



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 28 février 2024

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

AVERTISSEMENT

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

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

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

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

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

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

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

1. Examen inscription : ELREXFIO 40 mg/ml (elranatamab (CT-20592) PFIZER PFE FRANCE

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- On passe à ELREXFIO. Bonjour Madame Vignon et encore merci de nous aider à évaluer ELREXFIO. Le chef de projet va présenter le dossier. Nous avons donc une experte externe. Nous avons une contribution d'association écrite, AF3M. En expert interne, nous aurons les deux Sylvie, Sylvie Castel et Sylvie Chevret.

Un chef de projet, pour la HAS.- Bonjour à tous. Vous allez examiner la spécialité ELREXFIO, elranatamab, en solution pour perfusion sous-cutanée dans le cadre de son inscription au titre du droit commun sur la liste des spécialités inscrite aux collectivités. Il s'agit d'un anticorps bispécifique ciblant le récepteur CD3 et l'antigène de maturation des lymphocytes B. L'indication revendiquée est celle de l'AMM, en immunothérapie pour le traitement des patients adultes atteints d'un myélome multiple en rechute et réfractaire ayant reçu au moins trois traitements antérieurs incluant un agent immunomodulateur, un inhibiteur du protéasome et un anticorps anti-CD38, et dont la maladie a progressé pendant le dernier traitement.

Il est à noter que la spécialité a obtenu une AMM conditionnelle le 7 décembre 2023, associée à l'obligation de fournir les résultats de l'étude de phase III MagnetisMM-5 attendue pour fin 2024. De plus, la spécialité dispose d'un accès précoce dans un périmètre plus restreint depuis le 2 février 2023.

Le laboratoire revendique dans l'indication de l'AMM un SMR important, une ASMR IV dans la stratégie thérapeutique, ainsi qu'un IS.

Le positionnement d'ELREXFIO serait chez des patients pré-exposés à un IMiD, un IP et un anticorps anti-CD38. TECVAYLI, teclistamab, de la même classe pharmaceutique que ELREXFIO est disponible actuellement en accès précoce post-AMM et a reçu un SMR important, une ASMR V et pas d'ISP en mars 2023.

Concernant les données cliniques, le laboratoire a fourni les données de l'étude clinique de phase II MagnetisMM-3. C'est une étude mono-bras réalisée chez des patients atteints d'un myélome multiple en rechute ou réfractaire au dernier traitement et précédemment exposés et réfractaires à au moins un IMiD, un IP et anti-CD38. Sur l'ensemble des patients inclus, seuls 123 ont été intégrés dans la cohorte A concernant le périmètre de l'AMM. En ce qui concerne les résultats, le critère de jugement primaire qui était le taux de réponse objectif évalué par un comité de revue indépendant était de 61 % dans la cohorte principale d'efficacité lors de l'analyse principale du 17 juin 2022, dont 25 réponses complètes ont été observées.

Lors de l'analyse de suivi, en date du 14 mars 2023, après un suivi médian de 14,7 mois, le TRO était resté stable. À cette même date, 41 patients étaient toujours sous traitement. Concernant les critères de jugement secondaire, ils sont ici à titre exploratoire au regard de l'absence de gestion de l'inflation du risque alpha. Pour information, on retrouve le délai médian d'obtention de la réponse, la durée médiane de réponse, ainsi que la survie globale. Enfin, à propos de la tolérance, nous retrouvons un profil de tolérance proche de celui de TECVAYLI avec, comme effets indésirables, le syndrome de relargage des cytokines, ainsi

qu'une neurotoxicité. Enfin, on observe 48,1 % de décès au cours de l'étude, dont 32,6 % sont dus à la progression de la maladie.

En complément, le laboratoire nous a transmis des données de plusieurs comparaisons indirectes. Néanmoins, suite aux nombreuses limites méthodologiques, les comparaisons ne seront pas prises en considération. Concernant le plan de développement, le laboratoire possède une étude clinique de phase III appelée MagnetisMM-5, analysant la monothérapie et l'association d'ELREXFIO au daratumumab chez les patients ayant reçu préalablement au moins une ligne de traitement antérieure.

Nos experts sur ce dossier sont le Docteur Vignon, le Professeur Castaigne et le Professeur Chevret, à qui nous laissons la parole.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- On va écouter d'abord l'association.

M. le Pr THIERRY.- L'Association française des maladies du myélome multiples est agréée au niveau national. Elle compte 2 800 adhérents. On l'a écoutée à plusieurs reprises. Depuis 2013, elle fait une étude de qualité de vie auprès de ses adhérents. La dernière, en 2023, 481 malades ont répondu. Cela a été élargi aux proches.

Rapidement, les difficultés d'ordre physique sont très présentes, 9 malades sur 10, les douleurs neuropathiques, 3 malades sur 5, et des difficultés d'ordre psychologique et social, 1 malade sur 2. 11 % sont confrontés à des difficultés professionnelles et financières. L'âge moyen est de 65 ans pour les malades et 64 ans pour les proches. Chez les proches, le ressenti est extrêmement important. L'association a même écrit que les proches se sentent presque plus anxieux et plus inquiets que les malades. 53 % ont exprimé des difficultés sociales et professionnelles. Il y a énormément d'anxiété et d'angoisse face à la maladie de leur proche et au risque de rechute.

Sur les traitements disponibles, ils les citent en disant qu'il n'y a pas de traitement curatif. Ils disent que la seule chance de survie chez les malades à haut risque réfractaires sont les CAR-T ou les anticorps monoclonaux bispécifiques, dont celui qui fait l'objet de la demande actuelle. Ils demandent un accès plus rapide à ces traitements innovants. Ils regrettent de ne pas avoir eu accès au dossier présenté par l'industriel. Quand ils ont échangé avec les hématologues, ils considèrent que le taux de réponse moyen observé pour ce médicament est très élevé, le médicament bien toléré, les phénomènes observés infectieux bien maîtrisés et le gain de PFS est de 17 mois.

Ils demandent un accès le plus rapide possible à ce niveau type d'anticorps bispécifique, complémentaire au traitement par CAR-T. Ils parlent d'une nouvelle survie inespérée, source d'espoir majeur. Ils citent la FDA qui a qualifié ce médicament de thérapie révolutionnaire. Ils demandent, à la suite de l'accès précoce, que la Commission de la Transparence ne positionne pas systématiquement en ASMR V ce médicament et qu'il reste en accès à la liste en sus.

M. le Pr COCHAT, Président.- Merci, Jean-Pierre. Madame Vignon, on vous écoute.

M^{me} le Dr VIGNON.- Bonjour. Merci beaucoup de m'avoir proposé cette expertise sur l'elranatamab. Le contexte, ce sont des patients atteints de myélome multiple. C'est une

hémopathie fréquente en France, la première diagnostique d'hémopathie en hématologie, avec un âge moyen des patients de l'ordre de 65 ans et des patients très jeunes, un peu moins de 5 % des patients ont moins de 40 ans.

Actuellement, il y a de nombreuses classes thérapeutiques disponibles. On les classe avec les inhibiteurs, les anti-CD38, les IMiD, le lénalidomide et le pomalidomide, les inhibiteurs du protéasome, le bortezomib et le carfilzomib essentiellement. Cette nouvelle classe thérapeutique des anti-BCMA avec, d'une part, les anticorps bispécifiques et, d'autre part, les CAR-T cell qui ont tous des développements concomitants.

Actuellement, en première ligne, les patients reçoivent tous un anti-CD38 et du lénalidomide. Quand ils sont jeunes, ils ont en plus du bortezomib et une autogreffe. En première rechute, on va proposer facilement un deuxième inhibiteur du protéasome et du pomalidomide. Dès la deuxième rechute, la troisième ligne, les patients sont tri ou penta-réfractaires. Ce sont des patients que l'on considère de très haut risque avec, chez les patients réfractaires au daratumumab, une PFS en général l'année suivante qui est de l'ordre de 10 mois dans plusieurs données de vies réelles. C'est une population qui n'est pas rare. On considère dans les études, en France, qu'un peu moins de 1 000 patients par an peuvent être éligibles à ce genre de traitement.

En ce qui concerne les comparateurs, en situation de patients penta-réfractaires, les traitements proposés actuellement sont essentiellement des inhibiteurs de BCMA. Il y a quatre médicaments qui ont un développement complètement concomitant : deux CAR-T cell, ABECMA et CARVYKTI. Il n'y a que ABECMA qui est actuellement disponible en France depuis l'accès précoce. Le teclistamab et l'elranatamab ont eu, de manière concomitante, d'abord un accès compassionnel, puis l'accès précoce pour le teclistamab, ce qui fait qu'ils sont largement prescrits en France depuis un an dans ce cadre-là.

En ce qui concerne les données présentées dans les laboratoires, l'étude MAGNETSIMM-3 est une étude de phase II sur une cohorte de 123 patients. La tolérance est donnée sur la cohorte chez les patients qui avaient reçu préalablement un anti-BCMA. On peut regretter que ce ne soit pas une étude randomisée. Le critère de développement principal, c'est la réponse globale, ce qui est un critère qui n'est pas considéré comme un surrogate marqueur de PFS, ni de survie. On préfère avoir au moins la très bonne réponse ou la réponse complète. Cependant, on a des données extrêmement intéressantes, avec 60 % de réponse globale, ce qui est bien supérieur à ce qu'on attend avec un médicament en monothérapie à ce stade de la maladie. On est chez des patients très lourdement prétraités, majoritairement tri ou penta-réfractaires, avec une forte population de patients de haut risque. On a 30 % de maladies extramédullaires et 25 % de patients cytogénétiques. Ce résultat en monothérapie de 60 % de réponse globale est complètement inespéré pour ces patients. Pour rappel, le daratumumab donnait, en monothérapie, 30 à 40 % de réponse environ.

La PFS est de 17 mois, ce qui est aussi supérieur aux données de vie réelle. Elle a l'air de se prolonger chez les patients qui répondent et qui ont atteint la réponse complète. En ce qui concerne la toxicité, la toxicité n'est pas négligeable. Il y a une toxicité d'intérêts particuliers avec le risque de CRS et d'ICANS qui nécessite une hospitalisation pour l'escalade de doses initialement. Plus de 50 % des CRS sont qualifiés de grade > 3, ce n'est pas négligeable. C'est un médicament qui doit être prescrit dans des centres spécialisés. La toxicité infectieuse est

en train d'être investiguée par les différents laboratoires, mais clairement un risque d'infection grave important, aussi bien bactérienne que virale.

En conclusion, les données de comparaison indirectes sont difficiles à interpréter puisque les populations d'études sont extrêmement variables. Le côté haut risque, tri-réfractaire, penta-réfractaire font qu'on n'est pas sur des populations tout à fait comparables. Actuellement, le médicament répond à un besoin médical non couvert chez des patients qui n'ont pas de thérapies disponibles une fois qu'ils ont épuisé l'inhibiteur du protéasome, l'IMiD et l'anti-CD38. L'accès au CAR-T cell n'est pas pour tous les patients et il a l'avantage d'être utilisable sans préparation et chez une population de patients rapidement évolutive. Il y a le développement concomitant du teclistamab, mais actuellement, on n'a aucun moyen de dire qu'un médicament est plus efficace que l'autre ou mieux toléré que l'autre. On n'a pas de données de vie qui permettent d'y répondre, on les aura peut-être dans les années qui viennent. C'est un médicament qui reste à utiliser dans un centre spécialisé du fait du risque de CRS initial et de complications infectieuses.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Merci beaucoup. Je donne la parole à Sylvie Castaigne.

M^{me} le Pr CASTAIGNE, pour la HAS.- En complément de ce qui a déjà été dit. C'est une AMM conditionnelle. Pour ce qui est de discuter du SMR, je ne reprendrai pas tout ce qu'a dit le Docteur Vignon. C'est vrai que les patients avaient bien des critères de gravité. D'autre part, le taux de réponse globale est important, 61 %. Des rémissions complètes dans 35 % des cas en sachant que sur ceux qui ont pu être analysés dans les rémissions complètes, il y avait un fort pourcentage de patients qui avaient une maladie résiduelle très faible. C'est probablement cela qui fait que la durée de PFS est assez longue, 17 mois, si on compare à l'historique de six mois dont on a parlé tout à l'heure pour ces patients, en sachant que c'est une comparaison historique, sans comparaison réelle.

Le rapport bénéfice-risque est positif, mais je suis d'accord avec Marguerite, sous réserve d'une surveillance importante parce qu'il y a des risques spécifiques lors des premières injections, en particulier les CRS, et le risque infectieux qui va durer tout du long du traitement, en sachant que c'est un traitement de longue durée puisque c'est jusqu'à progression *a priori*.

Pour moi, le SMR est important, je le redirai à la fin. Pour ce qui est de l'ASMR, cette étude MAGNETISM-3 est une étude non comparative. Le laboratoire a fourni plusieurs comparaisons indirectes, dont Sylvie Chevret reparlera. Dans une des comparaisons, ils ont essayé de faire une MAIC entre les effets de l'elranatamab, ELREXFIO, et le teclistamab, TECVAYLI, les deux médicaments très similaires. Il n'est pas noté de différence en termes de survie.

Sur la diapositive suivante, toujours de la discussion de l'ASMR. Clairement, ces anticorps anti-BCMA ont des taux de réponse supérieurs aux anciens médicaments qui avaient été vus dans ces situations de rechute de myélome, le BLENREP, le sélinexor et le melphalan flufénamide. Tous ces médicaments ont été petit à petit retirés du marché français. Quand on regarde les traitements anti-BCMA, effectivement, il y a les deux anticorps, ELREXFIO, TECVAYLI, et il y a un seul CAR-T qui est ABECMA puisque CARVYKTI a été retiré du marché français. On voit d'ailleurs que ces médicaments donnent quasiment les mêmes taux de réponse, les mêmes médianes de PFS, assez semblables, et les mêmes médianes de survie en sachant que la

plupart du temps, les études ne sont pas matures pour évaluer la survie globale.

Ceci dit, il est difficile de comparer et de dire que c'est un vrai comparateur, les CAR-T, par rapport à un anticorps monoclonal puisqu'on sait que l'accessibilité au CAR-T est par définition très particulière à cause de la toxicité de ces médicaments et d'une accessibilité très différente qui entraîne une sélection des patients qui est quasiment obligatoire et liée au fait qu'on doit attendre entre le moment du prélèvement des lymphocytes sur le patient et le moment où les lymphocytes modifiés sont réinjectés. Les deux comparateurs, les deux médicaments qui peuvent se comparer, sont les deux anticorps monoclonaux qui sont quasiment jumeaux, comme vous voyez les résultats. On en avait déjà parlé quand on avait vu le dossier TECVM ELI.

Il y a autre chose dont on peut discuter à propos de l'ASMR et de notre conclusion, c'est la valeur de l'étude confirmatoire puisqu'il y a une étude MAGNETISMM-5 qui a commencé dès 2021, elle a commencé très tôt, dont on aura les résultats normalement fin 2024. J'ai mis 2025, pour qu'on ne soit pas trop optimiste. Elle évalue, chez les patients en récidive du myélome mais ayant reçu une à trois lignes, c'est-à-dire un petit peu plus tôt dans l'histoire de la maladie de ces patients, elranatamab en monothérapie versus daratumumab/pomalidomide/dexaméthasone, que l'on pourrait appeler traitement de référence parmi les traitements classiques, versus elranatamab/daratumumab, un traitement qui n'a jamais été effectué et qui est donc innovant.

Cette étude confirmatoire n'est pas exactement dans les indications de l'AMM puisque les malades sont traités un petit peu plus tôt dans l'histoire de leur maladie. D'autre part, les patients peuvent ne pas avoir reçu d'anti-CD38 avant d'être inclus, ou s'ils ont reçu un anti-CD38, en pratique souvent le daratumumab, il faut qu'il l'ait reçu plus de six mois avant l'inclusion dans l'étude. Cette étude confirmatoire n'est pas exactement confirmatoire de l'AMM actuelle, mais on peut considérer que c'est une étude assez innovante et qu'elle évite peut-être de répéter des études entre l'elranatamab en monothérapie et les traitements hyperclassiques dont on a parlé tout à l'heure, c'est-à-dire reprise d'un traitement par un inhibiteur de protéasome plus un IMiD différent de ce qui a été fait en première ligne. J'aurais tendance, comme l'a fait l'EMA, à dire que le confirmatoire est bien confirmatoire, mais ce sera à discuter.

Enfin, le laboratoire demande un ISP en mettant en avant une amélioration des soins avec ce traitement parce que l'administration est facile de l'elranatamab dans la mesure où ils utilisent des doses fixes et, d'autre part, l'escalade de doses initiales qui est obligatoire avec ces médicaments est courte puisqu'elle se fait à J1 et à J4. Ensuite, les traitements peuvent être effectués en sous-cutané, éventuellement à domicile, mais c'est une vision américaine des traitements. Je note que c'est la même chose pour le teclistamab, ce médicament se fait aussi en sous-cutané. Ils mettent en avant cette praticité du produit, mais je mets en balance les effets secondaires spécifiques, c'est-à-dire qu'on est obligé de surveiller de très près ces patients au début, à cause des CRS et des ICAN. D'autre part, à cause du risque infectieux permanent car il existe, dans les effets secondaires, des cytopénies et des hypogammaglobulinémies, déjà habituels dans le myélome, qui peuvent être aggravées par le médicament et qui aggravent le risque infectieux chez ces patients.

En conclusion, je pense que le SMR peut être important au vu des taux et des durées de réponse observés, ainsi que du rapport bénéfice/risque si on fait attention. La place du

médicament est claire. Elle se situe au même niveau, comme l'a dit Marguerite, que ABECMA et TECVAYLI dont les développements sont concomitants. Ensuite, en pratique, le choix entre CAR-T et les anticorps se fait dans les services en fonction de l'âge, de l'agressivité de la maladie et surtout de la disponibilité du CAR-T. L'évaluation de l'ASMR est difficile en l'absence de comparaison. On avait eu le même problème quand on avait vu TECVAYLI. On avait conclu à un SMR important et une ASMR V, donc je proposerais la même évaluation. D'autre part, une absence d'ISP en raison de ce que j'ai dit précédemment. Merci beaucoup.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Merci, Sylvie. Sylvie Chevret, pour finir.

M^{me} le P^r CHEVRET, pour la HAS.- Sur l'étude de phase II, je vais aller vite puisque c'est une étude non comparative mono-bras sur un critère très précoce. Sylvie en a largement parlé. Je voulais juste dire qu'il y avait eu de nombreux amendements au protocole après le début de l'étude, une dizaine, y compris deux après la fin des inclusions. Ça donne une qualité sur la conduite de l'étude elle-même.

J'ai profité de la publication de cet essai dans *Nature Medicine* pour vous rapporter ces figures qui présentent les PFS en haut et la survie en bas. La courbe rouge, c'est la cohorte A, et la courbe bleue, c'est le sous-groupe des malades qui sont en réponse. Je voulais juste vous rappeler que la courbe bleue est biaisée et que ça m'étonne qu'en 2024 ou 2023, on voie encore une courbe pareille.

Il y a beaucoup de comparaisons indirectes. Il y a des données de cohorte, deux cohortes américaines et une cohorte européenne pour lesquelles ils ont eu des données individuelles, ce qui leur a permis d'essayer de rendre les groupes échangeables en faisant une pondération inverse par score de propension. Leur objectif était d'estimer l'effet moyen du traitement chez tout le monde.

Ma première remarque sur cette comparaison indirecte, c'est qu'on est en train d'estimer l'effet du médicament sur une population où on mélange les malades de l'essai MAGNETISMM-3 et les malades de chacune de ces cohortes puisqu'il y a deux analyses qui sont faites de manière indépendante. Je ne sais pas si les experts voudront en dire un mot, mais je me demandais la pertinence clinique de ce mélange de malades américains et ceux de l'essai, notamment en termes de prise en charge puisqu'elles ne sont absolument pas décrites dans COTA et dans Flatiron. Dans le dossier, on ne sait pas du tout comment ces malades ont été pris en charge. J'ai remarqué que le suivi médian de ces deux cohortes est très court, puisque c'est moins de neuf mois.

La deuxième chose, vous savez que ces méthodes nécessitent des hypothèses, notamment que tous les facteurs pronostics et modificateurs d'effets aient été pris en compte. La liste est relativement courte, d'autant plus que le stade ISS est manquant dans deux tiers des malades de la cohorte COTA, ce qui m'a semblé une limite supplémentaire puisque toutes les estimations qui vont être faites reposent sur des modèles d'imputation, donc des hypothèses supplémentaires sur l'absence d'observation de ces données. Sur la base Flatiron, il reste de nombreux déséquilibres résiduels, même sur ces quelques variables, ce qui interdit toute interprétation du résultat. Sur la base COTA, c'est un peu mieux si on suppose que les cinq variables listées et que l'imputation a été faite sur des hypothèses réalistes. Ce qui m'a étonnée aussi, c'est que le laboratoire tout d'un coup a montré que les faits n'étaient pas

constants dans le temps, ce qui n'apparaît pas très clairement au vu de ces courbes de survie puisque l'effet, même s'il est retardé, on a vu des différences, des écartements plus tardifs encore.

Ils donnent des estimations de taille d'effets mesurées par des différences de survie moyenne, ce qui correspond à hachurer la superficie entre les deux courbes à des temps différents, et ils le font à 9, 12, 15, 18 et 24 mois, ce qui me pose un peu problème sur les temps tardifs. D'une part, parce que certains recommandent de s'arrêter au dernier décès observé, ici, c'est plutôt à 12, 15 mois. Surtout parce qu'après ce moment-là, vous vous souvenez que les estimations des courbes de survie reposent sur des nombres de sujets à risque très faibles, donc il y a une possible difficulté à estimer la variance qui fait que les faits vont être biaisés. Même si on regarde les différences sur la première année, j'ai trouvé que la taille d'effet était faite puisqu'il y a 1,7 mois de différence de survie moyenne la première année entre les malades traités par le traitement et ceux pris en charge aux États-Unis on ne sait trop comment.

Sur la diapositive suivante, ce sont les autres comparaisons indirectes, c'est vers les données de la littérature. Ils en présentent deux qu'ils détaillent dans le dossier. En bas à droite, *le forest plot* de toutes les estimations d'effet qui ont été faites comparativement aux autres traitements potentiels. Ce qui m'a étonnée, c'est qu'ils ont choisi de ne nous présenter que deux comparateurs pour lesquels les résultats sûrement les intéressaient davantage puisque si on regarde en bas à droite, on voit que les comparaisons versus les CAR-T cell montrent un bénéfice des CAR-T cell sur cette population. Les facteurs pronostics pris en compte, il y a les mêmes que tout à l'heure, mais il y en a d'autres, il y a le délai diagnostic, le statut de la maladie, l'existence d'une maladie extra-médullaire, les COG, la créatinine, la penta-exposition et le type d'immunoglobuline, ce qui fait que je me suis interrogée sur la liste un peu réduite de facteurs pronostics sur ce que l'on vient de voir. Versus teclistamab, il n'y a pas de différence en survie, vous voyez que la borne de l'intervalle de confiance dépasse un, et sur les autres MAIC, qui n'ont pas toujours été présentés, on trouve même un bénéfice des CAR-T cell.

M. le Pr CLANET, Vice-Président. - Merci, Sylvie. La première question, c'est Étienne.

M. le D^r LENGLINÉ, Vice-Président. - Merci. Ça rebondit sur la fin de l'intervention de Sylvie, le positionnement par rapport aux CAR-T. On a vu aussi des bispécifiques dans des contextes de lymphomes pour lesquels on avait considéré, dans la mesure où le développement des CAR-T était plus avancé et avait montré leurs bénéfices dans une ligne antérieure, ce qui est aussi le cas dans le myélome, puisque ABECMA a une étude de phase III, randomisée, qui a montré un bénéfice et qui a permis qu'il obtienne une ASMR IV. Est-ce que vous considéreriez qu'un patient qui serait éligible éventuellement pour les deux, c'est-à-dire un bispécifique ou un CAR-T, il faut privilégier le CAR-T cell compte tenu également du fait qu'on a des données de comparaison avec le CAR-T cell ? Est-ce qu'il faut exclure du remboursement des patients qui seraient éligibles à un CAR-T cell, selon vous ? Comme on a fait par exemple dans le lymphome B diffus à grandes cellules. Les comparaisons indirectes semblent aussi aller dans le même sens. On n'avait pas ces données de phase III d'ABECMA et de CARVYKTI qui ont été publiées et d'évaluer TECVAYLI, il me semble.

M^{me} le D^r VIGNON. - Quand on a un patient qui est éligible aux deux, c'est plutôt de privilégier les CAR-T cell quand c'est possible, pour plusieurs raisons. Pour le patient, s'il peut avoir un

traitement, trois semaines d'hospitalisation puis plus rien, il préfère par rapport à un traitement assez contraignant en termes de venue à l'hôpital. Le risque infectieux est grosso modo le même, voire encore pire avec les bispécifiques. L'autre argument, c'est qu'il y a des données disant qu'on peut utiliser un bispécifique même avec la même cible antigénique. La cohorte 2 n'est pas présentée dans les résultats, mais dans les premiers résultats, il y a des patients qui répondent aux bispécifiques après CAR-T cell, ce n'est probablement pas tout à fait le même épitope, tandis qu'il y a des données de CAR-T cell post-bispécifique qui sont très mauvais. Pour tous ces arguments-là, on a tendance à dire que si on peut faire un CAR-T cell on le fait. Je pense que la différence par rapport à la situation du lymphome, c'est que l'accès au CAR-T cell n'est pas bon actuellement en France. Il y a moins de patients éligibles parce que ce sont des patients qui sont plus âgés que des patients qui peuvent tenir. C'est une maladie assez grave, ils sont en troisième ou quatrième ligne. On n'a pas toujours un mois, un mois et demi à attendre pour les retraiter. En plus, il y a moins de centres qui ont des CAR-T facilement accessibles en France. Le risque d'ouvrir, c'est de couper l'accès aux médicaments à certains patients.

M^{me} le P^r CASTAIGNE, pour la HAS.- Je rajouterai que si la question était de dire qu'on réserve les anticorps monoclonaux uniquement quand il y a une contre-indication aux CAR-T, je serais dubitative. On sait très bien que pour les CAR-T, les patients sont plus jeunes. La cohorte qui avait été testée, ils avaient dix ans de moins que les cohortes traitées avec les anticorps monoclonaux. Dix ans, ça fait beaucoup dans le pronostic de ces patients. Ensuite, ils sont sélectionnés sur l'âge et ils sont également sélectionnés sur le type de maladie puisque les patients avec des maladies agressives sont peu éligibles aux CAR-T, sauf exception.

M^{me} le P^r CHEVRET, pour la HAS.- Dans les MAIC, Sylvie, ils ont équilibré sur l'âge. La population cible, c'est celle des CAR-T.

M. le D^r LENGLINÉ, Vice-Président.- Je parlais juste du niveau de preuve, du fait qu'on a des résultats d'études comparatives avec les CAR-T qui montrent un bénéfice. Là, ça reste un niveau de preuve de type accès précoce avec un taux de réponse, un peu plus de 120 patients, sans comparaison. Ce n'est pas qu'un suivi très court. Le taux de réponse objectif, on n'a pas tellement discuté non plus de la pertinence clinique. Aujourd'hui, je pense que dans le myélome, on a des critères de réponse plus pertinents que le taux de réponse objectif, en tout cas ils sont mieux corrélés à des outcomes cliniques. Tout cela peut être mis en balance avec les résultats que l'on a avec ABECMA et CARVYKTI.

M^{me} le P^r CASTAIGNE, pour la HAS.- ABECMA, on a relevé, si je ne dis pas de bêtises, l'ASMR de V² et IV, il n'y a pas longtemps, après l'étude de phase III. Là, par contre, je pense que cela va se terminer par une ASMR V. La préférence pour les CAR-T est exprimée par cela. Je disais simplement que cela ne paraît pas évident maintenant. Sinon, les MAIC, effectivement, elles sont corrélées sur l'âge, mais on sait très bien que ce ne sont pas tous les facteurs. Les comparaisons indirectes, tout à l'heure, on a dit qu'elles ne sont pas bien, mais c'est contre d'autres cohortes, et maintenant, on dit que c'est bien. On peut dire qu'il faudrait le réserver s'il n'y a pas de CAR-T. C'est possible. Personnellement, en pratique, je ne peux pas le dire parce que je ne suis plus assez dans la clinique pour le dire, mais Marguerite l'a dit tout à l'heure, les cliniciens préféreront les CAR-T.

Ensuite, il y a l'effet à long terme parce que les CAR-T, d'après ce que j'ai compris, la plupart

du temps, ils ne restent pas. C'est vrai ça ?

M^{me} le D^r VIGNON.- La durée moyenne de réponse, c'est un an.

M^{me} le P^r CASTAIGNE, pour la HAS.- Ce ne sont pas les populations de lymphocyte B. Ils vont s'installer et donner un effet à long terme. Les anticorps sont donnés pendant deux ans au moins.

M. le D^r LENGLINÉ, Vice-Président.- Le chef de projet veut réagir dans la salle.

Un chef de projet, pour la HAS.- C'est pour prolonger la question de Étienne. Quand on avait vu les bispécifiques dans le lymphome, ce n'était pas tant de dire qu'en échec, mais ça a aussi en échec ou inéligible. Pour une autre raison, si le patient ne peut pas avoir de CAR-T et qu'il doit avoir un bispécifique, c'est non-accessible. On l'avait mis dans les lymphomes parce que les CAR-T, dans les lymphomes, avaient des niveaux de preuve qu'on estimait supérieurs. C'est pour ça qu'on l'a mis. On ne l'avait pas mis pour le moment dans le myélome parce que le niveau de preuve était équivalent jusqu'à maintenant entre les CAR-T et les bispécifiques. Néanmoins, depuis, on a relevé effectivement ABECMA à une AMMR IV parce qu'une étude comparative montrait des résultats. La question que je trouverai légitime serait plutôt de mettre en échec ou inéligible au traitement par CAR-T.

M. le D^r LENGLINÉ, Vice-Président.- On n'avait pas encore les résultats des phases 3 des CAR-T quand on a évalué TECVAYLI, il me semble.

M^{me} le D^r VIGNON.- Ça va dépendre de comment découlent les probabilités. C'est juste que l'accès au CAR-T pour le myélome en France ça peut être encore deux mois d'attente. C'est une inéligibilité d'organisation, c'est ça qui me gêne un petit peu, mais c'est peut-être temporaire. Peut-être que dans six mois, la situation sera complètement différente. Depuis l'accès précoce, on a une vraie expérience clinique de ces médicaments. La plupart des centres d'hématologie prescrivent des bispécifiques alors que tous les centres n'ont pas des CAR-T, avec des réponses très intéressantes. On peut regretter que l'étude ne soit qu'une phase II, mais clairement, c'est un médicament très intéressant qui va changer la donne dans le myélome avec la remontée des lignes.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Hugues.

M. le D^r BLONDON.- Une question que je me pose à chaque fois, avec tous les médicaments qu'on voit dans le myélome, c'est que dans mon souvenir, le myélome était une maladie susceptible d'aterrir fortement la qualité de vie par des douleurs osseuses, l'asthénie induite par les cytopénies, l'hypercalcémie et beaucoup d'autres éléments comme ça, aussi par les effets secondaires du traitement. Je suis toujours étonné qu'on ait des critères d'efficacité essentiellement sur les taux de réponse ou des critères psychologiques, parfois sur des critères de survie sans progression et très peu d'études de qualité de vie. Est-ce que ce n'est pas quelque chose qui manque dans l'évaluation de ces dossiers ?

M^{me} le D^r VIGNON.- Je suis tout à fait d'accord. Il y a des données, mais elles sont toujours exploratoires. Ce n'est jamais rentré. En pratique, ce qui fait la qualité de vie des patients, c'est d'être en réponse. S'ils sont en réponse, ils n'ont pas d'atteinte osseuse, ils sont moins

fatigués, moins anémiques, ils n'ont pas d'atteinte rénale. La qualité de vie est directement corrélée à la réponse des patients. Ce traitement est extrêmement facile d'utilisation. C'est du sous-cutané complètement ambulatoire en dehors de la phase d'escalade de doses. Il n'y a pas d'effets secondaires digestifs. Le principal effet secondaire, c'est le risque d'immunodépression. Par rapport à une chimiothérapie classique, les patients nous disent tous que c'est beaucoup mieux que les traitements qu'ils avaient avant, par rapport à du melphalan ou de l'endoxan.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Monsieur le chef de projet, vous vouliez rajouter quelque chose ?

Un chef de projet, pour la HAS.- C'était juste pour confirmer. Les données de qualité de vie ont été purement exploratoires, mais étudiées a minima avec trois échelles différentes.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Est-ce qu'il y a d'autres questions dans la salle ?

M. le D^r LENGLINÉ, Vice-Président.- Pas d'autres questions.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Hugues, vous avez rajouté quelque chose ?

M. le D^r BLONDON.- Oui, parce que je ne l'ai pas vu en détail. Ça donnait quoi, ces études de qualité de vie ? J'ai entendu exploratoire.

M^{me} le D^r VIGNON.- Je n'ai pas le détail.

M. le D^r LENGLINÉ, Vice-Président.- C'est une problématique assez commune à l'ensemble des dossiers d'oncologie. Les questionnaires de qualité de vie sont plus ou moins remplis à certains moments des études et en fonction des items qu'on regarde, on voit des différences ou pas. C'est un peu désolant qu'on ne choisisse pas une échelle unique par maladie ou par situation clinique et que ce soit mis dans des critères hiérarchisés, puisque c'est du travail de techniciens d'études cliniques de médecins et pour les patients de remplir ces questionnaires dont on ne sait pas tellement comment les analyser. Je te rejoins sur le fait que le myélome fait partie des cancers pour lesquels il y a un très fort impact sur la qualité de vie. On aimerait bien pouvoir exploiter ces données-là.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Vous aviez quelque chose de complémentaire sur cela ? Madame Vignon, on va vous remercier. Il n'y a plus de questions. C'est, encore une fois, un éclairage tout à fait pertinent. On vous remercie. Bonne soirée.

La question que tu as soulevée, Étienne, c'est de savoir si on marque simplement cela dans la stratégie ou si on fait une restriction dans l'indication, ce qui est différent et qu'on n'a pas fait pour l'autre monoclonal.

M. le D^r LENGLINÉ, Vice-Président.- C'est une question ouverte. Je ne pense pas que marquer que c'est pour les gens inéligibles à un CAR-T cell empêcherait l'accès à un CAR-T cell pour ceux qui en ont besoin. C'est juste une question de cohérence vis-à-vis des données que l'on a au moment de l'évaluation et de cohérence par rapport à ce que l'on a fait dans le même contexte pour les lymphomes B diffus à grandes cellules. Je ne me battra pas. En plus, cela a l'air d'être cohérent avec la stratégie qui est consensuelle chez les cliniciens qui traitent

habituellement des myélomes. C'est ce qu'elle a dit.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Qu'est-ce que tu en penses ? Tu es d'accord pour faire cela ?

M^{me} le Pr CASTAIGNE, pour la HAS.- J'ai dit tout à l'heure que je ne me battrais pas pour que cela n'y soit pas. Par contre, le problème, c'est par rapport à l'autre médicament. Est-ce qu'on aura une audition sur ce sujet, c'est-à-dire qu'ils vont dire que vous ne l'avez pas mise pour teclistamab et que vous le mettez pour l'elranatamab.

M. le D^r LENGLINÉ, Vice-Président.- Le teclistamab, l'avis date d'il y a un an.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Ça veut dire que si on le fait, je ne suis pas contre mais il faudra revoir teclistamab. On ne peut pas dire qu'il y en a un qui est supérieur à l'autre parce qu'on le voit plus tard. Si on le met dans la stratégie thérapeutique, cela ne suffit pas ?

M. le D^r LENGLINÉ, Vice-Président.- Oui, on peut faire cela aussi. Je ne sais pas ce qu'en pense le SEM.

M^{me} le Pr CASTAIGNE, pour la HAS.- La dernière chose que je voulais demander, est-ce que l'on accepte ces avis conditionnels en attendant l'étude de phase III ? On a discuté la dernière fois de dire qu'il faudrait systématiquement le mettre dans l'ASMR, en attente de l'étude confirmatoire. Est-ce qu'on ne la considère comme confirmatoire ?

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- C'est une chose effectivement. Deuxièmement, et je pose la question à Charlotte, on en avait déjà discuté, le fait de mettre une ASMR V dans ce contexte-là, est-ce que la disponibilité du médicament dans le cas particulier de cette ASMR V fera qu'il sera disponible et qu'il sera accepté ?

M^{me} le D^r MASIA.- Dans le contexte particulier de l'incertitude qui pèse autour de cette ASMR V, effectivement, les ministres peuvent décider de prolonger, via le nouveau dispositif de prise en charge temporaire, la prise en charge en sus des tarifs hospitaliers de ce médicament-là. De ce point de vue-là, la réponse est oui. Concernant le libellé dans la strate en échec ou chez les patients inéligibles aux CAR-T, à vous écouter, j'ai l'impression que la deuxième option serait plus claire par rapport à la position dans laquelle il semble trouver sa place.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- C'est-à-dire dans la stratégie ? On n'entend pas bien.

M^{me} le D^r MASIA.- Non, justement, pour les patients en échec ou inéligible aux CAR-T. Vous avez entendu le début de ma réponse ?

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- On l'a entendu, mais c'est plus facile quand vous êtes plus près. Cela nous impose deux choses. Premièrement, une audition probablement et deuxièmement, revoir l'autre anticorps monoclonal alors que par ailleurs, on aura des résultats dans une phase un peu différente. Est-ce que cela vaut le coup ?

M^{me} le D^r MASIA.- Effectivement, il faudra revoir l'autre.

M. le D^r LENGLINÉ, Vice-Président.- Ce n'est pas forcément beaucoup de travail de revoir l'autre puisqu'il s'agit juste de mettre la même mention.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- On ne le met pas dans la stratégie. On le précise comme on l'avait fait. On prend donc une option suite à cette approche. On vote ISP, SMR et ASMR dans une indication dans laquelle on restreint aux patients inéligibles au CAR-T.

M. le Dr LENGLINÉ, Vice-Président.- Du coup, il y a un vote miroir aussi à prévoir. On précise que c'est une évaluation dans l'attente des résultats de l'étude comparative.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} LUZIO.- Vous étiez 18 votants. Il y a 17 voix pour pas d'ISP et 1 abstention. Pour le SMR, 17 voix pour un SMR important, 1 abstention. Pour le niveau d'ASMR, 17 voix pour une ASMR, 1 abstention. Pour le SMR miroir, 16 voix pour insuffisant et 2 abstentions.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Merci.

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