEDIMTS) et de la Commission évaluation économique et santé publique (CEESP). Pour en faciliter la communication et la compréhension, la HAS a fait le choix de recourir à une transcription des débats par l'intermédiaire d'une société prestataire

Cette prestation associe une saisie directe des débats par sténotypie et une transcription assistée par ordinateur ainsi qu'une relecture médicale. L'objet de cette transcription est de permettre de tracer le déroulé des débats dans un souci de transparence et non de fournir une information scientifique validée. En effet, malgré le professionnalisme de cette prestation, il peut persister dans le texte final des incongruités ou des inexactitudes liées à l'usage d'un vocabulaire hautement spécialisé ou à la nature même des échanges verbaux. La HAS n'effectue aucune validation de ces documents.

La HAS rappelle que les seuls documents validés et opposables sont le procès-verbal de la séance et l'avis définitif de la Commission qui sont mis en ligne sur le site de la HAS.

Pour la publication des transcriptions, et dans un but de protection du secret industriel et commercial, certains mots peuvent avoir été occultés. Les occultations éventuelles sont de la responsabilité de l'entreprise exploitant le produit évalué.

Toute reprise d'un ou plusieurs extraits d'une transcription doit être accompagnée d'une mention en précisant la source et respecter la législation sur la publicité.

Les membres des commissions s'expriment à titre personnel dans le cadre de leur mission d'expertise. Les agents de la HAS (chefs de service, adjoints, chefs de projet) représentent l'institution et s'expriment en son nom.

La HAS rappelle que la connaissance des propos tenus en séance par les membres des commissions et les agents de la HAS ne peut en aucun cas justifier des contacts directs de quelque nature que ce soit avec ces personnes, lesquelles sont tenues à une obligation de confidentialité conformément à l'article R. 161-85 du Code de la sécurité sociale.

1. Examen réévaluation ASMR : ABECMA 260 - 500 x 1 000 000 cellules (idécabtagène vicleucel) (CT-20236) BRISTOL-MYERS SQUIBB

M. le P^r COCHAT, Président.- Marguerite Vignon est arrivée. On va la faire rentrer.

M^{me} KELLEY, pour la HAS.- Sur le dossier ABECMA, il n'y a pas de déport et il n'a pas été identifié de liens susceptibles de placer Madame Vignon en situation de conflit d'intérêts.

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

M^{me} le D^r VIGNON.- Bonjour.

M. le P^r COCHAT, Président.- Merci beaucoup de nous aider à nouveau à évaluer un dossier, aujourd'hui ABECMA, avec une présentation par le chef de projet. Ensuite, on vous laissera la parole. Ensuite, on a une contribution de l'association AF3M. C'est une réévaluation.

Un chef de projet pour la HAS.- Aujourd'hui, vous allez étudier la réévaluation du dossier ABECMA. Pour rappel, l'indication, c'est le myélome multiple en rechute et réfractaire chez les patients qui ont reçu au moins trois traitements antérieurs, qui incluent un agent immunomodulateur, un inhibiteur du protéasome et un anticorps anti-CD38. C'est un produit qui a été disponible via une ATU de cohorte et qui a également un accès précoce post-AMM que vous avez renouvelé récemment.

Les revendications du laboratoire pour cette réévaluation sont un SMR important, une ASMR III dans la stratégie et pas de revendication sur l'ISP.

Un petit rappel de l'évaluation initiale qui date de la fin 2021. Vous l'aviez évalué sur la base de données de phase I et de phase II non comparative. Vous aviez également à disposition des données de comparaison indirecte, mais avec des limites méthodologiques majeures. Vous aviez conclu à un SMR important et une ASMR V dans l'attente des données de phase III randomisée que vous avez aujourd'hui.

Vous disposez, pour cette réévaluation, des résultats d'une phase III randomisée qui s'appelle l'étude KarMMa-3, des données de l'accès précoce, des données issues du registre DESCAR-T et des données d'études observationnelles qui ont des limites méthodologiques majeures.

Avant de passer la parole à Marguerite Vignon, je vous signale quelques petites différences entre le périmètre de l'AMM et le périmètre de l'étude de phase III. Sur ce graphique, vous avez le nombre de traitements antérieurs, le libellé de l'AMM. L'AMM, c'est au moins trois traitements antérieurs. Lors de l'évaluation initiale sur la phase II non comparative, les critères d'inclusion étaient les mêmes, c'est-à-dire au moins trois traitements antérieurs. Pour information, les patients avaient une médiane de six traitements.

L'étude de phase III à votre disposition aujourd'hui avance d'un cran. Il y a une partie des inclusions hors AMM à partir de deux traitements et le critère d'inclusion, ce n'est pas plus de quatre traitements. Pour les patients qui ont trois ou quatre traitements, cela correspond à l'AMM. Ce sera une analyse en sous-groupe de cette étude de phase III. Par contre, cette

étude de phase III ne fournira pas de données pour le reste de l'AMM, c'est-à-dire les patients qui ont cinq traitements antérieurs ou plus.

Je passe la parole à Marguerite Vignon.

M^{me} le D^r VIGNON.- Bonjour. Merci beaucoup de m'avoir proposé de participer à cette réévaluation dans le dossier ABECMA pour le myélome multiple.

Un bref rappel de cette maladie, le myélome est une hémopathie fréquente avec un âge moyen au diagnostic de 70 ans, mais quand même une partie des patients ont moins de 40 ans, 3 à 5 % des patients. Des progrès majeurs ont été faits avec l'obtention de nouvelles AMM dans ce traitement, avec maintenant l'utilisation dès la première ligne d'un anticorps anti-CD38 et du revlimid. Cependant, on considère cette maladie toujours incurable et il arrive à un moment, au-delà de la troisième ligne de traitement, où les rémissions sont courtes et où la maladie va entraîner le décès du patient.

En termes de lignes thérapeutiques disponibles :

- Un anti-CD38 est actuellement utilisé dès la première ligne, auquel on peut associer un immunomodulateur, en général le revlimid. Et chez les sujets les plus jeunes, un inhibiteur du protéasome.
- En deuxième ligne, on utilise le carfilzomib chez les patients qui peuvent l'utiliser et l'innovid.

Actuellement, il y a un besoin médical non couvert sur les patients qu'on appelle très réfractaires, les patients réfractaires à un anti-CD38, un inhibiteur du protéasome et un imid. Cette situation peut maintenant se produire dès la deuxième ligne. C'est pour cela qu'il faut aussi voir le nombre de patients réfractaires puisque maintenant on peut utiliser ces trois médicaments dès la première ligne.

Actuellement, il n'y a pas de recommandation en France et en Europe pour ces patients triples réfractaires. Les données de vie réelle qui avaient été faites dans EMMY, étude observationnelle française, montrent que plus de 90 associations sont utilisées dans cette situation. Aux États-Unis, les recommandations sont d'utiliser de nouvelles classes thérapeutiques que sont les anticorps anti-BCMA, pour lesquelles il y a deux classes de médicaments qui ont l'AMM en France avec des autorisations d'accès précoces :

- deux CAR-T cells : l'ide-cel étudié aujourd'hui et le cilta-cel, qui ont tous les deux des accès précoces ;
- deux anticorps bispécifiques : le teclistamab et l'elranatamab qui ont déjà été étudiés en Commission de la Transparence et qui ont un accès précoce et un remboursement.

Chez ces patients triples réfractaires, on va privilégier une de ces solutions. Malgré l'accès précoce, les CAR-T sont actuellement peu disponibles en France parce que cilta-cel, l'accès précoce n'a pas été utilisé par le laboratoire et il n'est pas pour l'instant disponible en France.

Pour l'ide-cel, seuls certains centres sont autorisés avec une restriction de l'utilisation de ces médicaments.

Pour revenir sur le CAR-T cell, rapidement, vous connaissez déjà le médicament. C'est un lymphocyte T modifié qui va reconnaître la cellule T tumorale. Il se caractérise par des effets secondaires très spécifiques, des effets secondaires précoces qui sont le syndrome de relargage cytokinique et une neurotoxicité particulière, et des effets secondaires tardifs avec une hypogammaglobulinémie sévère et des infections qui peuvent être responsables d'une morbidité importante jusqu'à six mois, un an après l'injection du médicament.

Je vais commenter rapidement les données présentées par le laboratoire. Les données de vie réelle chez les patients triples réfractaires sont présentées par le laboratoire comme des données comparatives. Chez les patients réfractaires au daratumumab, la PFS de la ligne suivante est environ de trois mois avec une survie environ de neuf mois. C'est ce qui avait été confirmé en France chez les patients de la cohorte EMMY avec, après la quatrième ligne, une durée jusqu'au traitement suivant d'environ six mois. Ce qui est intéressant dans cette cohorte faite en France en 2017, c'est que cela représente un nombre important de patients puisqu'il y a 1 200 patients traités au-delà de la quatrième ligne.

Pour parler maintenant des données présentées par le laboratoire, je reviens rapidement, avant de présenter l'étude KarMMa-3, à l'étude de phase III. C'était une étude qui avait comme objectif principal la réponse globale. Ce n'est pas un objectif recevable dans cette maladie où l'on préfère la PFS. On considère que la réponse globale a été obtenue chez 73 % des patients avec 140 patients inclus dans cette étude.

Le design de l'étude de phase III est complètement différent. C'est une étude multicentrique randomisée qui a inclus 360 patients. Deux tiers des patients ont été randomisés pour avoir le leucaphérèse et le CAR-T cell et un tiers des patients avait le traitement de référence. Le critère principal était la PFS qui a été évaluée par un comité indépendant, un critère recevable en termes de marqueur de survie. Les critères hiérarchisés étaient la réponse globale et la survie avec un recul qui ne permet pas vraiment d'étudier la survie, surtout qu'un crossover était possible chez les patients qui avaient le traitement de référence. Un mois après leur sortie de l'essai, ils pouvaient recevoir une leucaphérèse et un traitement par CAR-T cell, ce qui a été le cas chez 60 patients.

Je reviens sur le comparateur parce que c'est une des faiblesses. C'est quelque chose qu'il faut discuter dans cette étude. Le comparateur, c'était un traitement au choix de l'investigateur. Il y avait le choix entre cinq combinaisons :

- daratumumab/pomalidomide ;
- daratumumab/bortézomib ;
- ixazomib/ lénalidomide ;
- elotuzumab/pomalidomide ;

- carfilzomib/ dexaméthasone.

Ils n'avaient pas le droit de réutiliser un des médicaments sous lequel était le patient quand il avait évolué. La plupart des patients avaient reçu, en première ou deuxième ligne, du daratunumab, du bortézomib ou du lénalidomide. Le choix était assez restreint. La plupart des patients qui ont reçu l'ixazomib/lénalidomide étaient triple réfractaires, 20 % des patients. À part, peut-être chez les patients qui ont reçu du Kypolis. Sur une réutilisation de médicaments, on sait que l'efficacité est modérée. On a à peu près 20 % de patients dans chaque bras, ce qui montre qu'il n'y a pas de consensus sur les traitements de rattrapage avec des données de réponse différentes d'un bras à l'autre et qui peuvent s'expliquer, je pense, par le fait que les traitements antérieurs étaient différents.

Le bras comparateur est un peu faible par rapport à ce qui aurait été fait dans une situation de vie réelle, mais encore une fois, un bras comparateur qui prouve qu'il y a un besoin médical non couvert et pas de consensus sur le traitement de rattrapage.

En ce qui concerne la population de l'étude :

L'âge médian était de 63 ans ayant eu entre deux et quatre lignes de traitement. La médiane était de trois lignes. Les patients étaient doubles réfractaires, dont 65 % triples réfractaires, donc des patients moins graves que dans l'essai de phase II, probablement à cause de ce bras comparateur faible qui fait que les patients les plus graves n'ont pas été inclus dans cette étude.

25 % avaient une maladie extra-médullaire et 43 % une cytogénétique de haut risque, donc des patients relativement rares.

Le délai médian avant la leucaphésée était de 49 jours. Quand on regarde les résultats, l'objectif est atteint avec une médiane de survie sans progression de 13 mois dans le groupe ABECMA versus huit mois dans le groupe traitement standard. Si on regarde le sous-groupe des patients qui avaient reçu trois à quatre traitements antérieurs, on garde un bénéfice important de quasiment un an dans le bras ABECMA versus 4,2 mois. L'analyse d'OS n'était pas significative, mais avec un recul court, elle est difficile à interpréter.

Les taux de réponse retrouvaient ceux de l'essai de phase II avec 71 % de réponse globale. Les courbes se séparent très rapidement puisque la réponse est obtenue dès deux mois avec un bénéfice sur ces courbes pour ABECMA, mais pas de plateau, donc des patients qui continuent à rechuter. On a l'impression que même chez les patients répondeurs, on a encore des rechutes.

Les données de vie réelle sont incomplètes. On a deux catégories de données de vie réelle : les données de l'ATU et du registre DESCAR-T correspondent aux patients traités en France avec 135 aphérèses, mais cela ne correspond pas au nombre de demandes qui ont été faites puisque beaucoup de patients n'ont pas pu avoir le traitement du fait d'une restriction d'accès. Sur les 135, 95 ont été traités. Finalement, on n'a la donnée que chez 60 % des patients. On n'a pas un recueil de données très exhaustif, avec un taux de réponse complète de 40 % qui correspond aux données de phase II et une PFS de neuf mois. On a l'air de reproduire les données des essais.

J'ai été très intéressée par les données américaines qui sont une publication qui a été présentée. Dans ces données américaines, 77 % des patients présentés n'auraient pas été inclus dans KarMMA, ce sont des patients beaucoup plus graves avec des leucémies à plasmocytes, un grand pourcentage de maladies extra-médullaires, beaucoup de patients penta-réfractaires. Chez ces patients, on a des réponses intéressantes de l'ordre de 86 %. Quelle que soit la gravité du malade, on reproduit le même taux de réponse et données de réponse.

On est face à un médicament dont l'utilisation doit être améliorée. On ne connaît pas encore très bien quels patients vont répondre, le meilleur moment pour le faire. Ce sont des choses qui vont s'affiner dans les années qui viennent.

En ce qui concerne les données de tolérance, il y a un excès de toxicité dans le bras ABECMA, mais c'est une toxicité attendue avec plus d'effets secondaires graves, 55 % dans le bras ABECMA versus 38 % dans le bras contrôle et des décès liés à ABECMA, 14 % d'effets secondaires de grade 5 qui sont essentiellement des événements infectieux, et seulement deux liées à des CRS. Le taux de CRS et d'événements neurologiques est attendu. Ce sont essentiellement des effets secondaires de grade 1-2.

On a un décès par CRS qui correspond à la toxicité attendue de ce médicament dans cette population. Parmi les patients inclus, 18 patients sont décédés avant la leucaphérèse ou avant de recevoir le traitement, donc il y a clairement de mortalité précoce chez des patients qui sont randomisés, mais qui sont trop graves pour recevoir le traitement.

L'autre chose importante qui va être rattrapée par l'association des patients, c'est un traitement qui, contrairement aux autres traitements du myélome, est un traitement one shot. Les autres traitements sont des traitements jusqu'à progression. Le patient reçoit les CAR-T, il est suivi trois semaines et après, il n'y a plus de traitement, ce qui permet de retrouver une vie normale. Tous les essais montrent une qualité de vie améliorée du fait de cette absence de traitement d'entretien, même si c'est un critère de données exploratoires. C'est ce qui est rapporté par les patients.

En conclusion, c'est un essai randomisé qui peut être critiqué du fait du bras comparateur. Je ne sais pas très bien comment on aurait pu faire mieux. Les populations sont différentes dans les différents essais présentés, que ce soit les données de vie réelle, l'essai de phase II et l'essai de phase III. Plus que le nombre de lignes, ce qui est important, c'est de savoir quel traitement a été reçu, l'anti-CD38/imid et le bortézomib. Actuellement, on a un problème d'accessibilité sur le territoire. Si l'autorisation est donnée, le laboratoire s'engage à ouvrir d'autres centres, mais il faudra surveiller. Et il y a cette problématique des décès précoces avant le traitement, avec une longue durée de fabrication et d'administration qui empêche certains patients de recevoir le traitement, contrairement à ce qui se passe dans les bispécifiques où le patient peut être traité dès lendemain de la décision de traitement. Merci beaucoup.

M. le Pr COCHAT, Président.- Merci beaucoup. Nous avons l'association de patients, Jean-Pierre.

M. le Dr THIERRY, membre de la CT.- C'est l'AF3M, une association agréée par le ministère de la Santé. C'est sa troisième contribution. Elle commence par regretter de ne pas avoir eu accès

au dossier, elle l'a demandé à plusieurs reprises. Par contre, elle cite comme source principale une présentation à la Société française d'hématologie de mars 2023 qui présentait les résultats de KarMMA-3.

Ils présentent un cas qui correspond exactement à ce qu'a présenté Marguerite Vignon, c'est-à-dire une personne qui a reçu des CAR-T en octobre 2022 après plus de dix ans d'évolution et qui se passe de tout traitement avec une qualité de vie retrouvée.

Le reste de la contribution, je vais vous lire le verbatim. Ils plébiscitent l'accès à ce 666. Ils reviennent sur l'historique. Ils soulignent une absence de spécialistes en matière d'hémopathie maligne à la Commission de la Transparence. L'expérience patient n'est pas prise en compte et la non-possibilité d'accéder au traitement, intégrant notamment l'ABECMA, reviendrait à faire accepter une mort certaine aux patients à court terme. Il s'agit d'une urgence sanitaire. Ils citent au passage une situation de non-assistance à personne en danger. Ils soulignent que la CT s'appuie uniquement sur de la rigueur scientifique, de la transparence, de l'indépendance et des statistiques, sans prendre en compte la dimension humaine des décisions prises, notamment pour des malades en situation de désespoir. Ils citent la colère et la détresse des patients.

M^{me} KELLEY, pour la HAS. - Pour préciser, par rapport à l'accès aux dossiers des industriels, c'est une demande récurrente des associations de patients. Pour des raisons juridiques, on ne peut pas les leur transmettre. Toutes les commissions de la HAS procèdent ainsi. Je vous rappelle que la HAS a permis un accès très précoce de ce produit dans le cadre de l'accès précoce justement.

M. le P^r COCHAT, Président. - Je ne sais pas dans quelle mesure tu es habilité à leur faire une réponse ou pas. Dans la CT, il y a quand même deux hématologues.

M. le D^r THIERRY, membre de la CT. - Je pense que c'est intéressant, ils ne le disent pas, mais dans les contributions précédentes, ils ne lisent que les verbatims. Et peut-être que les verbatims, il faut les envoyer assez rapidement aux associations contributives, aussi rapidement qu'aux industriels.

M. le P^r COCHAT, Président. - Est-ce que vous avez des questions ou des commentaires pour Madame Vignon ? Albert.

M. le D^r TRINH DUC, membre de la CT. - Madame Vignon, je ne sais pas si c'est vous qui avez la réponse. Les anticorps bispécifiques, vous nous avez dit que c'étaient probablement de meilleurs comparateurs. Sur les accès précoces, avec ABECMA, c'est aux alentours de neuf mois. Vous dites que cela ressemble à ceux des essais, 14 mois, donc il y a quand même une petite différence. Avec les anticorps bispécifiques, on pourrait attendre une PFS à combien ? Et est-ce qu'on a les chiffres des bispécifiques sur les PUT ? C'est ma première question.

La deuxième est plus générale. L'accès au traitement dans l'essai clinique, plus de 90 % des patients étaient inclus et bénéficiaient de l'injection du CAR-T retravaillé. Ce n'est pas tout à fait cela dans la vraie vie. Sur l'ATU, on est plus aux alentours de 40 %. Ce sera difficile d'améliorer beaucoup l'accès de ce médicament-là. Est-ce qu'il n'y aurait pas une perte de chance ? Le bénéfice que l'on retrouve quand 98 % bénéficient du traitement versus 40 %

dans la vraie vie, s'ils avaient eu un traitement classique et pas la chimiothérapie déplétive qui prépare à l'injection du CAR-T, est-ce que le bénéfice que l'on peut voir dans l'essai ne sera pas aussi important que celui-là dans la vraie vie, compte tenu de la difficulté d'accès du médicament.

M^{me} le D^r VIGNON.- Ce sont de bonnes questions. En ce qui concerne les bispécifiques dans les essais et les données de réponse en PFS au-delà de 12 mois, mais probablement plus longues chez les patients qui sont en réponse complète, ce sont des données qui doivent encore être maturées. Il est très difficile de comparer les deux parce que dans les bispécifiques, on peut traiter des patients beaucoup plus âgés, plus graves. On a du mal à comparer les deux. Les populations ne sont pas les mêmes. Il y a des essais en cours pour CAR-T cell après bispécifique et bispécifique après CAR-T cell. Je pense que ces deux traitements différents qui ne sont pas forcément exclusifs, l'un de l'autre. Il y a des réponses dans la réutilisation des bispécifiques. Il y aura de toute manière un besoin pour les patients qui rechutent après anti-BCMA parce qu'aucun de ces médicaments ne guérit. D'autres bispécifiques seront proposées avec d'autres thérapeutiques.

En ce qui concerne l'accès du médicament, vous avez raison. Dans les données de l'ATU, il y a beaucoup de patients qui ne reçoivent pas le traitement. C'est expliqué par le fait que le processus pour avoir accès au traitement est compliqué, avec des délais de fabrication hyper longs. L'accès au slot est limité puisque c'est un slot par centre par mois. Beaucoup de patients peuvent être proposés et pas traités parce qu'ils n'ont pas le temps d'avoir un autre traitement. Le laboratoire, je leur ai posé la question, s'est engagé à améliorer ces fabrications en cas d'accès.

Je trouve qu'aucun des deux n'a joué le jeu. Un accès précoce a été donné sans disponibilité en France. Janssen a retiré CARVYKT et l'a développé en Allemagne et BMS n'a pas augmenté le nombre de centres ouverts après l'accès précoce. Si le médicament n'est pas disponible en France, ce n'est pas tellement la faute de la Commission de la Transparence. C'est un avis personnel.

M. le P^r COCHAT, Président.- Merci. Serge Kouzan.

M. le D^r KOUZAN, membre de la CT.- Je voulais demander à Madame Vignon si la courbe de PFS était une courbe en intention de traiter ou en per protocole. D'une autre manière, si l'on exclut les patients qui n'ont pas eu le traitement parce que le délai d'attente était trop long, est-ce qu'en per protocole, il y a des ébauches de plateaux ou une différence d'allure de courbe ?

M^{me} le D^r VIGNON.- Il me semble que c'était une courbe en intention de traiter. Il y a un plateau chez les patients en réponse complète. On a l'impression que les patients qui sont encore en réponse complète un an après le traitement, réponse complète à la fois immunochimique et métabolique sur le TEP, qui représentent à peu près 40 % des patients, ne rechutent pas. On a des patients qui plusieurs années après les CAR-T cells n'ont pas chuté. Les CAR-T cells, c'est balbutiant. Il y a d'autres manières de faire ces médicaments avec des méthodes de fabrication différentes. Le leucaphérèse est à améliorer. On est sur le début de l'utilisation.

M. le P^r COCHAT, Président.- Clara Locher.

M^{me} le D^r LOCHER, membre de la CT.- J'ai bien compris que les données sur la mortalité n'étaient pas matures, mais quand on regarde l'article, cela se termine sur des données sur la mortalité. *A priori*, il y a 30 % de mortalité ABECMA et 26 dans le bras standard, alors qu'on est à 18 mois de suivi. Qu'est-ce qui peut l'expliquer ? C'est une absence complète de tendance dans un sens ou dans un autre alors que les courbes de PFS se séparent beaucoup.

M^{me} le D^r VIGNON.- Je pense que les patients dans le bras standard, quand ils ont évolué, n'avaient un crossover autorisé avec 60 patients sur 132 qui ont eu des CAR-T cell, soit 50 % des patients. Les autres ont probablement aussi eu un bispécifique. Pour répondre à la question, il faudrait avoir des données sur le traitement ultérieur qui a été reçu. Il y a aussi une différence de qualité de vie. Quand on a reçu le traitement par CAR-T cell, on n'est plus traité. Quand on reçoit le traitement standard, on est exposé à une nouvelle rechute, potentiellement à des lésions osseuses et une insuffisance rénale qui peuvent empêcher de recevoir le traitement ultérieur. Il n'y a pas de logique à ne pas donner le meilleur traitement tout de suite, même si l'OS n'est pas tout de suite.

M. le P^r COCHAT, Président.- C'est un point sur lequel j'aimerais revenir avec vous. Dans le cas particulier du myélome et de tout ce que vous nous dites, on était parti d'une ASMR V pour ce produit. On va probablement l'upgrader. On a toujours de mal à mettre une ASMR III quand il n'y a pas de données de survie globale. Ici, c'est un petit peu particulier. Est-ce que vous pourriez nous orienter davantage dans le cas particulier du myélome pour cette prise en charge de la PFS ou de l'OS ? Vous avez en partie répondu avec ce que vous venez de dire.

M^{me} le D^r VIGNON.- La donnée qualité de vie est importante et on est dans des situations très différentes pour le patient. Ce qui est assez frappant, c'est que malgré les risques liés CAR-T cells, il y a quand même 1 % de décès. Les patients sont toujours partants. C'est à la mode, ils ont envie d'avoir le nouveau traitement. Ils sortent d'une histoire de cinq ans de myélome où ils sont traités en continu, toutes les semaines ou tous les 15 jours, et Là, on leur dit qu'il y a trois semaines d'hospitalisation, puis c'est fini. Pour eux, cela représente une véritable bouffée d'oxygène. Cela leur permet de reprendre une vie active, une vie sociale, de faire des projets, de partir en vacances. Cela paraît dérisoire. On parlait des bispécifiques, c'est un traitement avec des venues très récurrentes en hôpital de jour. C'est un traitement qui n'empêche pas de recevoir derrière un autre traitement en cas de rechute. Les patients sont encore en état, si cela ne marche pas, de recevoir quelque chose.

Pour nous, dans la manière de voir le schéma thérapeutique, cela change tout. Je pense que les données de survie dans le myélome sont toujours très difficiles à obtenir, mais tant mieux parce qu'il y a beaucoup, beaucoup de nouveaux médicaments. Il y a les nouveaux bispécifiques, il y a d'autres ix qui sont en train de sortir, le B4C5D que vous allez probablement bientôt examiner plus. Parfois, on peut réutiliser d'anciennes drogues. On arrive toujours à proposer quelque chose. C'est rare qu'on soit en échec complet, sauf si ce sont des patients très graves, de très haut risque. C'est rare que l'on soit en échec de traitement aujourd'hui. Les données de survie, il faut plusieurs années de recul pour les avoir.

M. le P^r COCHAT, Président.- Du coup, c'est dommage qu'on n'ait pas de données de qualité de vie meilleures que cela.

M^{me} le D^r VIGNON.- On est un peu déçu par les données françaises parce que le recueil n'est pas de très bonne qualité. Il y a l'étude PHENIX qui va être bientôt rapportée, qui sera un peu plus consistante et DESCAR-T va aussi nous aider. Il est très difficile de comparer aux cohortes historiques comme proposé. Un patient en troisième ligne maintenant, ce n'est pas tout à fait la même chose qu'il y a cinq ans, parce qu'en troisième ligne, il aura déjà reçu l'anti-CD38, il aura déjà reçu revlimid. Il sera probablement plus grave.

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

M^{me} le P^r CASTAIGNE, membre de la CT.- C'est très difficile de comparer les cohortes. C'est exactement ce qui vient de dire Marguerite. On a souvent parlé de cette histoire de nombre de médicaments ou de nombre de lignes thérapeutiques. J'entends la discussion. Je pense surtout que ce traitement est différent d'un médicament classique puisque c'est un traitement cellulaire. Il ne faut pas qu'on juge exactement comme un médicament de chimiothérapie classique. On peut penser, ce qu'a dit Marguerite, qu'il y a eu des progrès dans l'utilisation de cette thérapie cellulaire à tout point de vue. Il y a déjà eu des progrès pour limiter les risques, il y en aura d'autres pour mieux l'utiliser, utiliser des CAR-T différents, à différents stades de la maladie, etc. Cela doit nous encourager à donner de l'espoir à cette technique. Historiquement, quand il y a eu les premières allo greffes de moelle, les résultats n'étaient pas fantastiques. Beaucoup de patients décédaient du traitement. Petit à petit, cela a beaucoup progressé.

Ce que je voulais demander à Marguerite, c'est : Est-ce qu'on a une idée de la durée de survie de ces CAR-T chez ces patients ? Dans ton rapport, tu mets qu'il y en a qui perdent le 666. Est-ce qu'on a des chiffres là-dessus ?

M^{me} le D^r VIGNON.- Cela a été rapporté dans l'essai de phase II. C'est à peu près six mois. Dans le myélome, il a une très mauvaise persistance. Une des pistes d'amélioration, c'est de mieux sélectionner les T-mémoires et d'améliorer la persistance.

M^{me} le P^r CASTAIGNE, membre de la CT.- Il y a des pertes de réinjections ?

M^{me} le D^r VIGNON. Dans l'essai de phase II, cela avait été proposé. Je crois qu'il y avait deux ou trois patients, ce n'était pas grand-chose, mais les réponses étaient très mauvaises. Ils avaient des PFS de deux ou trois mois. Je pense qu'ils perdent aussi la cible.

M. le P^r COCHAT, Président.- Sylvie Chevret.

M^{me} le P^r CHEVRET, membre de la CT.- J'avais une question sur la population puisque ce n'est pas celle de l'AMM. Qu'est-ce que vous en pensez ?

M^{me} le D^r VIGNON.- Le nombre de lignes, dans le myélome, c'est très compliqué à choisir comme critère. Maintenant, en première ligne, un patient jeune qui a été autogreffé, il aura daratumumab, du revlimid, un inhibiteur de protéasome et une autogreffe. Dès la deuxième ligne, il peut être considéré comme triple réfractaire ou au moins double réfractaire. On va utiliser le carfilzomib. Et dans la troisième ligne, il sera triple réfractaire. Pour définir la gravité d'un patient, on est maintenant plus dans le type de traitement reçu et le côté réfractaire ou pas que dans le nombre de lignes. Ce n'est pas tout pareil un patient qui a 15 ans d'évolution,

mais qui à chaque fois a été traité avec un des nouveaux médicaments, à chaque fois a répondu et qui a une maladie très indolente, on va le traiter en sixième et septième ligne et il répond toujours à ces traitements, et un patient qui a trois ans de diagnostic, qui a déjà tout reçu et qui est extrêmement grave. Contrairement à d'autres maladies. Je pense que dans le myélome, il faut plus réfléchir au traitement antérieur reçu plutôt qu'au nombre de lignes.

Là où je suis d'accord avec vous, c'est que dans cet essai, il y avait peu de triples réfractaires, contrairement aux données de vie réelle et à l'essai de phase II. Il n'y avait que 60 % de triples réfractaires. Du fait d'un comparateur faible, les patients les plus graves n'ont pas été inclus. C'est vrai que cet essai ne correspond pas tout à fait aux données de l'AMM.

M^{me} le P^r CHEVRET, membre de la CT.- La deuxième chose qui m'a frappé, c'est que un quart des malades ont une ancienneté de maladie qui dépasse 20 ans.

M^{me} le D^r VIGNON.- On le voit dans le myélome. Ce sont des patients souvent peu graves. Ils ont bénéficié du nouveau traitement, ils ont répondu, ils ont pu attendre jusqu'au traitement suivant. Ce sont des maladies indolentes. Vu le délai de fabrication du CAR-T, 40, 50 jours, on a surtout inclus ces patients-là dans cet essai. Il y a un biais de sélection des patients. Ce sont des patients plus indolents et moins graves que certains patients.

M. le P^r COCHAT, Président.- Albert, dernière question.

M. le D^r TRINH DUC, membre de la CT.- Madame Vignon, je reviens à la présentation de votre rapport. Je n'ai pas bien compris. La date d'éligibilité d'administration du CAR-T cell est respectivement de 14 mois avec une borne inférieure à 9,5 mois. Cela veut dire qu'en France, on ne peut pas avoir le CAR-T avant neuf mois à partir du moment où l'on a considéré que le patient était éligible. C'est comme cela ou il faut comprendre ou je n'ai pas bien compris ?

M^{me} le D^r VIGNON.- En France, le processus pour les CAR-T, quand un patient a une indication de CAR-T cell, il faut le référer à un centre qui fait des CAR-T cells. Il y en a 11 en France et en Île-de-France, il n'y en a qu'un, Saint-Louis. Chaque centre a un slot par mois, il peut traiter 12 patients par an. Il y a une sélection inhérente au fait qu'un patient trop grave ne peut pas être proposé. Neuf mois, cela me paraît beaucoup, mais trois ou quatre mois d'attente, c'est plutôt la norme.

M. le P^r COCHAT, Président.- Madame Vignon, merci beaucoup pour votre présentation et vos réponses à nos questions. Très bonne journée à vous.

Est-ce que vous avez des questions ou des commentaires ? Patrick.

M. le D^r NIAUDET, membre de la CT.- Pour être sûr, actuellement, il n'y a plus d'accès précoce dans la mesure où l'on avait donné une ASMR V la première fois, donc l'accès précoce a été supprimé ?

M^{me} KELLEY, pour la HAS.- L'accès précoce est toujours en cours. Vous l'avez renouvelé il y a quelques mois.

M. le D^r NIAUDET, membre de la CT.- Le fait d'avoir donné une ASMR V ne le supprime pas ?

M^{me} KELLEY, pour la HAS.- Je ne sais pas si le ministère veut répondre à cette question. À ce stade, les patients ont toujours accès au produit via l'accès précoce.

M. le D^r NIAUDET, membre de la CT.- Pourquoi est-ce qu'il y a une telle cabale ? L'association de patients dit qu'ils n'ont pas accès aux traitements innovants.

M^{me} KELLEY, pour la HAS.- Comme le disait Madame Vignon, c'est plus un reproche que l'on peut faire à l'attention du laboratoire.

M. le P^r COCHAT, Président.- Clara.

M^{me} le D^r LOCHER, membre de la CT.- Si j'ai bien compris, du fait de l'ASMR V, ils n'ouvrent pas pour de possibilité de produire le médicament pour CARVYKTI, et pour ABECMA, ils diminuent l'accès.

M^{me} KELLEY, pour la HAS.- CARVYKTI n'a pas souhaité renouveler son autorisation d'accès précoce. C'est le laboratoire qui a décidé lui-même d'arrêter l'accès précoce. Pour ABECMA, c'était un problème de production.

M. le D^r LENGLINÉ, Vice-Président.- Depuis le début, il y a une limitation du nombre de slot de production qui n'a pas augmenté depuis qu'il est disponible pour les malades. Il y a la possibilité d'avoir un CAR-T cell par mois par centre ouvert. 11 centres sont ouverts en France, donc 11 patients peuvent être traités chaque mois, ce qui est inférieur au nombre de patients qui seraient éligibles.

M. le D^r NIAUDET, membre de la CT.- Si on réévalue l'ASMR aujourd'hui, est-ce que cela va changer la situation ?

M. le D^r LENGLINÉ, Vice-Président.- C'est à la main du producteur.

M. le D^r TRINH DUC, membre de la CT.- Sophie, s'il y a encore l'accès précoce, cela veut dire que la décision du prix n'a pas été fixée et qu'ils sont en cours de négociation. Si on passe à une ASMR III, cela donne une marge de manœuvre auprès du laboratoire pour que le CEPS lâche davantage et que l'assurance maladie accepte de le payer beaucoup plus cher. J'imagine que si l'accès précoce est toujours là, c'est que le CEPS n'a pas pris sa décision.

M. HARTMANN.- Ce n'est pas tout à fait cela. Comme vous l'avez dit, une ASMR V a été octroyée, donc cela ne permet pas au produit d'être éligible à la liste en sus. Du coup, c'est un prolongement de l'accès précoce qui est en cours. On attend les résultats des nouvelles données.

M. le P^r COCHAT, Président.- Pour rebondir sur ta question, Albert, et sur ce que vous venez de dire, on a d'autres produits qui ont des ASMR III et qui ont des renouvellements de l'accès précoce en cours.

M^{me} KELLEY, pour la HAS.- Je ne pense pas que l'on puisse faire de lien entre l'accès et le niveau de l'ASMR. Le vote sera sur les données scientifiques.

M. le D^r TRINH DUC, membre de la CT.- C'était pour répondre à la question de Patrick qui

disait puisqu'il a l'ASMR, pourquoi il y a encore l'accès précoce. L'accès précoce est toujours là parce que le prix n'est toujours pas fixé.

M. le P^r COCHAT, Président.- En partie. Il n'y a pas que les thérapies cellulaires dans ce cas-là. On a vu d'autres produits. S'ajoutent les difficultés de production qui, j'espère, vont s'estomper rapidement parce que c'est inquiétant, mais cela dépend de l'industriel.

Serge.

M. le D^r KOUZAN, membre de la CT.- Je ne voulais pas en parler, mais je suis impressionné par le fait que dans le myélome, qui est une maladie chronique dont on ne sort jamais, cette option thérapeutique permet un one shot et qu'il y a une amélioration substantielle de la qualité de survie.

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

Un chef de projet pour la HAS.- C'était pour vous rappeler que les données de qualité de vie sont purement exploratoires, comme assez souvent dans des dossiers, en plus dans une étude en ouvert et qui n'ont pas été hiérarchisées. Habituellement, ce qui est fait, c'est de ne pas les valoriser. Si c'est valorisé ici alors que c'est une étude en ouvert et un critère non hiérarchisé, cela ouvrirait potentiellement la porte à un tas d'autres dossiers.

M. le D^r KOUZAN, membre de la CT.- C'est comme quand on parle chirurgie avec traitement et médicament au long cours, il y a des situations où on ne peut manifestement pas faire en aveugle.

M. le D^r LENGLINÉ, Vice-Président.- Sur l'aspect one shot, il y a un certain nombre de patients non négligeables qui ont des cytopénies prolongées post-CAR-T cell. Ils sont dépendants des transfusions pendant un certain temps, plusieurs mois pour certains, et sont exposés à des risques infectieux qui peuvent engendrer des hospitalisations liées à la neutropénie. C'est sûr que comparativement à recevoir une chimiothérapie toutes les semaines, cela fait une charge en soins moins importante, mais ce n'est pas non plus une chirurgie où le patient ne revient jamais à l'hôpital après son CAR-T cell.

M. le P^r COCHAT, Président.- Ilhem.

M^{me} CHEKHOUN, DSS.- Pour revenir aux données et par rapport à ce qui a pu être dit, peu importe le sous-jacent, que ce soit une thérapie cellulaire, un traitement ou une chirurgie, au final la valorisation se fait en fonction du bénéfice pour le patient. Ce bénéfice devrait être étayé, mais pour l'instant, on n'a pas de données de survie globale. En termes de qualité de vie, ce n'est pas significatif, c'est exploratoire.

M. le P^r COCHAT, Président.- Je suis désolé, Jean-Christophe, on a déjà un petit peu de retard. On passe au vote. Le Bureau a évolué dans sa prise de position. On était plutôt sur une ASMR IV au début et là, on évolue, malgré les réserves dont on vient de parler, pour une ASMR III. On n'est pas opposé pour suivre la revendication du laboratoire. Tout cela dans la stratégie thérapeutique, en excluant les anticorps de la strate. Ils ont officiellement retiré CARVYKTI. Je crois qu'ils étaient retirés officiellement. Et CARVYKTI dans ce cas-là. On peut passer au vote.

M^{me} le P^r CHEVRET, membre de la CT.- Sur la population, on reste sur celle de l'AMM ? Ce ne sont pas les mêmes. On ne sait pas du tout ce qui se passe. Il me semble qu'on n'a aucune donnée sur les malades qui ont plus le CARVYKTI, alors qu'il a l'AMM.

M. le D^r LENGLINÉ, Vice-Président.- On a les données de la phase II. Le seul élément de réponse qu'on pourrait avoir, c'est que dans KarMMa-3, ils ont fait une analyse en sous-groupe des patients qui avaient eu deux versus trois versus quatre lignes. Les hazard ratio sont pareils, mais ce n'est pas une analyse assez exploratoire. Les patients au-delà de la population d'inclusion de l'essai de phase III, on n'a que les données de la phase II. Ce n'est pas le même niveau de preuves, tout à fait.

M. le P^r COCHAT, Président.- Et deux autres précisions pour le vote. Nous ne votons que l'ASMR, c'est ce qui nous est demandé. D'autre part, on va redemander une EMA, notamment pour la qualité de vie, et un délai de révision peut-être de trois ans. Sophie, qu'est-ce que tu en penses ?

M^{me} KELLEY, pour la HAS.- Trois ans suffiront pour avoir les données.

M. BEAUFILS.- On pourra s'interroger sur le délai. Ce qui serait intéressant, c'est de continuer l'EPI, le chef de projet confirmera, et être destinataire des résultats de survie. Peut-être qu'on les aura avant trois ans. Je ne sais pas si on met trois ans ou si on indique simplement qu'on souhaitera réévaluer le produit avec les données sur la survie. On pourra regarder si c'est trois ans ou moins.

M^{me} le P^r CHEVRET, membre de la CT.- Est-ce qu'il y a eu un calcul sur le nombre de décès pour contrôler les risques d'erreur ? Quand ils disent que c'est immature alors qu'il y a déjà un malade sur trois décédé dans l'essai, qu'est-ce qu'on attend exactement ?

M. BEAUFILS.- Je laisse le chef de projet intervenir.

Un chef de projet pour la HAS.- Il y a eu des calculs. Une première analyse intermédiaire de survie globale a été effectuée, mais on n'a pas les résultats puisqu'ils ont été gardés. Ils n'ont même pas été transmis à l'équipe clinique du laboratoire et on sait qu'elle n'est ni futile, ni significative. L'étude continue jusqu'à l'attente de la prochaine étape, mais je ne peux pas vous dire de tête le nombre.

M. le P^r COCHAT, Président.- On vote.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} KELLEY, pour la HAS.- 22 votants, 15 voix pour une ASMR IV dans la stratégie en excluant les bispécifiques et CARVYKTI et 7 voix pour une ASMR III.

M. le P^r COCHAT, Président.- Donc une ASMR IV. Merci.