



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 15 mai 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 - Examen – Inscription / TALVEY — Examen – Post-AMM — Première demande

Un chef de projet, pour la HAS.- Marguerite Vignon sera là dans quelques minutes.

(Mme le Dr Marguerite Vignon rejoint la séance.)

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Bonjour et merci une nouvelle fois de nous aider à évaluer un produit. Ce soir, ce sera TALVEY à la fois en accès précoce et dans le droit commun. Le dossier sera présenté par notre chef de projet. Il y aura une contribution de l'Association française des malades du myélome multiple, pour laquelle il devait y avoir une audition qui finalement n'aura pas lieu, puisque la personne qui devait être auditionnée n'est pas disponible. Nous aurons vous, Madame Vignon, en tant qu'experte externe, puis Sylvie Castaigne et Sylvie Chevret pour la commission.

Mme LUZIO, pour la HAS.- Sur ce dossier, il n'y a pas de déport. Il n'a pas été identifié de lien susceptible de placer le Docteur Vignon en situation de conflit d'intérêts.

Un chef de projet, pour la HAS.- Bonjour à tous. Nous allons examiner le dossier TALVEY, talqué tamab, solution injectable, en droit commun puis en accès précoce post-AMM. Talqué tamab est un anticorps bispécifique qui cible GPRC5D présent sur les plasmocytes matures et le récepteur CD3.

L'indication AMM est la suivante : en monothérapie pour le traitement des patients adultes atteints d'un myélome multiple en réchute 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. Le périmètre de l'accès précoce post-AMM sollicité par le laboratoire est plus restreint, puisqu'il ajoute la notion « lorsque toutes les options thérapeutiques ont été épuisées (hors thérapies cellulaires) sur l'avis d'une réunion de concertation pluridisciplinaire. »

Cette spécialité a obtenu une AMM conditionnelle le 21 août 2023 avec un engagement du laboratoire à déposer le rapport final de l'étude MONUMENTAL-1 que je vais vous présenter juste après et les résultats de l'étude de phase 3, MONUMENTAL-3.

Les revendications du laboratoire sont les suivantes pour le droit commun. Nous parlerons ensuite de l'accès précoce. Pour le droit commun, le laboratoire revendique un SMR important et deux niveaux d'ASMR :

- une ASMR IV dans le périmètre restreint des patients préexposés ou ne pouvant recevoir un traitement ciblant le BCMA, que ce soit des anticorps bispécifiques ou des thérapies cellulaires ;
- une ASMR de niveau V dans les autres situations cliniques de l'AMM.

Il revendique également un intérêt de santé publique.

Je laisserai nos experts revenir rapidement sur la stratégie thérapeutique. Il est à noter qu'actuellement, nous avons TECVAYLI (teclistamab), qui est un anticorps bispécifique ciblant BCMA et CD3, ainsi que ELREXFIO (elranatamab), qui sont actuellement disponibles en accès précoce post-AMM, ainsi qu'ABECMA, thérapie CAR-T, qui a reçu un SMR important et une ASMR IV suite à une étude de phase 3 en juin 2023.

Les données cliniques sont les suivantes.

L'étude MONUMENTAL-1 est une étude de phase 1-2, non comparative, multicohorte. L'ensemble des patients inclus avaient été triexposés aux trois familles de médicaments que j'ai citées plus en amont, et 70 % des patients étaient pentaexposés, donc une population prétraitée de façon importante. On avait 94 % des patients qui étaient réfractaires à la dernière ligne de traitement.

Le critère de jugement principal était le taux de réponse globale revu par un comité de lecture indépendant. Là, nous avons deux cohortes principales qui vont vous intéresser, les cohortes A et C, qui diffèrent par la posologie de talquéтамab reçue. Nous avons une posologie hebdomadaire avec la cohorte A et une posologie toutes les deux semaines pour la cohorte C.

Le taux de réponse globale était de l'ordre de 70 %, que nous soyons à l'analyse principale ou à l'analyse de suivi. La qualité de vie était exploratoire. Je laisserai nos experts cliniciens revenir sur le profil de tolérance de cette spécialité. Les événements indésirables les plus fréquents étaient le syndrome de relargage de cytokines majoritairement de bas grade, de la dysgueusie, l'anémie, des cas d'exfoliation cutanée et de sécheresse cutanée, avec toujours un suivi particulier des événements indésirables de type neurotoxicité et infection.

Il est à noter qu'une troisième cohorte supportive, la cohorte B, avait été prévue dans cette étude et a inclus 51 patients qui étaient préexposés aux CAR-T cells ou anticorps anti-BCMA, avec un taux de réponse de l'ordre de 60 %.

Je laisserai Sylvie Chevret revenir sur la comparaison indirecte qui a été fournie par le laboratoire versus des cohortes prospectives, LocoMMotion et MoMMent.

Concernant le plan de développement, l'étude de phase 3 que je vous avais évoquée, MONUMENTAL-3, dans le cadre de l'engagement du laboratoire d'apporter des données suite à l'AMM conditionnelle, s'intéressera à l'efficacité de talquéтамab (TALVEY) en association au daratumumab ou en association au daratumumab et au pomalidomide chez des patients après la première rechute. Il y a également une autre étude, MONUMENTAL-6, qui arrive un peu plus tardivement avec une analyse de l'association de talquéтамab au pomalidomide ou au teclistamab, le TECVAYLI, qui est l'anticorps bispécifique anti-BCMA.

Les points de discussions sont la robustesse des résultats sur la base de cette étude précoce de phase 1-2, le profil de tolérance et le positionnement de ce traitement par rapport aux autres chez des patients lourdement prétraités.

Avant de laisser la parole au Docteur Vignon, je laisse Jean-Pierre Thierry nous faire une synthèse de la contribution de patients.

M. le Dr THIERRY, membre de la CT.- AF3M est une association agréée qui est dans le réseau de l'Alliance maladies rares et qui a 2 800 adhérents cotisants à fin 2023. Ils font des enquêtes tous les deux ans, une sorte de baromètre où ils ont quand même près de 500 réponses, et 70 au niveau des aidants. Sur l'impact du myélome multiple, ce qui ressort, c'est principalement la fatigue, les douleurs neuropathiques et les difficultés d'ordre psychologique et social.

Chez les aidants, il y a un impact important sur la majorité au niveau physique, et psychologique d'abord, qui semble peu soutenu par les équipes soignantes. C'est ce qu'ils rapportent.

Ils estiment que 20 % des 5 000 nouveaux malades diagnostiqués chaque année sont confrontés à des rechutes précoces, c'est-à-dire 1 000 malades chaque année à peu près.

Ils citent évidemment l'immunothérapie moderne avec les CAR-T et les anti-BCMA, en demandant à ce que l'accès soit le plus rapide possible. Pour ce qui concerne ce médicament, ils estiment que pouvoir le proposer est essentiel. Ils citent un taux de réponse de 70 % avec des résultats, écrivent-ils, sensiblement meilleurs que ceux obtenus après un traitement par CAR-T ou par bispécifique anti-BSMA. Pour eux, c'est la dernière option thérapeutique disponible qui permettrait de bénéficier d'une survie inespérée.

Ensuite, ils font quelques remarques sur le PUT-RD et l'accès précoce, où ils aimeraient être beaucoup plus associés. Voilà ce que l'on peut dire de cette contribution.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Merci. Madame Vignon, vous avez la parole.

Mme le Dr VIGNON.- Merci beaucoup de m'avoir proposé cette expertise sur le talquéтамab. Je voulais refaire un point sur les lignes de traitement disponibles actuellement dans le myélome multiple. Le myélome multiple est une maladie qui a bénéficié d'énormément de nouveaux traitements dans les huit dernières années. Actuellement, le traitement de première ligne est l'association d'une immunothérapie (en général le daratumumab) avec le REVLIMID. En deuxième ligne, il y a régulièrement l'utilisation d'un inhibiteur du protéasome. Dès la troisième ligne, les patients peuvent être considérés comme triexposés et on peut poser la question des nouvelles immunothérapies.

Actuellement, on a deux anti-BCMA qui sont proposés et disponibles en pratique courante. Il y a la thérapie cellulaire par CAR-T cells et deux anticorps bispécifiques, le TECVAYLI et l'elranatamab. Il y a deux questions qui peuvent être considérées comme des besoins médicaux non couverts. Il y a les patients réfractaires aux anti-BCMA, où peut se poser la question de ce médicament, et également la question d'un bridging avant CAR-T cells, où il y a parfois toutes les options thérapeutiques qui sont épuisées et pour laquelle on préfère ne pas proposer un anti-BCMA avant CAR-T cells.

Actuellement, on présente un nouvel anticorps bispécifique qui est le talquéтамab, qui vise un épitope différent des autres bispécifiques. C'est le GPRC5D. Cet épitope est présent sur les cellules matures, moins présent sur les B très matures comme le BCMA. Il a la particularité d'être présent aussi sur les follicules pileux, d'où un profil de toxicité particulier décrit plus tard dans la présentation.

En ce qui concerne les résultats de cette étude, ils ont été très bien présentés. C'est une étude de phase 1-2. Il n'y a pas d'essai randomisé, comme pour les autres bispécifiques et comme les CAR-T cells que nous avons déjà étudiés. C'était des patients extrêmement lourdement prétraités, avec des patients qui étaient tous triples réfractaires, une grosse partie de patients qui étaient autogreffés (jusqu'à 30 %). Il y avait 30 % de maladies extramédullaires et une partie des patients qui étaient pentaexposés.

On a un critère de jugement principal qui est discutable, qui est la réponse globale, en sachant que dans cette maladie, on s'intéresse surtout à la survie et à la survie sans progression ou à la profondeur de réponse, puisqu'on sait que les patients qui sont en VGPR ou en réponse complète ont des réponses nettement plus prolongées. Je vous ai mis quand même les résultats de la publication qui montraient des taux de réponse de VGPR ou plus qui sont quand même importants, de l'ordre de 50 %.

On a clairement un médicament qui a fait une preuve de son efficacité sur une population de patients lourdement prétraités. Ce taux de réponse globale de 70 % est complètement comparable avec ce qui a été observé sous anti-BCMA bispécifique et sous CAR-T cell avec des patients qui avaient des profils à peu près pareils, de lourdeur de traitements antérieurs.

Je voulais faire un petit point sur la tolérance. Comme je vous le disais, il y a quand même un profil de tolérance qui est extrêmement particulier et qui a vraiment un effet classe lié au GPRC5D. Ce qui est rapporté, c'est jusqu'à 50 % de dysgueusies, 30 % de dysgueusies de grade 3, et il faut voir qu'avoir une dysgueusie de grade 3, c'est vraiment ne plus pouvoir manger du fait d'un œdème muqueux, d'une altération du goût, d'une dysphagie, avec des patients qui peuvent perdre du poids.

Les exfoliations cutanées, c'est très particulier. Ce n'est pas forcément très douloureux, mais c'est très impressionnant et cela peut gêner le patient au quotidien. Cela a été une cause quand même d'arrêt de traitement. Il faut voir que c'était des patients qui étaient en dernière ligne et chez qui on avait présenté le médicament comme une alternative et pour lesquels il n'y en avait pas d'autre, donc ils ont accepté le traitement et continué le traitement. Quand le médicament va se positionner en première et deuxième ligne, ce sera assez différent et la toxicité peut être considérée comme moins acceptable.

Cela va nécessiter aussi une organisation des services, qui vont devoir se mettre en rapport avec les services de dermatologie puisqu'il y a une prise en charge spécifique à avoir avec des corticoïdes, des crèmes à appliquer et toute une éducation thérapeutique des patients qui est très différente de ce qu'on a quand on prescrit de la chimiothérapie, où on n'est pas habitué à avoir ces effets secondaires particuliers.

En viens au profil de tolérance sur la diapositive suivante. En ce qui concerne les CRS, c'est exactement le même qu'avec les bispécifiques, avec un taux de CRS comparable. On a quelques effets secondaires graves neurologiques, pas tellement d'ICANS, mais quand même des cris, des tremblements, des neuropathies.

Ce qui est quand même rapporté par le laboratoire, c'est qu'on a un taux d'infections présent chez une population de patients lourdement prétraités, mais dans des méta-analyses qui reprennent l'ensemble des infections sous bispécifiques et thérapie cellulaire, il a l'air quand

même de ressortir que les anti-BCMA sont un peu plus pourvoyeurs d'infections et de neutropénies. Ce sont des analyses poolées, ce ne sont pas du tout des essais randomisés et ce sont des choses qui doivent être consolidées, mais cela semble assez logique avec la cible.

Comme je vous le disais, BCMA est vraiment sur les plasmocytes matures et induit une hypogammaglobulinémie très profonde et très prolongée, avec des taux d'infections importants et cumulatifs dans le temps, des patients qui continuent à s'infecter, tandis que quand on utilise une autre cible, et en particulier le talquéтамab, on a l'air d'avoir un taux d'infections un peu plus faible et donc un profil de tolérance un peu différent.

Après, du fait de ses effets secondaires cutanés, ce n'est pas forcément quelque chose qui va nous faire choisir le talquéтамab en premier, même chez un patient fragile.

Pour conclure, on est face à un médicament qui répond à une maladie grave dont le traitement ne peut pas forcément être décalé puisque le myélome multiple en rechute est une urgence thérapeutique. Il y a actuellement dans l'indication de l'AMM des alternatives disponibles qui sont les anti-BCMA, que ce soit les anti-BCMA bispécifiques ou les CAR-T cells, mais il y a un besoin médical non couvert qui sont les patients réfractaires ou en attente de CAR-T cell, où ce médicament pourrait tout à fait se positionner.

Ce qu'on peut regretter, c'est que les données présentées par le laboratoire, qu'a présentées le chef de projet, ce sont surtout les patients qui n'étaient pas exposés, les cohortes A et C. Il y avait une cohorte B qui incluait 51 patients qui étaient avant exposés, qui a été présentée à l'ASCO en présentation orale, où ils avaient 60 % de réponse globale, une PFS autour de 5 mois, donc clairement un signal de réponse, mais ce n'est pas le dossier qui a été présenté par le laboratoire. Actuellement, il y a cette restriction aux patients chez qui aucune autre alternative n'est disponible, et qui correspond à ces patients-là qui ne seraient pas éligibles à un anti-BCMA, soit parce que trop fragiles soit parce que déjà exposés.

Actuellement, le positionnement du laboratoire, ce sont des associations — il n'y a pas d'essai de monothérapie randomisé comme les autres bispécifiques — avec finalement une politique très rapide d'association avec un autre bispécifique. Il y a déjà un essai de phase 2 en cours de teclistamab-talquéтамab, ou une association avec un immunomodulateur tel que l'IMNVID. Nous aurons les réponses de ces essais rapidement, je pense. Ce sont probablement des bispécifiques qui vont monter les lignes très rapidement.

Je suis disponible si vous avez d'autres questions.

M. Pr CLANET, Vice-Président. - Merci. Sylvie Castaigne ?

Mme le Pr CASTAIGNE, membre de la CT. - Je me suis concentrée simplement sur la discussion du SMR et de l'ASMR. Je ne vais pas reprendre tout ce qui a été très bien dit. Pour la discussion du SMR, TALVEY est le premier anticorps bispécifique qui cible un antigène GPRC5D, qui a un nom à coucher dehors, comme vous le voyez entre parenthèses, et qui est présent sur les plasmocytes du myélome, effectivement avec une moindre hypogammaglobulinémie comme conséquence par rapport aux anti-BCMA, mais une toxicité off target qui est très importante sur les kératinocytes.

Il y a également une petite toxicité cérébelleuse qui est évoquée dans le dossier. Après, il n'y a pas beaucoup de description.

Le point fort, c'est que c'est un nouvel anticorps ciblant un nouvel antigène. D'autre part, c'est un bispécifique, donc il rapproche les lymphocytes T contre la cible myélomateuse, ce qui est effectivement un avantage. L'étude pivot montre des taux de réponse élevés, autour de 70 %, avec des taux de réponse complète de 35 % environ. En réalité, comme l'a dit Marguerite, c'est tout à fait cela, on ne peut pas tellement dire que ce sont de meilleurs taux que ce qui avait été observé avec les autres anticorps bispécifiques anti-BCMA ou même les CAR-T.

D'autre part, l'étude a bien eu lieu chez des patients qui sont en maladie grave, en échec de traitement, en « quatrième ligne » après avoir reçu tous les traitements de référence. Ce sont des points positifs en faveur du SMR, on va dire.

Concernant les points faibles, si on peut dire, il y a d'abord la qualité de l'étude. C'est une étude de phase 1-2, ce que nous avons déjà vu quand nous avons évalué TECVAYLI. C'était déjà une étude de phase 1-2. C'est une phase 1-2 qui, en plus, a mêlé après dans des cohortes A et C des patients venant de la phase 1 et de la phase 2 dans chacune des cohortes, et d'autre part des patients qui étaient traités soit avec la dose de 0,4 milligramme par semaine, soit la dose de 0,8 milligramme toutes les deux semaines. C'est-à-dire que c'était des doses qui avaient été issues de la phase 1 et qui ont été mises dans la phase 2 dans deux groupes différents si on fait les cohortes A et C.

C'est pareil, dans les deux cohortes, il y avait des patients qui venaient de la phase 1 et de la phase 2. C'est donc un peu acrobatique, comme je l'ai mis dans mon rapport, comme essai. C'est ce qu'ils appellent un essai adaptatif. Je pense que Sylvie nous en reparlera peut-être.

D'autre part, on a un critère de jugement qui est précoce, puisque c'est simplement la réponse immédiate, et on a un recul faible. Les médianes de PFS sont autour de 10 mois.

D'autre part, il y a un autre point faible qui a été bien montré par Marguerite, mais j'étais contente d'avoir son avis parce qu'en lisant le dossier j'avais tilté beaucoup sur la dysgueusie qui atteint quasiment 50 % des patients. Je n'avais pas remarqué que c'était 30 % de grades 3, ce qui est quand même beaucoup pour la dysgueusie, et cela entraîne assez souvent évidemment un amaigrissement, puisque comme l'a dit Marguerite, les patients ne mangent plus.

C'est quand même quelque chose qui est très différent de ce qu'on observe avec les autres thérapies, en particulier par anticorps ou même CAR-T.

La place dans la stratégie thérapeutique n'est pas évidente, puisque si on lit l'AMM, d'abord, c'est une AMM conditionnelle, mais les autres anticorps avaient aussi une AMM conditionnelle, en attente de phase 3, mais si on lit l'AMM, cet anticorps se place au même niveau que les traitements anti-BCMA, que ce soit ABECMA ou les CAR-T.

Si on regarde comment on peut positionner TALVEY par rapport aux anticorps anti-BCMA qui sont TECVAYLI et ELREXFIO que nous avons vus très récemment, rien ne permet de les différencier sur le plan de l'efficacité. On ne peut pas dire qu'il y a un anticorps qui est meilleur

qu'un autre. C'était le même genre d'étude, de phase 1-2 ou de phase 2, donc le même niveau de preuve. Les critères de jugement étaient les mêmes, c'est-à-dire les taux de réponse, et les suivis n'étaient pas très longs.

Sur le plan de la tolérance, par contre, comme je l'ai dit, il y a des différences. C'est-à-dire qu'on va avoir un peu plus d'infections avec les anticorps anti-BCMA, on va avoir plus de toxicité cutanée ou muqueuse avec le TALVEY, mais finalement, l'AMM était donnée avec un rapport bénéfice/risque admissible pour les deux classes d'anticorps. On ne peut donc pas dire là non plus qu'il y ait un bénéfice à prendre l'un ou l'autre des traitements.

Si on regarde maintenant la place de TALVEY par rapport aux CAR-T, c'est-à-dire le CAR-T dont on dispose en France, ABECMA, qui est un CAR-T anti-BCMA, si on veut placer cet anticorps par rapport à TALVEY, on a la même discussion que celle qu'on avait eue quand on avait évalué ELREXFIO il y a très peu de temps. C'est-à-dire qu'on avait finalement conclu, lors de la dernière audition, qu'on allait dire qu'il fallait préférer les CAR-T qui ont un meilleur niveau de preuve, avec une étude de phase 3, dans le traitement des patients myélomateux en échec de traitement de référence, mais qu'on ne l'inscrivait pas dans l'indication et qu'on l'inscrivait dans le paragraphe sur la stratégie thérapeutique. Je trouve qu'évidemment, il serait logique de faire la même chose pour TALVEY, mais nous pourrions bien sûr reprendre cette discussion.

Sur la diapositive suivante, c'est l'ASMR. C'est plus facile. En l'absence d'étude comparative directe avec les traitements disponibles au même niveau de l'indication, on ne peut pas identifier une ASMR autre que l'ASMR V pour TALVEY. La demande du laboratoire d'une ASMR IV chez les patients ne pouvant pas recevoir un traitement ciblant le BCMA ne peut être retenue à mon sens car la définition de ces patients n'existent pas, ni dans la pratique, je pense, ni dans la littérature.

De même, le laboratoire demande une ASMR IV chez les patients qui auraient déjà reçu un traitement anti-BCMA. C'est vrai que c'est certainement intéressant, et c'est peut-être là que se placera l'indication de TALVEY, mais en fait, on a une cohorte B qui représente ces patients-là qui est faible, avec 51 patients, et qui d'ailleurs dans le dossier est présentée comme supportive. Je ne vois donc pas comment tout d'un coup, on mettrait une indication particulière chez ces patients en donnant une ASMR IV particulière. Je n'ai pas très bien compris la demande du laboratoire par rapport au reste du dossier. On la comprend en théorie, mais dans le reste du dossier, non.

Je proposerais donc une ASMR V dans l'ensemble de l'indication. Je rappelais que l'AMM était conditionnelle, puisqu'on avait dit à un moment qu'on allait l'indiquer dans l'ASMR, mais je ne sais plus si on doit le faire à chaque fois. Pour moi, le SMR se discute entre le SMR important et le SMR modéré à cause de la toxicité, et avec une ASMR V, sans faire de distinction.

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

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Je voulais revenir sur la comparaison indirecte qui a été proposée puisque comme vous l'avez compris, l'étude MONUMENTAL-1 qui est présentée dans ce dossier est un essai de phase 1-2 multicohorte qui ne présentait aucune comparaison. Ils sont donc allés chercher une comparaison sur données individuelles de cohorte prospective qui s'appelle LocoMMotion et qu'on va voir après.

Ce qui m'a interpellée, ce sont les traitements. Ces cohortes sont des observations de malades qui sont traités selon le choix de l'investigateur. Ma première question pour les experts cliniciens est la suivante. Nous allons voir après dans une autre pathologie que parfois, il y a des essais possibles randomisés contre ce qu'on appelle le standard of care, c'est-à-dire le meilleur choix du clinicien. Pourquoi n'est-ce pas envisagé dans ces situations dans le myélome ? Je trouve que c'est vraiment une position de principe de ne pas randomiser, parce que même si on ne peut pas choisir on qu'on n'a pas de traitement spécifique à proposer parce qu'il y a des développements concomitants, pourquoi ne pas proposer un schéma comparatif versus le choix du clinicien ?

C'est ma première question, d'autant que là, dans le choix du clinicien qu'on retrouve dans ces cohortes, il est très divers. Je ne sais pas si vous voulez aussi le commenter, mais j'ai trouvé que c'était des molécules données au mieux chez un malade sur six, cyclophosphamide, dexaméthasone, pomalidomide. Est-ce que pour vous c'est un comparateur pertinent ? Parce que tout va tourner quand même sur le choix de ce comparateur. Notamment, il n'y a pas de comparaison directe versus les anti-BCMA, ni les CAR-T.

Là, vous voyez qu'il y a 177 contrôles et une autre chose qui est frappée aussi dans ces comparaisons qui sont pourtant de bonne qualité, parce que ce sont des données prospectives. Ce sont des données individuelles, mais la limite que je vois, c'est qu'ils ont regroupé d'une part les données de deux cohortes sur cet essai de phase 1, phase 2 — on ne sait pas trop — et ils ont aussi regroupé les données de ces deux cohortes prospectives qui avaient a priori les mêmes critères d'éligibilité, mais qui ont été conduites dans des centres différents et dans des périodes différentes, puisque LocoMMotion a été réalisé entre août 2019 et octobre 2020 sur des sites européens et américains alors que MoMMent a fait suite à LocoMMotion, mais uniquement sur des sites européens.

Si on regarde même sur les périodes d'inclusion respectives de TALVEY, il me semble qu'il y avait d'autres traitements qui auraient pu être à disposition des cliniciens, qui ne me semblent pas représentés dans ces cohortes.

Si on regarde les résultats, pour revenir sur les données individuelles qui ont été utilisées et qui sont donc à chaque fois des regroupements de deux types de données, comme on a des données individuelles, ils veulent estimer l'effet du traitement chez les traités, c'est-à-dire comment la prise de TALVEY a modifié l'évolution des malades, avec la complication qu'il y a deux schémas thérapeutiques. Ils font donc deux analyses distinctes, l'une pour regarder la posologie de 0,405 milligramme par kilogramme par semaine, et une autre population qui a reçu 0,8. Cela fait donc deux analyses distinctes, mais il y a des critères de jugement qui sont multiples. Avant d'arriver à la PFS et l'OS qui sont les critères que vous privilégiez, on a tout un tas de critères de réponse, de durée de réponse, de type de réponse, et puis on a des analyses multiples puisque sur chaque population, on prend tous les malades, on prend le sous-groupe des malades qui a reçu au moins quatre lignes.

Je vous ai dit que là, leur objectif premier était d'estimer l'effet du traitement chez les traités, mais il y a aussi l'effet du traitement chez tout le monde, l'effet du traitement sur la population d'équilibre, et puis on fait de l'appariement, on fait de la régression, on n'a que l'embarras du choix en termes de résultats.

Ce qui m'a gênée, c'est qu'il y a une possible violation d'hypothèse de positivité, surtout avec la dose de 0,405 milligramme par kilogramme. Je ne sais pas si vous voyez, mais aux deux extrémités, il y a surtout du rouge et peu de bleu, donc cela veut dire qu'il n'y a pas de malades traités qui avaient des probabilités faibles de recevoir un traitement, ce qui semble un peu attendu mais ce qui est un problème pour ces méthodes.

Par ailleurs, il y a des différences résiduelles puisque sur la distribution des différences moyennes standardisées sur les facteurs qui sont retenus, même s'ils ont omis la cytogénétique – et je ne sais pas si vous voulez revenir dessus comme facteur modificateur d'effet potentiel, qui est complètement ignoré dans ces analyses – il y a des points bleus qui se rapprochent de la barre qu'ils ont retenue d'équilibre de 0,20, en sachant que dans la littérature actuellement, la barre d'équilibre retenue, ce n'est pas une différence moyenne standardisée de 20 %, mais de 10 %, qui est considérée comme acceptable.

Les différences qui sont montrées après sur les populations en termes de PFS et d'OS me semblent à prendre avec précaution du fait de toutes ces limites.

Voilà, j'ai essayé de faire vite.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Y a-t-il des questions ? Est-ce que nous voyons l'accès précoce à la suite et nous discutons tout après, ou pas ? Que faisons-nous ?

Un chef de projet, pour la HAS.- Habituellement, vous faites le vote de droit commun d'abord avant de passer à l'accès précoce. Non ?

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Oui, mais c'est pour Madame Vignon. Cela veut dire qu'il faut qu'elle se déconnecte et qu'elle se reconnecte.

Un chef de projet, pour la HAS.- Ce sont les mêmes données donc nous pouvons tout à fait en discuter dès maintenant.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Je pense que nous pouvons en discuter là, lui poser des questions complémentaires puis voter et rediscuter l'ensemble. Cela lui évitera de se reconnecter.

Un chef de projet, pour la HAS.- Bien sûr. Je rappelle le périmètre restreint de l'accès précoce post-AMM, puisque nous sommes en plus chez des patients pour qui aucune option thérapeutique n'est disponible (hors les thérapies cellulaires) — cette phrase avait été indiquée du fait de l'impossibilité de positionner ces traitements par rapport aux CAR-T — et sur l'avis d'une réunion de concertation pluridisciplinaire. C'est le périmètre sollicité par le laboratoire.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Madame Vignon, avez-vous des commentaires sur l'accès précoce ?

Mme le Dr VIGNON.- Pour les points de l'accès précoce, cela reste une maladie grave dont le traitement ne peut pas être différé. Les options thérapeutiques peuvent être épuisées. Il y a deux situations où probablement, si ce médicament est disponible, on l'utilisera. C'est après échec d'un bispécifique anti-BCMA ou en bridging avant des CAR-T cells. Ce sont des situations

où on est encore sans option thérapeutique disponible. Effectivement, cela correspond à « lorsque toutes les options thérapeutiques ont été épuisées ».

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

Mme le Pr CASTAIGNE, membre de la CT.- J'avais fait une diapositive qui n'était pas tout à fait comme cela. C'est-à-dire qu'effectivement, c'est une maladie grave et invalidante, il n'y a pas de problème. Existe-t-il un traitement approprié ? Moi, j'avais compris que l'indication telle qu'elle était écrite de TALVEY la positionnait en quatrième ligne exactement comme les anticorps anti-BCMA, et alors sur l'histoire des CAR-T, il y a une phrase qui n'est pas facile à comprendre, à savoir « hors thérapies cellulaires » entre parenthèses.

Pour moi, cela ne veut pas dire grand-chose. Pour moi, il y a des traitements appropriés quand les patients ont échoué après un IMiD, un anticorps anti-CD38 et un inhibiteur du protéasome, donc j'ai répondu « non » parce qu'il y a des alternatives thérapeutiques tel que je lis l'indication, mais je me trompe peut-être. Après, oui, c'est une thérapie innovante puisque c'est un nouvel anticorps, on va dire. Sur le fait que le traitement ne puisse pas être différé, non, puisqu'il y a des alternatives. Moi, je disais non à l'accès précoce. Je le voyais comme cela.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Étienne, tu as une question ?

M. le Pr LENGLINE, Vice-Président.- Cela peut se rapporter aux deux indications. J'ai noté que l'AMM avait été donnée avec deux posologies possibles. En fait, ils n'ont pas fait le choix d'une des deux cohortes. Déjà, cela me semble assez original. Je ne sais pas s'il y a d'autres médicaments comme cela. Est-ce qu'il n'y a pas de différence de toxicité ? J'ai compris que globalement, sur les critères intermédiaires d'efficacité, c'était à peu près similaire. La toxicité est la même, quelle que soit la posologie ? Comment allez-vous choisir ?

Mme le Dr VIGNON.- Il y a une toxicité un peu meilleure sur les quinze jours, mais ce n'est pas comparé l'un à l'autre, donc je ne sais pas à quel point on peut interpréter cela.

Mme le Pr CASTAIGNE, membre de la CT.- En fait, ils n'ont pas comparé les deux posologies. Il n'y a pas d'étude qui les ait comparées.

Après, on sent que dans le développement de ce médicament, c'était adaptatif, comme ils disent, et ils ont suivi un peu les choses. C'est-à-dire que d'emblée — parce que je me souviens que c'était le cas pour ELREXFIO, l'anti-BCMA — le laboratoire a indiqué qu'on faisait une dose hebdomadaire pendant trois ou quatre mois, et après, on passait à un schéma plus espacé.

Ils ont dû être au courant de tout cela et ils ont fait d'emblée cette histoire de tester le schéma espacé toutes les deux semaines pendant la phase 1, et puis ils l'ont poursuivie dans une cohorte dans la phase 2. C'est pour cela qu'on s'est retrouvé avec plusieurs cohortes dans la phase 2.

Après, c'est ce que vient de dire Marguerite, quand tu lis les articles entre les lignes, il y a une tendance à un peu moins d'infections quand tu passes au schéma bihebdomadaire, c'est-à-dire que quand tu le donnes toutes les deux semaines, tu as un peu moins de risque infectieux

en utilisant ces anticorps, mais il n'y a pas de preuve de tout cela pour choisir entre l'une et l'autre.

Eux, ce qu'ils ont mis comme posologie à la fin, c'est que dans une première phase tu le fais toutes les semaines, et ensuite, tu l'espace toutes les deux semaines. Ils disent aussi que c'est pour que ce soit plus facile pour le patient, ce qui est vrai, avec moins de venues à l'hôpital.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Les données qu'ils montrent sur la PFS et l'OS ont l'air d'être meilleures avec la dose élevée, de 0,8 toutes les deux semaines.

Mme le Pr CASTAIGNE, membre de la CT.- Mais ce n'est pas comparé.

Mme le Dr VIGNON.- En fait, c'est 0,4 toutes les semaines ou 0,8 tous les 15 jours.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Ils ne les comparent pas. Cela m'a été donnée. Étienne, comment est-ce possible ?

M. le Pr LENGLINE, Vice-Président.- C'est très original de donner une AMM avec deux posologies.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- C'est quand même particulier.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Y a-t-il quelqu'un de l'ANSM qui peut nous dire si cela existe sur d'autres situations ? Est-ce un oubli ?

M. le Pr LENGLINE, Vice-Président.- Non, mais c'est que l'AMM a été donnée avec une étude de phase précoce.

Mme le Pr CASTAIGNE, membre de la CT.- Oui, et adaptative.

Mme HADDAD, pour l'ANSM.- Je n'ai pas la réponse.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Ce n'est pas la première étude qui teste plein de schémas. Là, on n'a pas tranché. Enfin, bon.

Mme le Pr CASTAIGNE, membre de la CT.- Ils ont dit que les deux étaient bonnes, en fait.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- C'est un peu surprenant. Y a-t-il d'autres questions ? Madame Vignon, nous allons vous remercier et en rediscuter. Merci de votre contribution encore une fois.

(Mme le Dr Marguerite Vignon quitte la séance.)

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Nous reprenons le droit commun. Patrick a une question.

M. le Dr NIAUDET, membre de la CT.- Je n'ai peut-être pas bien suivi, mais BCMA est-il toujours exprimé ou pas ? Y a-t-il des myélomes qui n'expriment pas BCMA ?

Mme le Pr CASTAIGNE, membre de la CT.- Il est beaucoup exprimé, en tout cas. Je ne sais pas ce que tu vas dire, Étienne, mais il est exprimé sur la majorité des plasmocytes tumoraux. C'est un antigène des plasmocytes, et en plus il est exprimé dans le myélome.

M. le Dr NIAUDET, membre de la CT.- Dans la présentation initiale, j'avais l'impression qu'il y avait des patients qui n'exprimaient pas BCMA.

M. le Pr LENGLINE, Vice-Président.- C'est un mécanisme d'échappement aux anti-BCMA, que ce soit les CAR-T ou les bispécifiques, donc tu peux perdre l'expression de BCMA, je pense, comme mécanisme tumoral d'échappement au médicament anti-BCMA, mais après les patients naïfs de traitement anti-BCMA, je pense, expriment BCMA presque tous.

M. le Dr NIAUDET, membre de la CT.- Ma question est de savoir s'il y aurait une catégorie de patients qui y échappent.

M. le Pr LENGLINE, Vice-Président.- Ils échappent tous. Cela ne guérit personne.

M. le Dr NIAUDET, membre de la CT.- Ils pourraient bénéficier de ce traitement.

Mme le Pr CASTAIGNE, membre de la CT.- Oui, c'est sûr. D'ailleurs, c'est pour cela qu'ils ont la cohorte B où il y a 51 patients, mais qu'ils ont décrite comme supportive parce qu'elle est petite. Ce sont des patients avec une indication un peu différente, tout d'un coup. Dans la littérature, c'est marqué. Quand tu as un échappement au traitement anti-BCMA, que ce soit après les deux anticorps ou que ce soit après un CAR-T BCMA et que tu donnes TALVEY, tu peux avoir de nouveau des réponses.

Dans ce sens-là, ce sera un médicament intéressant, mais là, ce n'est pas l'indication qui est écrite sur l'AMM, encore que l'AMM est rédigée de façon un peu floue. Ils disent à la fois que c'est après trois médicaments, comme les indications d'IMiD, anticorps anti-CD38, et comme les indications des anti-BCMA, et il y a aussi à la fin de la phrase « après échappement à toutes les thérapeutiques ».

M. le Dr NIAUDET, membre de la CT.- Oui, parce que cela pourrait être une petite catégorie de patients qui bénéficient de l'accès précoce.

Mme le Pr CASTAIGNE, membre de la CT.- De l'accès précoce, oui, mais tu voudrais dire que nous créons, nous, une indication chez les patients BCMA ?

M. le Dr NIAUDET, membre de la CT.- Oui.

Mme le Pr CASTAIGNE, membre de la CT.- C'est effectivement ce que revendique le laboratoire.

M. le Pr LENGLINE, Vice-Président.- Ils revendiquent toujours cela. C'est toujours le même mécanisme d'échappement à notre critère d'absence de traitement approprié. C'est-à-dire qu'on se met toujours dans la dernière ligne quand il n'y a plus aucun traitement, parfois sans même avoir à présenter des données de ces malades-là. Cela correspondrait à ceux de la cohorte B.

Mme le Pr CASTAIGNE, membre de la CT.- Oui, sauf que tu vois, eux-mêmes disent « on la présente comme supportive », donc elle ne fait pas partie du dossier initialement. Il y a 51 patients. Je ne dis pas que ce qu'ils ont obtenu comme résultat est faux, mais c'est bizarrement présenté.

Mme MASIA, pour la HAS.- Ils font la différence dans le droit commun, mais pas de l'accès précoce.

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

Mme le Dr BASSE, membre de la CT.- J'ai juste un commentaire pour le droit commun. Un peu comme cela a été dit, il y a en effet un taux de réponse globale intéressant, encourageant. Malgré tout, cela reste un essai de phase 1-2 et ce qui m'a marquée, c'est cette toxicité avec cette dysgueusie importante. Avec ces éléments, j'ai du mal à donner un SMR important. Je trouve la proposition de Sylvie d'un SMR modéré raisonnable. Il y aura sûrement des données avec des phases plus avancées par la suite, mais pour le droit commun, c'était déjà pour vous donner cet avis.

Mme le Pr CASTAIGNE, membre de la CT.- Cela m'a choquée en lisant le dossier. L'autre chose dans le dossier – et pour une fois je suis critique — c'est que tu as l'impression que c'est un peu mis sous le tapis. La dysgueusie, tu la retrouves dans les effets secondaires, parfois tu la retrouves du côté neurologique, parfois du côté cutané ou muqueux. Comme cela, elle est un peu partout, et quand tu additionnes, cela fait quand même beaucoup de patients.

Mme le Dr BASSE, membre de la CT.- En oncologie médicale, une dysgueusie, c'est très invalidant. Les gens maigrissent. C'est la catastrophe. C'est compliqué. C'est la sonde nasogastrique pour calmer cela.

Mme le Pr CASTAIGNE, membre de la CT.- Point de vue qualité de vie, c'est raté. Ça, c'est sûr.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Sylvie Castaigne, tu as dit « un peu de syndromes cérébelleux ». Le syndrome cérébelleux, ce n'est pas rien, quand même.

Mme le Pr CASTAIGNE, membre de la CT.- Je sais, mais c'est pareil, c'est marqué un peu entre les lignes quand tu le lis. Ils ont regardé par je ne sais plus quelle méthode où se trouvait l'antigène GPRC5D et en fait, il fixe sur les plasmocytes tumoraux, c'est vrai, sur les kératinocytes, et puis il y en a un peu qui se promène dans le cervelet, mais c'est léger. C'est-à-dire que tu as un tout petit peu de fixation dans le cervelet.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- C'est qu'il passe la barrière.

Mme le Pr CASTAIGNE, membre de la CT.- Tu vois, là, tu as un nystagmus qui se promène.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Cela dépend comment il est.

Mme le Pr CASTAIGNE, membre de la CT.- Il peut être dans l'ICANS, donc on ne sait plus.

Un chef de projet, pour la HAS.- Je me permets juste une précision concernant le profil de tolérance de TALVEY, qui est en effet marqué par une toxicité cutanéomuqueuse. Je voulais

revenir sur le chiffre qui a été annoncé concernant les dysgueusies. Les dysgueusies sont très présentes, pour un peu plus de 70 % des patients, mais c'est majoritairement du grade 1 et 2. C'est un effet indésirable qui reste très handicapant et à prendre en compte, mais a priori, nous n'avions pas de grades 3 chez 30 % des patients. Je n'ai pas cette information.

Mme le Pr CASTAIGNE, membre de la CT.- C'est vrai, tu as raison. C'était peut-être une faute de frappe dans le cerveau de Marguerite quand elle a parlé, parce que moi non plus, je n'ai pas vu de grades 3.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Attendez. Les 40 % plus 30 %, cela fait 70 %. Qui est-ce qui est le dénominateur dans la dysgueusie ?

Un chef de projet, pour la HAS.- Je pense que ce sont les patients qui ont eu une dysgueusie.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Il y en a donc bien 30 % qui ont un grade 3. Si le grade 1 est à 40 % et le grade 2 à 29 %, il en reste bien quand même 30 % qui ont un grade 3. Non ?

M. le Dr PERON, membre de la CT.- Non, je ne pense pas. Si on additionne les pourcentages, cela fait bien 70 % donc à mon avis, c'est le dénominateur global.

Mme MASIA, pour la HAS.- Ce sont 30 % des patients qui n'en ont pas eu, en fait.

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

Mme le Pr CASTAIGNE, membre de la CT.- Selon les tableaux que tu lis, les chiffres sont variables pour la dysgueusie et tu as beaucoup de mal à repérer la vraie toxicité, mais enfin, c'est sûr qu'elle existe.

Un chef de projet, pour la HAS.- Oui, bien sûr.

Mme le Pr CASTAIGNE, membre de la CT.- On a vu les photos de la peau. Cela ne s'invente pas.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Le chef de projet veut-il dire quelque chose ?

Un chef de projet, pour la HAS.- Non, je ressortais les chiffres de la dysgueusie, qui en effet ne sont pas évidents à lire.

Mme le Pr CASTAIGNE, membre de la CT.- Ils sont disséminés un peu partout.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Pour les anticorps anti-BCMA, pouvez-vous nous rappeler comment nous avons voté, l'ASMR en particulier ?

Un chef de projet, pour la HAS.- C'était un SMR important et une ASMR V dans le libellé d'AMM, c'est-à-dire chez des patients préexposés aux trois familles de médicament et qui ont progressé à la dernière ligne de traitement, sans faire de restriction.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Très bien. Nous discutons donc le niveau de SMR dans le contexte. Il n'y avait pas d'ISP non plus pour les anti-BCMA ?

Un chef de projet, pour la HAS.- Non, Michel.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Vous avez tous dit que le niveau de démonstration avec les anti-BCMA était à peu près de la même hauteur et que c'était le problème de la tolérance qui était le plus gênant avec celui-là par rapport aux autres. Nous votons l'ISP, le SMR et l'ASMR dans l'indication de l'AMM.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Mme LUZIO, pour la HAS.- Vous étiez 20 votants. Il y a 20 voix pour une absence d'ISP. Concernant le SMR, il y a 16 voix pour un SMR modéré, 3 voix pour un SMR faible et 1 voix pour un SMR important. Il y a 20 voix pour une ASMR de niveau V.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Très bien. C'est une absence d'ISP, un SMR modéré et une ASMR V. Nous passons au vote de l'accès précoce. On relit l'indication. C'est en monothérapie, lorsque toutes les options thérapeutiques ont été puisées (hors thérapies cellulaires) sur l'avis d'une réunion de concertation pluridisciplinaire. Nous votons.

M. le Pr MERCIER, membre de la CT.- Tu as bien fait de faire le libellé de l'indication revendiquée, « lorsque toutes les options thérapeutiques ont été épuisées ».

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Hors thérapies cellulaires.

Mme MASIA, pour la HAS.- C'est-à-dire que c'est dans le même niveau de stratégie que les autres anti-BCMA.

M. le Pr MERCIER, membre de la CT.- Madame Vignon a bien expliqué qu'on était dans les situations où la thérapie cellulaire ne pouvait pas être utilisée pour différentes raisons.

M. BEAUFILS, pour la HAS.- Je vous fais juste un rappel. Aujourd'hui, c'est le cinquième produit que nous voyons, en termes d'accès précoce, qui revendique la même indication. Nous avons vu ABECMA, CARVYKTI, puis deux anticorps spécifiques. Tous, en gros, revendiquaient la même indication dans le cadre de l'accès précoce. Aujourd'hui, CARVYKTI n'est plus disponible en France et a retiré son dossier, donc nous avons bien trois produits. Ce sont ceux qui sont marqués sur la slide, TECVAYLI, ABECMA et ELREXFIO, qui sont disponibles, pris en charge dans cette indication précise.

M. le Pr ENGLINE, Vice-Président.- Tout à fait, mais lorsque vous écrivez « lorsque toutes les options thérapeutiques ont été épuisées », est-ce que cela comprend ces trois produits ?

M. BEAUFILS, pour la HAS.- Ils ont aussi la même indication. C'est-à-dire qu'eux-mêmes sont utilisés quand toutes les options sont épuisées.

En fait, il y a toujours une dernière ligne. Il faut des données pour pouvoir identifier des patients, traités avec le produit pour lequel il y a une demande d'accès précoce, qui sont effectivement dans cette situation-là. Aujourd'hui, nous ne l'avons pas. Ils mettent toujours cela, « quand toutes les options thérapeutiques ont été épuisées ».

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Ils ont eu exactement le même libellé.

Mme MASIA, pour la HAS.- Ils ont exactement le même libellé. Après, on peut considérer que là, c'est lorsque toutes les options sont épuisées y compris TECVAYLI et ELREXFIO, mais encore faut-il avoir des données chez des patients qui ont échappé à TECVAYLI et ELREXFIO, et je crois que ce n'est pas le cas. Un dernier élément va être donné.

M. BEAUFILS, pour la HAS.- Il y a un dernier élément. C'est que nous avons vu les CAR-T en premier, donc nous avons donné des accès précoces. Ensuite, nous avons vu les anticorps bispécifiques, et il y avait l'histoire de disponibilité des CAR-T qui avait fait que nous avons aussi donné des accès précoces à ces anticorps bispécifiques. Pourquoi l'avait-on donné à TECVAYLI et ELREXFIO en même temps ? C'est parce qu'on les avait quasiment vus le même jour, ou à quelques commissions d'intervalle. Nous nous étions dit « nous les avons vus en même temps, donc comme ils ont les mêmes données, nous leur donnons l'accès ». Là, celui-là arrive un peu « après la bataille ».

M. le Pr MERCIER, membre de la CT.- C'est donc contradictoire avec la phrase « lorsque toutes les options thérapeutiques » car vous considérez que TECVAYLI et ELREXFIO sont en ligne d'après. Vous voyez ce que je veux dire ?

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Oui, c'est clair.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Mme LUZIO, pour la HAS.- Vous étiez 20 votants. Il y a 20 voix contre.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Nous votons donc les questions les unes après les autres.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Mme LUZIO, pour la HAS.- Vous étiez 20 votants. Pour le premier critère, il y a 20 voix pour. Pour le deuxième critère, « il n'existe pas de traitement approprié », il y a 20 voix contre. Pour le troisième critère, « le traitement ne peut être différé », il y a 6 voix pour et 14 voix contre. Pour « le médicament est présumé innovant », il y a 3 voix pour et 17 voix contre. C'est un refus de l'accès précoce.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Très bien. Y a-t-il d'autres points sur ce dossier ?

Un chef de projet, pour la HAS.- Non, merci Michel, c'est bon pour moi.