



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 26 juin 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. TALVEY - Audition – Inscription

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Nous allons faire entrer le laboratoire JANSSEN.

(Mme Véronique Schmitt, M. le Dr Jonathan Pentel et M. le Pr Philippe Moreau rejoignent la séance.)

Mme LUZIO, pour la HAS.- Sur ce dossier, il n'y a pas de dépôt.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Bonjour. Nous allons procéder à cette audition pour le produit TALVEY. Le dossier sera présenté par notre chef de projet. Vous aurez ensuite un quart d'heure précisément pour nous présenter votre argumentaire, et dix minutes de discussion.

Un chef de projet, pour la HAS.- Bonjour à tous. Nous accueillons le laboratoire JANSSEN concernant l'audition pour la spécialité TALVEY, à base de talquétamab, solution injectable. L'indication AMM est la suivante : en monothérapie pour le traitement des patients adultes atteints d'un myélome multiple en rechute et réfractaire, ayant reçu au moins trois traitements antérieurs incluant un agent immunomodérateur, un inhibiteur du protéasome et un anticorps anti-CD38, et dont la maladie a progressé pendant le dernier traitement.

Il est à noter qu'une demande d'accès précoce a également été déposée et refusée dans une indication plus restreinte puisqu'il s'agissait de l'indication « lorsque toutes les options thérapeutiques ont été épuisées (hors thérapies cellulaires) sur l'avis d'une réunion de concertation pluridisciplinaire ».

Le 15 mai dernier, la commission a donc examiné le dossier et a donné un SMR modéré et une ASMR V dans la stratégie thérapeutique, prenant en compte notamment :

- des données d'efficacité issues d'une étude de phase 1-2 non comparative avec un taux de réponse globale de 74,1 % dans la cohorte A et de 71,7 % dans la cohorte C avec un suivi respectif de 18,8 mois et 12,7 mois ;
- de l'absence de données comparatives ;
- d'un recul limité sur les données de tolérance de talquétamab, avec un profil de tolérance marqué notamment par la survenue fréquente d'événements indésirables d'intérêt particulier, de faible grade dans la majorité des cas, tels que les syndromes de relargage des cytokines, une neurotoxicité ainsi qu'une toxicité cutanéomuqueuse fréquente et handicapante qui est à noter pour cet anticorps bispécifique ;
- un besoin médical partiellement couvert.

Il y avait donc une place dans la stratégie comme suit. TALVEY est une option de traitement des patients atteints d'un myélome multiple dans l'indication AMM ayant reçu au moins trois traitements antérieurs et dont la maladie a progressé pendant le dernier traitement. Vous avez rappelé que compte tenu de l'absence de données comparatives méthodologiquement robustes, la place de TALVEY vis-à-vis des autres alternatives

thérapeutiques disponibles ne peut pas être précisée. La commission rappelle néanmoins qu'en l'état actuel des données, le niveau de preuve pour ABECMA est supérieur du fait d'un essai clinique randomisé versus une étude non comparative.

Je laisse tout de suite la parole au laboratoire.

Mme SCHMITT.- Bonjour à tous. Merci pour le rappel du contexte. Bonjour, Monsieur le Président, Messieurs les Vice-Présidents, Mesdames et Messieurs les membres de la commission de la transparence. Je suis Véronique Schmitt, directrice d'accès au marché de JANSSEN France. Je suis accompagnée aujourd'hui par Monsieur Jonathan Pentel, Directeur médical de JANSSEN France. Nous sommes également accompagnés par le Professeur Moreau, chef de service d'hématologie, spécialiste du myélome multiple au CHU de Nantes.

Concernant le rappel du contexte, nous sommes ici pour discuter de TALVEY dans le traitement du myélome multiple en rechute avancée. Il s'agit donc d'un nouvel anticorps bispécifique, le premier et le seul ciblant le GPRC5D et ayant obtenu une AMM en août 2023.

L'enjeu de cette audition est l'accès à TALVEY pour les patients français qui sont en impasse thérapeutique. En effet, les conclusions du projet d'avis avec un SMR modéré auraient pour conséquences l'absence de disponibilité de ce traitement et le nonaccès aux patients.

Aujourd'hui, notre demande est celle d'un SMR important, avec le maintien de l'ASMR V dans le périmètre de l'indication pour TALVEY.

Pour ce faire, nous souhaitons nous appuyer sur les déterminants du SMR, donc le rapport bénéfice/risque, le besoin médical et les alternatives thérapeutiques. En particulier, nous allons revenir sur les données d'efficacité et de tolérance de TALVEY pour clarifier le profil de tolérance et répondre à toutes vos questions. Je passe donc la parole au Professeur Philippe Moreau.

M. le Pr MOREAU.- Bonjour. Je remercie les membres de la commission, mesdames et messieurs, de me laisser la parole concernant l'utilisation du talquéтамab. Le talquéтамab est un anticorps bispécifique qui cible un antigène, GPRC5D, qui est constamment exprimé par les cellules tumorales du myélome. C'est un médicament qui a été testé dans un grand essai de phase 1-2, l'essai MONUMENTAL-1, multicentrique, international, avec un nombre significatif de patients qui ont été traités en France.

Dans cet essai de phase 1-2, le critère d'évaluation principal de ce nouveau médicament, qui se donne par voie sous-cutanée, est le taux de réponse globale avec des critères secondaires habituels sur la durée de réponse, la survie sans progression, la survie globale et la tolérance du produit. On s'adressait là à une population de malades extrêmement avancés dans l'histoire de leur maladie, tous exposés aux grandes classes thérapeutiques que sont les inhibiteurs du protéasome, les immunomodulateurs et les anticorps CD38 avec une inefficacité de l'ensemble de ces classes thérapeutiques. C'est donc ce qui s'appelle pour nous une impasse thérapeutique, en sachant que nous avons maintenant à disposition des médicaments dans cette situation qui ciblent l'antigène BCMA.

Le talquéтамab, ciblant GPRC5D, est donc un nouveau médicament, avec les deux cohortes principales les plus importantes, la cohorte C et la cohorte A, où l'on a testé deux doses, 0,4 milligramme par kilogramme une fois par semaine, et 0,8 milligramme par kilogramme en sous-cutané, également, tous les quinze jours. Il y a également une cohorte B, d'un plus petit nombre de patients, qui a évalué la réponse chez des malades préalablement exposés à des agents ciblant BCMA.

Si on met en avant la cohorte C, c'est parce que c'est la dose déjà utilisée en Allemagne, en Suisse, en Autriche par exemple où le produit est déjà disponible, avec une administration tous les quinze jours, et c'est ce que nous souhaitons faire pour nos malades. Les deux cohortes, A et C, ont une équivalence à peu près identique en termes de traitement, les deux doses sont approuvées, mais la dose qui nous semble la plus pertinente, dans une utilisation quotidienne, en ambulatoire, en hôpital de jour, est la dose de 0,8 milligramme par kilogramme toutes les deux semaines. Ce traitement est donné jusqu'à la progression.

La population des malades qui ont été traités est une population extrêmement avancée avec un nombre médian de lignes de traitement antérieures de 5. Tous les malades étaient exposés aux grandes classes thérapeutiques et plus de 70 % d'entre eux étaient des malades triples réfractaires. On voit l'âge médian habituel de traitement de patients en rechute, 67 ans, avec un nombre intéressant de malades au-delà de 70 ans, même au-delà de 75 ans, ce qui veut dire que ce traitement est faisable en ambulatoire chez les patients âgés, ce qui est très important puisque comme vous le savez, le myélome touche une population de malades âgés.

Voilà les points principaux. Le taux de réponse qui a été évalué par un comité indépendant, est supérieur à 70 % dans la cohorte A et la cohorte C, avec cette cohorte C qui est pour nous la cohorte d'intérêt, avec 0,8 milligramme tous les 15 jours. Il y a plus de 70 % de réponse chez des malades extrêmement avancés et est numériquement plus d'ailleurs que le teclistamab et l'elranatamab, des anticorps bispécifiques ciblant BCMA que vous avez récemment évalués.

Ce qui est très important également, c'est de voir cette durée de réponse. 7 malades sur 10 vont répondre, ce qui est considérable dans une population extrêmement avancée, mais la durée de réponse est supérieure à 70 % à 1,5 an. On a maintenant un suivi plus long de ces malades qui a été présenté il y a 15 jours au congrès européen d'hématologie, à l'EHA, et cette durée médiane de réponse n'est pas atteinte à 2 ans à la dose qui nous intéresse, donc pour les patients, c'est quand même assez fantastique d'avoir un taux de réponse élevé.

Dans cette situation-là, les malades souffrent, ce sont des malades qui sont réfractaires, qui progressent et qui ont des douleurs osseuses. Les réponses sont rapides, en 1 mois, avec une amélioration très significative de la symptomatologie clinique, et c'est aussi ce qui compte. Les patients nous demandent en consultation « combien de temps cela va-t-il marcher ? » et on peut leur dire que le traitement va marcher pendant au moins 2 ans, ce qui est considérable, en sachant que l'espérance de vie habituelle de ces malades est de 1 an environ.

Effectivement, il y a des effets secondaires liés à la classe des anticorps bispécifiques, notamment la neutropénie et la thrombopénie, mais c'est notre métier de gérer la neutropénie en hématologie avec l'utilisation de facteur de croissance. Il y a la thrombopénie avec les transfusions plaquettaires, mais vous voyez que les taux de grades 3-4 ne sont pas trop élevés.

Ce qui est important aussi avec les bispécifiques, surtout donnés à des stades avancés de la maladie, c'est le taux d'infection qui est très significatif avec les agents ciblant BCMA (teclistamab et elranatamab, comme vous le savez) et vous avez évalué les dossiers avec des taux d'infection supérieurs à 40 % de grade 3/4 parce qu'on cible BCMA. BCMA est exprimé par le plasmocyte normal. On va tuer le plasmocyte normal, on va induire une immunosuppression importante.

Avec le talquétamab, qui cible GPRC5D, ce dernier n'est pas exprimé par le plasmocyte mature, normal, et le taux d'infection est bien inférieur. Il est seulement de 20 % de grades 3-4 et on a maintenant un suivi plus prolongé qui confirme ces données, donc le taux d'infection est inférieur.

On craint également toujours le syndrome de relargage des cytokines, mais vous voyez que comme les autres bispécifiques, le taux de grade 3 est de 1 % grâce à cette escalade progressive de dose, et en fait, ce traitement est tout à fait faisable en ambulatoire pour nos malades en hôpital de jour, tous les quinze jours, deux fois par mois, à l'hôpital de jour.

Comme toujours, on découvre des effets secondaires particuliers quand on utilise une nouvelle classe thérapeutique. Vous vous rappelez de la neuropathie du VELCADE, de la thrombose avec les IMiD, que l'on a appris à manager en routine. En fait, GPRC5D est exprimé par la peau, par les phanères et par la partie centrale de la langue, donc on a des effets secondaires qui sont maintenant bien connus et bien décrits avec le talquétamab, des rashes cutanés, des anomalies au niveau unguéal et une dysgueusie, qui est un trouble du goût et qu'il ne faut pas confondre avec une mucite.

Les malades n'ont pas de mucites de grade 3-4. La mucite de grade 3-4, c'est le melphalan à forte dose, ce sont les chimiothérapies intensives. Là, on a des effets secondaires tout à fait gérables quand on diminue la dose, quand on espace la dose. D'ailleurs, le fait d'avoir la dose de 0,4 nous permettra dans certains cas d'adapter la dose pour nos patients.

Ces effets secondaires, qui sont maintenant connus, vont disparaître lorsqu'on espace la dose et on va pouvoir reprendre le traitement et maintenir l'efficacité dans le temps. C'est quelque chose qui n'a pas conduit à des arrêts de traitement extrêmement fréquents.

Quand vous regardez le taux d'arrêt de traitement dans la cohorte la plus pertinente, la cohorte à 0,8 tous les 15 jours, on a 8 % seulement d'arrêts de traitement, ce qui est relativement peu dans ces situations d'utilisation de médicament nouveau chez des malades extrêmement avancés. L'interruption thérapeutique n'est donc que très rarement faite et le bénéfice pour les malades est très significatif par rapport aux effets secondaires que l'on va apprendre à gérer. Effectivement, il va falloir prévenir les patients de la dysgueusie, de l'adaptation de doses et de l'espacement des doses, et les effets secondaires indésirables graves sont dans des taux tout à fait acceptables pour ces patients très avancés.

Comment veut-on utiliser le talquétamab ? Je vous ai dit que son efficacité était au moins aussi efficace que le teclistamab et l'elranatamab, au moins aussi efficace que l'idécabtagène-vicleucel, qui est le seul CAR-T disponible en ce moment en intention de traitement. Lorsque les patients vont faire des infections à répétition, au moment de leur progression, on peut

être amené à utiliser le talquétamab plutôt que le teclistamab ou l'elranatamab pour diminuer ce risque infectieux qui est moindre avec le talquétamab.

Il y a également cette cohorte B de patients qui étaient en échec des anti-BCMA, et on sait que le talquétamab est très efficace dans cette situation, avec une durée de réponse qui est aussi très longue. On pourra donc également utiliser le talquétamab en rattrapage dans une ligne supplémentaire, où on parle vraiment d'« unmet medical need ».

Vous voyez qu'on souhaite utiliser, chez des malades triples exposés, réfractaires et en rechute, un médicament extrêmement efficace avec des taux de réponse élevés, des durées de réponse élevées, un profil de tolérance à notre avis tout à fait manageable. On a beaucoup d'expérience avec les essais cliniques qui ont été faits en France, et de nombreux patients ont été inclus dans des protocoles testant le talquétamab.

Pour nous, c'est donc un médicament qui est extrêmement important pour les malades, avec une amélioration clinique très significative- et encore une fois, un malade qui est triple réfractaire a des douleurs osseuses très significatives -, avec des réponses rapides, donc c'est un bénéfice qui nous semble tout à fait important.

Pour les cliniciens, au quotidien, c'est un médicament qui est déjà utilisé dans d'autres pays, qui a eu une autorisation de mise sur le marché et qui nous semble extrêmement important dans l'arsenal thérapeutique. Je vous remercie de votre attention.

Mme SCHMITT.- Merci, Professeur Moreau. J'ai une dernière slide en conclusion pour rappeler notre sollicitation. Il s'agit bien de demander un SMR important au même titre que les autres bispécifiques ciblant le BCMA compte tenu des arguments et de l'ensemble des éléments qui viennent d'être discutés, à savoir :

- du besoin médical qui reste important malgré la disponibilité des CAR-T et des bispécifiques ciblant le BCMA ;
- de son mode d'action qui est différent et avec une place dans la stratégie qui est reconnue et attendue par les médecins ;
- du rapport efficacité/tolérance important au regard de son niveau d'efficacité et de son profil de tolérance qui est certes différent, mais avec des effets indésirables majoritairement peu sévères, peu handicapants, moins d'infections, et qui ne nous semble pas justifier une dégradation du SMR important à ce stade.

Seul l'avis de la CT fait foi - Occultation sous la responsabilité du laboratoire
Seul un SMR important — je le rappelle et je vous l'avais effectivement bien dit en début de présentation — permettra l'accès pérenne à TALVEY en France. Merci beaucoup de votre attention. Nous sommes maintenant à votre disposition pour répondre à vos questions.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Merci beaucoup d'avoir tenu votre temps. Nous avons une première question de Sylvie Castaigne.

Mme le Pr CASTAIGNE, membre de la CT.- Bonjour. Il y a certains éléments que tu as signalés et que nous n'avions pas dans le dossier. En particulier, sur la tolérance cutanée, nous avons été assez ennuyés de voir cette tolérance en nous disant que même si la dysgueusie n'est pas

une mucite — on est d'accord — il y avait quand même quelque chose de très gênant pour les patients, avec entre autres des amaigrissements qui étaient signalés, ce qui veut dire qu'ils avaient du mal à s'alimenter.

D'autre part, la durée de traitement était pour moi au moins de 2 ans. Je ne sais pas si et comment vous prolongez les traitements plus tard que 2 ans. On se demandait si la toxicité était cumulative au cours du temps ou si elle régressait. Est-ce que les patients peuvent revenir à une peau ad integrum, si l'on peut dire, et à une dysgueusie qui disparaît ? Tu nous as dit qu'en diminuant les doses et en les espaçant, c'était gérable, mais en fait, cela reste un peu flou.

Il y avait une question supplémentaire. Si je ne dis pas de bêtise, chez JANSSEN, vous avez aussi le TECVAYLI, qui est l'anticorps anti-BCMA et nous étions étonnés de voir qu'il n'y avait aucune tentative de comparaison entre ces deux produits, puisque finalement vous les placez au même moment de la stratégie thérapeutique et donc, ç'aurait été intéressant, sur le plan scientifique, de savoir un peu ce que donnaient ces deux produits en comparaison, même si ce ne sont pas des comparaisons directes, puisque vous avez toutes les données.

M. le Pr MOREAU.- Merci, Sylvie. Effectivement, ce sont comme toujours de très bonnes questions et je te remercie de demander ces précisions. Qui, avec un long suivi maintenant, on connaît bien cette toxicité cutanée, qui est une toxicité toujours réversible. Lorsqu'on arrête le traitement, lorsqu'elle survient — et elle ne survient absolument pas de manière constante —, c'est comme une sorte de coup de soleil, un érythème. Il peut y avoir de temps en temps aussi une desquamation palmoplantaire, mais qui régresse constamment.

Ensuite, on peut reprendre le traitement. Il est conseillé de reprendre le traitement à la dose de 0,4. On ne perd pas l'efficacité. Ensuite, les malades ne refont pas ce tableau cutané. C'est très particulier, c'est comme si on avait une toxicité aiguë qui va ensuite ne pas réapparaître. Le traitement est proposé jusqu'à la progression et à l'heure actuelle, nous avons certains malades qui restent dans les essais cliniques toujours sous talquétab, avec plus de 2 ans d'efficacité.

On peut dire aussi, puisque nous avons beaucoup parlé au sein du groupe coopérateur IFM que vous connaissez bien, que nous sommes tout à fait d'accord pour enregistrer cette toxicité et faire un observatoire avec un management et une diffusion de l'information. Nous sommes d'accord pour faire une étude de suivi de l'ensemble de nos patients, comme on a été tout à fait capable de le faire avec les CAR-T et le registre DESCAR-T, par exemple. Il y a donc certes une toxicité, mais une toxicité qui disparaît avec une efficacité qui est très souvent très longtemps maintenue dans le temps.

Il n'y a absolument jamais besoin de mettre des sondes gastriques. C'est ce que j'ai lu ou cru lire. C'est absolument faux. Aucun malade n'a reçu une sonde gastrique. Effectivement, il y a des pertes de poids transitoires. Ensuite, les patients récupèrent leur poids.

Quand on voit le bénéfice clinique en termes de suppression des douleurs notamment en parallèle avec cette toxicité, que l'on va encore une fois apprendre à manager, il y a un papier de consensus qui vient d'être publié la semaine dernière sur « comment je manage le talquétab », etc., donc ce sont des choses que nous allons apprendre et bien entendu, au

sein de l'IFM, nous sommes prêts à diffuser l'information auprès de l'ensemble des centres, quand on voit l'utilisation des bispécifiques qui sont maintenant faits dans 80 centres au moins en centre en routine, avec plusieurs milliers de malades maintenant qui ont reçu soit du teclistamab, soit de l'elranatamab jusqu'à présent.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Clara Locher ?

Mme le Dr LOCHER, membre de la CT.- J'ai plus une remarque sur le mode de présentation des données sur la durée de réponse. Il y a deux éléments qui me perturbent un peu sur la présentation des résultats. La première chose, c'est que l'axe des abscisses est extrêmement bas. Du coup, cela perturbe l'interprétation des courbes de Kaplan-Meier. Je pense que c'est un premier point à noter.

Le deuxième point, c'est que vous avez mis par-dessus le nombre de patients exposés un autre tableau donc c'est dommage qu'on ne voie pas le nombre de patients exposés quand on présente des courbes de Kaplan-Meier et notamment, en redécalant ce tableau, on peut se rendre compte qu'à 18 mois, dans la cohorte C, il n'y a plus que 4 patients exposés, donc sur l'idée qu'il y a une stabilité de la maladie, en tout cas une durée de réponse prolongée, attention à bien nous exposer le nombre de patients qui sont encore à risque après 18 mois. C'est plus sur la présentation des résultats qui, à mon sens, n'est pas tout à fait loyale en baissant cette barre des X et en ne montrant pas le nombre de patients exposés.

M. le Pr MOREAU.- Je ne me permettrais pas de le dire sur la présentation de la diapositive elle-même, mais les chiffres sont vraiment actualisés, comme je vous l'ai dit, au dernier congrès de l'EHA. Je crois que le laboratoire vous a reprécisé les données qui vous avaient été transmises au moment du dossier. On a maintenant un suivi beaucoup plus long à la fois dans la cohorte A, dans la cohorte C, et même pour la cohorte B, on a davantage de malades, puisqu'on a maintenant 78 malades qui ont été exposés à des anti-BCMA.

Concernant la durée de réponse, comme je vous l'ai dit, la médiane n'est pas atteinte à 2 ans maintenant sur ce qui a été présenté à l'EHA, donc ce sont des durées de réponse considérables quand on regarde le bénéfice clinique. C'est vrai qu'on aurait dû mettre la ligne des abscisses au 0 % comme vous le dites, etc., mais les données sont tout à fait consolidées lors des dernières présentations à des congrès internationaux avec, encore une fois, une revue des données par des experts indépendants.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Nous prenons une dernière question de Sylvie Chevret.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Merci. Je voudrais juste revenir sur le choix de ce schéma. C'est un essai de phase 1-2. J'appelle cela des dose rangings, puisque vous étiez en train de tester le choix d'une dose. Par ailleurs, cela me semble très préliminaire et je me demandais quelle était votre politique de développement par rapport justement à l'obtention de données confirmatoires de l'efficacité de ce produit.

M. le Dr PENTEL.- Merci pour la question. Effectivement, c'est une étude de phase 1-2, mais après discussion avec l'EMA, elle l'a jugée suffisante pour lui donner son AMM, qui est actuellement une AMM conditionnelle. Le plan de développement va se poursuivre avec une étude de phase 3, MONUMENTAL-3.

Ce sera une étude multicentrique, randomisée, qui va comparer différents schémas d'administration de TALVEY, en association avec daratumumab et ponésimod et comparé avec daratumumab + ponésimod et dexaméthasone qui est le traitement de référence puisqu'à la différence, en revanche, des patients de cette étude que vous revoyez aujourd'hui, il s'agira de patients ayant un myélome multiple après une première rechute, donc sur des lignes précédentes, et ce sont des plans de développement que l'on voit aussi un peu partout dans les innovations qui arrivent dans le myélome multiple.

On est toujours confronté à apporter le bon niveau de données avec le bon niveau méthodologique et aussi à répondre aux attentes des patients qui, parfois, ne peuvent tout simplement pas attendre la réalisation d'une étude de phase 3.

Le compromis qui est donc souvent trouvé avec les autorités d'enregistrement, que ce soit la FDA ou l'EMA, c'est d'avancer ainsi, avec des études de phase 1-2 pour les patients les plus sévères et ensuite de compléter le plan de développement avec une phase 3 comparative plus classique.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Il n'en demeure pas moins que le niveau de preuve apporté par cette étude très précoce est celui d'une étude précoce, dans la qualité de la démonstration, puisque le SMR, c'est quand même la qualité de la démonstration. Je voulais quand même rappeler ce point.

M. le Dr PENTEL.- Oui mais encore une fois, c'est un problème récurrent. Nous sommes confrontés à des patients extrêmement sévères qui ont un pronostic vital.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- La comparaison au choix du clinicien était possible.

M. le Pr MOREAU.- Sylvie, si je peux me permettre, on a quand même dans les deux cohortes 300 malades, ce qui est absolument énorme.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Justement, ce n'est pas une maladie rare, donc pourquoi ne pas avoir comparé ce traitement même au choix du médecin ? Je ne comprends pas pourquoi il y a ce parti pris d'aller si vite, ou alors c'est très précoce et c'est préliminaire, et on ne peut pas aller plus loin parce qu'on n'a pas la confirmation de ce qu'il se serait passé sans.

Après, il y a des comparaisons indirectes, mais vous n'en avez pas parlé aujourd'hui donc je ne veux pas revenir dessus, mais on a besoin quand même de mesurer de manière relative l'effet d'un traitement. Il me semble que c'est aussi notre rôle ici.

M. le Pr MOREAU.- Encore une fois, on a 300 malades, ce qui est un nombre absolument impressionnant pour une étude de phase 1-2, mais les développements des anticorps bispécifiques n'ont pas été fait exactement dans le même temps. La preuve, on évalue aujourd'hui talquétamab après le teclistamab.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Je sais, mais je ne parlais pas des bispécifiques. Même une comparaison au meilleur choix actuel concourant au moment de l'inclusion dans l'étude était possible.

Le fait que tu dises qu'il y a beaucoup de patients, je trouve que c'est contre-productif par rapport à mon interrogation, puisqu'on n'est pas limité par le nombre de patients, et si l'effet attendu est énorme, on n'a pas besoin non plus de beaucoup de sujets pour le démontrer. Je ne comprends pas l'attitude actuelle des laboratoires de se priver d'une démonstration simple. Si l'effet est si gigantesque, un calcul d'effectif te montrera qu'il en faut très peu et moins que ce que vous avez inclus dans cet essai. Je voulais le rappeler.

M. le Dr PENTEL.- Encore une fois, c'est ce que nous allons apporter à partir de 2026 avec l'étude complémentaire de phase 3. D'autre part, et notamment pour les autres bispécifiques, cela a suffi à la commission de la transparence à donner des SMR importants pour les bispécifiques récemment évalués. Ce n'est pas un phénomène spécifique à TALVEY.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Je crois qu'il faut que nous arrêtons, parce que nous avons passé notre temps. Je vous remercie, je pense que nous avons, et les uns et les autres, entendu les arguments et les arguments contradictoires. Nous allons de nouveau y réfléchir et délibérer sur le sujet. Nous vous remercions de votre présentation, qui était très claire. Nous vous souhaitons une bonne journée.

(Mme Véronique Schmitt, M. le Dr Jonathan Pentel et M. le Dr Philippe Moreau quittent la séance.)

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Albert a levé la main.

M. le Dr TRINH DUC, membre de la CT.- Je voulais revenir sur la dernière remarque qui a été faite vis-à-vis de l'évaluation que nous avons faite pour les autres bispécifiques qui étaient aussi des phases très précoces aussi. Comment peut-on justifier le fait d'avoir mis un SMR modéré alors que nous l'avions mis important pour les autres, avec un niveau de preuve qui semble à peu près similaire ? Ou alors, je n'ai pas bien compris.

Mme le Pr CASTAIGNE, membre de la CT.- C'était surtout sur la tolérance que nous avons tiqué, à cause de l'histoire de la tolérance cutanée avec des photographies que nous avait montrées Marguerite Vignon, qui étaient impressionnantes. Je dois dire que dans le dossier, nous avons du mal à comprendre quelle était l'évolution de ces toxicités cutanées, si c'était gérable ou pas, etc.

On avait un problème concernant la tolérance. C'est pour cela que nous avons mis un SMR modéré plutôt qu'important. L'autre chose, c'est que c'était vraiment une phase très, très précoce, une phase 1-2 évolutive, adaptative, comme ils disaient. C'est-à-dire qu'au fur et à mesure du temps, ils faisaient évoluer l'étude. Par exemple, concernant la dose, ils ont choisi cette dose de 0,8 milligramme par kilogramme. Comme il l'a dit, c'est parce que cela se fait en Suisse et en Allemagne. Cela m'a laissé un peu rêveuse, comme raison de choix de dose. C'est pour cela que nous avons mis un SMR modéré.

M. le Dr TRINH DUC, membre de la CT.- Merci.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Oui, et puis nous avons beaucoup discuté le nombre de grades 3 et la dysgueusie, et je pense, peut-être, là, de manière un peu excessive. Serge Kouzan ?

M. le Dr KOUZAN, membre de la CT.- Je n'ai pas assisté à la réunion du 15 mai, mais j'avais la même interrogation sur l'homogénéité de l'évaluation par rapport aux autres bispécifiques et au niveau de SM pour lequel l'hématologue nantais semble avoir apporté des précisions intéressantes et, me semble-t-il, plutôt rassurantes.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Étienne ?

M. le Pr LENGLINE, Vice-Président.- Sylvie a dit ce que je voulais dire.

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

M. le Dr BLONDON, membre de la CT.- J'ai une remarque d'ordre très général dans les maladies néoplasiques avancées, quelles qu'elles soient, quand il y a des médicaments qui ont une activité, mais des effets secondaires très, très importants, on ne peut que déplorer l'absence de données de qualité de vie qui paraissent absolument essentielles pour une évaluation sereine et correcte de ces médicaments.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Ok, merci. Le seul point sur lequel j'aimerais que nous soyons très nets également, qui est celui de savoir si — et c'est ce qui a été soulevé en première discussion — nous sommes plus durs avec ce dossier qu'avec les autres bispécifiques. Le chef de projet peut-il nous dire un mot là-dessus ?

Un chef de projet, pour la HAS.- Je fais un point d'historique. TECVAYLI et ELREXFIO sont arrivés en accès dérogatoire quasiment en même temps, en fin 2022 ou début 2023, je ne m'en rappelle pas. Les droits communs ont suivi aussi de façon très rapprochée en 2023. On est sur des dossiers avec des niveaux de preuve et des études cliniques, au temps t où nous parlons, d'équivalence. TECVAYLI avait une étude de phase 1-2 et ELREXFIO avait une étude de phase 2. Pour ces trois médicaments, on est dans l'attente du plan de développement, de ces études de phase 3 qui arriveront dans des lignes antérieures.

En effet, ce qui a été pris en compte pour TALVEY dans la discussion, c'était notamment le profil de tolérance qui a été longuement discuté. À l'époque, je vous avais projeté ce tableau concernant la toxicité cutanéomuqueuse que nous avons définie comme fréquente et handicapante car en effet, au niveau des grades, on est surtout sur des grades 1-2 et peu de grades 3.

M. le Pr LENGLINE, Vice-Président.- La dysgueusie n'existe pas en grade 3. C'est soit 1, soit 2. Le grade 3, c'est déjà avec une influence sur la possibilité de s'alimenter.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- J'aimerais vous entendre également sur la diminution du risque infectieux, pour les spécialistes, dont il a marqué la différence entre les anti-BCMA, sans comparaison, bien entendu.

M. le Pr LENGLINE, Vice-Président.- C'est quand même cela le fond du problème. Dans le SMR, il y a aussi la place dans la stratégie et on commence à voir une accumulation de ces traitements bispécifiques CAR-T avec diverses cibles sans qu'il y ait de comparaison prévue entre les différents bispécifiques, entre les CAR-T et les bispécifiques, et la toxicité, notamment infectieuse, ne va jamais être comparée.

La toxicité infectieuse des anti-BCMA est quand même apparue plutôt après les évaluations initiales. Ce n'est pas quelque chose que nous avons tellement discuté lors des évaluations initiales donc je pense que c'est difficile à prendre en compte.

Le dernier point, mais qui ne permet pas non plus tellement de faire la différence avec les phases 1-2 des anti-BCMA, c'est qu'il y a quand même une grosse sélection des malades pour ce type d'essai de phase précoce, ce qui peut permettre de questionner la transposabilité des résultats qui sont présentés par ces études dans la population qui sera traitée en pratique. Il y a des gens qui étaient en 17^e ligne, là, qui ont été montrés.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- On a entendu le discours de quelqu'un qui est déjà convaincu. Il faut le prendre en considération.

M. le Pr LENGLINE, Vice-Président.- Ce n'est pas facile. Ce ne sont pas des myélomes tout venant qui étaient inclus dans ces études.

M. BEAUFILS, pour la HAS.- Je voudrais rebondir sur ce que dit Etienne. Effectivement, dans la doctrine — puisque c'est aussi le sujet —, dans la rubrique SMR, on parle d'un SMR qui est modulé au regard des alternatives disponibles et du contexte clinique, par la qualité de la démonstration, la quantité d'effet ou des effets indésirables.

Finalement, la question qui se pose à vous est de savoir si on est sur un sujet purement d'alignement, donc s'il n'y a pas de sujet, c'est un produit simple et on aligne, ou si on se dit qu'on arrive encore sur un énième produit avec une qualité de démonstration faible, et qui ne permet finalement même pas de comparer, de savoir si, en termes de tolérance, de toxicité, on peut comparer les choses, si c'est équivalent ou pas.

Finalement, on n'en sait rien du tout donc le SMR, quand on est sur un énième produit comme cela, permet aussi de moduler et de dire non, le niveau de démonstration ne permet pas de dire avec certitude si c'est plus, si c'est moins.

M. le Pr LENGLINE, Vice-Président.- Et de le placer dans la stratégie thérapeutique.

M. BEAUFILS, pour la HAS.- Exactement.

M. le Pr LENGLINE, Vice-Président.- On voit que les développements sont faits dans des lignes plus précoces, mais on ne va pas avoir de comparaison CAR-T versus bispécifiques ou bispécifiques BCMA versus bispécifiques GCR5D. Nous n'aurons pas la réponse.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Serge ?

M. le Dr KOUZAN, membre de la CT.- Je voulais dire que celui-là n'est pas le troisième bispécifique, c'est un bispécifique qui cible une autre cible, donc je ne pense pas qu'on puisse appliquer ce raisonnement à celui-là.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Jean-Christophe Mercier ?

M. le Pr MERCIER, membre de la CT.- Le niveau qui est réclamé, c'est d'aligner le SMR. Le SMR, c'est de savoir si ce médicament a une efficacité importante ou non. Ensuite, la qualité de la démonstration se juge plutôt sur l'ASMR. Là, il n'y a aucune démonstration, bien sûr.

M. BEAUFILS, pour la HAS.- C'est les deux. Dans la doctrine, la qualité de la démonstration, que ce soit pour définir la place dans la stratégie thérapeutique ou pour valoriser en termes d'ASMR, joue bien sur les deux déterminants.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Nous avons un petit document tout à fait clair là-dessus.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- L'ASMR, c'est la plus-value apportée versus le reste, mais ce n'est pas que la qualité de la démonstration. C'est plus l'apport supplémentaire, l'ASMR. Non ? C'est le niveau de la démonstration qui est inclus le plus dans le SMR. C'est ce qui nous a été rappelé dans le document, il me semble.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Sylvie Castaigne, rapidement.

Mme le Pr CASTAIGNE, membre de la CT.- Finalement, par rapport aux autres anticorps bispécifiques, les anti-BCMA par exemple, c'est vrai qu'au niveau de la démonstration de l'efficacité, c'est pareil, ce sont des études précoces et les chiffres de réponse sont à peu près pareils.

Il nous dit un truc nouveau ici, qui est que la réponse dure plus longtemps, mais comme il n'y a aucune comparaison alors qu'ils ont le teclistamab dans leur portefeuille, chez JANSSEN, il n'a pas répondu d'ailleurs à la question sur la comparaison par rapport à l'efficacité du teclistamab, qu'ils auraient pu faire très facilement, ou au moins mentionner quelque chose. Là, au niveau de l'efficacité, on pourrait dire « on aligne sur les autres ». La seule chose qui nous gênait, c'était donc cette tolérance cutanée.

Soit on dit que Philippe Moreau nous a apporté suffisamment de choses sur cette tolérance cutanée pour se dire qu'elle est gérable, qu'elle peut régresser, qu'on reprend le produit ensuite à demi-dose, etc., un peu comme quand on gère d'autres effets secondaires, et à ce moment-là on peut aligner, soit on se dit que cette intolérance cutanée est quand même gênante et on veut maintenir notre avis de la dernière fois. Je dois dire que je ne sais pas ce qu'il faut faire. Je me débène.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Albert ?

M. le Pr TRINH DUC, membre de la CT.- Dans la continuité de ce que vient de dire Sylvie, c'est vrai que nous étions inquiets par rapport à la sécurité, aux rashes cutanés et à la dysgueusie. Aujourd'hui, il nous fait des affirmations sur lesquelles il y a zéro preuve donc c'est la parole d'un expert qui est payé par le laboratoire pour nous convaincre sans aucune preuve, donc je ne vois pas comment on pourrait changer notre position.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Je dirais que nous allons nous arrêter là. En Bureau, nous étions restés à la conclusion qu'Albert a proposée, donc nous étions pour le maintien, mais nous allons voir et voter entre maintien et non-maintien. S'il n'y a pas de maintien, nous revoterons le SMR.

M. le Dr BLONDON, membre de la CT.- J'ai une question pratique, Michel. C'est un médicament qui est par voie sous-cutanée, donc est-ce qu'il s'administre en hôpital de jour ou est-ce qu'il peut s'administrer à domicile ?

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- C'est une bonne question. Je pense qu'il en a parlé.

Un chef de projet, pour la HAS.- Il n'a parlé que d'hôpital de jour. C'est en hôpital de jour.

M. le Dr BLONDON, membre de la CT.- C'est pour cela qu'ils insistent sur la liste en sus.

M. le Pr NIAUDET, membre de la CT.- Michel, n'est-ce quand même pas un peu gênant d'avoir une attitude différente selon les bispécifiques alors que les dossiers se ressemblent ?

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Je ne sais pas. Nous avons entendu les arguments, nous avons entendu les arguments de la tolérance également, nous avons entendu, par rapport aux autres, qu'il y avait une possibilité de comparaison ce qu'il n'y avait pas préalablement, mais après, en notre âme et conscience, puisque nous sommes là pour cela, nous votons entre le maintien et le non-maintien.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Mme LUZIO, pour la HAS.- Vous étiez 22 votants. Il y a 5 voix pour le maintien, 6 voix contre le maintien et 1 abstention.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- C'est donc un maintien.

Un chef de projet, pour la HAS.- Michel, excusez-moi, j'ai rapidement quelques observations écrites en lien avec le vote. Le laboratoire, sur la place dans la stratégie, souhaitait préciser une place de TALVEY chez les patients préexposés ou ne pouvant recevoir un traitement ciblant le BCMA en situation d'impasse thérapeutique. Nous vous proposons de ne pas ajouter cette précision.

Concernant la tolérance avec ce qui avait été écrit, une toxicité cutanéomuqueuses fréquente et handicapante, sur la partie gauche de l'avis actuel, nous vous proposons de conserver l'avis tel quel.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Le « fréquente » me paraît clair. Pour « handicapante », sur quel argument dites-vous que c'est fréquent et handicapant ? On n'a pas de grade 3 ou 4 dedans, donc je ne sais pas s'il faut laisser « handicapante ».

M. le Dr BLONDON, membre de la CT.- Dans la dysgueusie, il n'y a pas 3 ou 4.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Elle est fréquente, point.

Un chef de projet, pour la HAS.- Nous ne conservons que « fréquente ». Dernière proposition d'ajout, le laboratoire souhaitait que nous fassions apparaître dans le libellé d'ASMR « la commission considère qu'en l'état actuel des données et dans l'attente des données de l'étude MONUMENTAL-3, qui est une des études de phase 3 évoquées par le laboratoire ». Nous proposons de ne pas l'ajouter.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Ok. D'accord. Bien sûr. C'est toujours en l'état actuel des données. On n'affirme pas les choses. Voilà. Très bien.

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