



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 17 juillet 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.

Examen — Post-AMM — Première demande — ABECMA (idécabtagène vicleucel) (CT AP-365)

Examen — Extension d'indication — ABECMA 260 — 500 x 1 000 000 cellules (Myélome multiple en rechute et réfractaire) (idécabtagène vicleucel) (CT-20857)

(Docteur Marguerite VIGNON rejoint la séance)

M. Le Pr COCHAT, Président.- Très bien. Merci de nous consacrer un peu de temps. On va voir ensemble ABECMA à la fois pour le droit commun en deuxième ligne et pour l'accès précoce. Le dossier va nous être présenté par notre chef de projet. Ensuite, on aura la participation en distanciel, mais elle sera là de l'association AF3M. Puis on vous passera la parole. Puis, on aura les rapports de Sylvie Castaigne et Sylvie Chevret en interne.

Un chef de projet pour la HAS.- Parfait. Aujourd'hui, vous allez étudier deux demandes. L'indication d'inscription de l'extension d'indication pour ABECMA et la demande d'accès précoce post-AMM. Vous voyez l'indication ici. On est dans le myélome, chez des patients qui ont reçu au moins deux traitements antérieurs qui incluent un agent immunomodulateur inhibiteur du protéasome et un anticorps anti-CD38. Vous voyez ici que j'ai mis en gras au moins deux traitements antérieurs. Je vais vous expliquer après pourquoi.

En ce qui concerne l'accès précoce, c'est une demande d'accès précoce sur le même périmètre que celui de l'AMM, et pour le droit commun, les revendications du laboratoire : un SMR important, une ASMR IV et pas d'ISP.

ABECMA, vous l'avez déjà vu dans sa précédente autorisation en 2021, les résultats étaient basés sur une phase II, non comparative. C'était une AMM conditionnelle et vous voyez que c'était au moins trois traitements antérieurs et, pareil, les trois principales classes thérapeutiques. Vous l'aviez évaluée, vous aviez octroyé l'AAP, l'accès précoce post-AMM en dernier recours, et vous aviez octroyé sur cette phase II un SMR important, une ASMR V. Vous avez réévalué cette indication avec au moins trois traitements en juin 2023 en utilisant une partie des résultats de l'étude randomisée ABECMA et vous aviez remonté l'ASMR au niveau IV. Aujourd'hui, sur les résultats pleins et entiers de cette étude de phase III, vous voyez que l'AMM obtenue, c'est au moins deux traitements antérieurs, donc on a avancé d'un cran.

Cela vous sera représenté, donc je vais passer assez rapidement. Vous allez voir cette étude, une phase III, randomisée en ouvert, randomisant ABECMA versus traitements au choix de l'investigateur parmi cinq protocoles. Il y avait des critères hiérarchisés, le premier la PFS évaluée par un comité indépendant en aveugle du groupe, pareil sur le taux de réponse globale, enfin, la survie globale. Ce sont des patients qui sont exposés aux trois classes, comme indiqué dans le libellé d'AMM, et qui ont reçu entre deux et maximum quatre lignes antérieures.

Des analyses intermédiaires étaient prévues pour la PFS et pour l'OS. Pour ce qui est de la PFS, la première analyse n'a rien donné. Sur la deuxième analyse, en avril 2022, la supériorité statistique est démontrée. Vous le voyez ici.

Du fait de la procédure hiérarchique, on analyse sur cette même base de données le taux de réponse. Pareil, supériorité est démontrée donc on continue la procédure hiérarchique. On passe à l'OS. Là, c'est non significatif. Il y a une analyse intermédiaire qui a été rajoutée en cours d'essai, la numéro 2, non significative. La troisième, la plus récente, c'est une base de données qui date d'avril 2023, toujours non significative, mais vous voyez que cette fois, les courbes se croisent. Les *hazard ratio* qui ne sont a priori pas constants en cours de temps. On soupçonne une violation de l'hypothèse de proportionnalité des risques qui voudrait dire que potentiellement, il y a un surrisque de mortalité chez les patients qui ont reçu ABECMA dans les neuf premiers mois, ensuite, il y aurait un potentiel bénéfice après.

Il faut noter que 65 % des patients du bras-contrôle ont reçu ABECMA après avoir progressé, pas de conclusion possible sur la qualité de vie. Sur la tolérance, elle est non négligeable avec ABECMA.

Voilà les choses qui vous seront présentées tout à l'heure. Je vais laisser à présent la parole à l'association de patients.

M. Le Pr COCHAT, Président. - On les fait rentrer.

(Bernard DELCOURT rejoint la séance)

M. Le Pr COCHAT, Président. - Bonjour Monsieur Delcourt. Je ne sais pas si vous êtes seul.

M. DELCOURT. - Oui, je suis seul, Laurent Gillot, notre Président, vous prie de bien vouloir l'excuser, en cette période de vacances, il n'a pas pu se rendre disponible.

M. Le Pr COCHAT, Président. - Pas de problème, on comprend tout à fait, on a vu rapidement la présentation globale du dossier d'ABECMA, dans le cadre à la fois de l'accès précoce et du droit commun. Là, on vous écoute dans le cadre de l'accès précoce. On vous laisse la parole pour cinq minutes à peu près, et il y aura peut-être des questions ou des commentaires après votre présentation.

M. DELCOURT. - Je voudrais d'abord insister parce que c'est un dossier que l'on suit depuis de très près. Le dossier ABECMA a fait l'objet de plusieurs examens pour un premier accès précoce, puis déjà un renouvellement, il y a un an, et à nouveau un renouvellement, parce que je pense que les négociations de prix ne sont pas abouties.

En tant qu'association, on se félicite qu'aujourd'hui, grâce à l'engagement de BMS, plus de 500 patients ont pu bénéficier de ce CAR-T en France, que le nombre d'hôpitaux où ce traitement est possible ne fait que croître. Aujourd'hui, si j'ai bien compris, le problème est plus un problème de disponibilité de lits dans les hôpitaux que de disponibilité du produit.

Vous avez pu voir que nos contributions sont toutes construites de la même façon. On s'appuie beaucoup sur notre baromètre AF3M, une enquête qu'on réalise à peu près tous les deux ans, la dernière d'attente de 2023. On a aussi une enquête qui a été menée avec un laboratoire, mais qui n'est pas encore publique aujourd'hui, et qui a ciblé plus particulièrement les malades qui ont bénéficié de CAR-T ou de bispécifiques. Ce qui nous a étonnés sur cette enquête, qui met en avant toujours les mêmes soucis des malades en termes de fatigue, d'être confrontés aussi à des douleurs et aux effets secondaires des traitements, c'est que c'est une population plus jeune que l'âge moyen des répondants à notre enquête. Cela nous a confirmé l'importance pour des malades de myélome confrontés à une forme de myélome très agressive.

Je suis atteint d'un myélome multiple, j'ai bénéficié de périodes de rémission, j'ai 16 ans d'ancienneté, et une première fois huit ans de rémission, et je touche du bois, j'arrive encore à nouveau à sept ans. Les malades qui sont concernés par ces nouveaux traitements, ce sont des gens qui ont des périodes de rémission très courte. Pour nous, c'est important et essentiel que l'on puisse trouver des solutions pour ces malades.

Pour la première fois on a fait une enquête rapide puisque, vu les délais pour vous transmettre notre contribution, on n'avait pas énormément de temps. On vous a joint *in extenso* les résultats de cette enquête sur trois questions toutes simples qui étaient : qu'est-ce qui a été le plus difficile pour vous au moment du traitement ? Quels sont les changements apportés par ce traitement à votre qualité de vie ? On a eu 35 réponses sur 500 malades qui en ont bénéficié, c'est un beau score. Et quel message aimeriez-vous transmettre à la HAS ? C'était l'occasion.

J'ai résumé dans la contribution, je vais m'étendre surtout sur la deuxième question, parce que quel changement apportait ce traitement par rapport à votre qualité de vie ? C'est tout de même le fait qu'après un traitement par CAR-T, il n'est pas nécessaire d'envisager un traitement d'entretien qui peut durer deux ans avec des effets indésirables. C'est un traitement qui a permis à un nombre de malades, et j'évoquais tout à l'heure que ces malades étaient plus jeunes que la moyenne des malades diagnostiqués pour un myélome multiple qui est de 70 ans, de reprendre une activité professionnelle, de reprendre une vie normale, de reprendre le sport.

Notre enquête-choc n'a pas de valeur statistique, elle a une valeur quali, c'est de faire remonter des réactions spontanées de malades ayant bénéficié des CAR-T. Je pense avoir résumé le message qui a été transmis par les malades, bien évidemment, lorsque vous avez bénéficié d'un traitement qui a fonctionné. Certes, je suis conscient qu'ils ne sont pas 100 %, il y a encore des malades qui, après un CAR-T, sont confrontés à une reprise de leur maladie, de leur myélome multiple, avec malheureusement une échéance vitale à nouveau engagée. Mais les remontées ont été : « vraiment un traitement efficace, merci d'avoir pu bénéficier de ce traitement par CAR-T. » Vous avez pu lire toutes ces réactions spontanées.

Voilà ce que je voulais vous dire aujourd'hui. Après, la dernière chose que je rajouterai, c'est qu'on n'a pas manqué de noter dans tous les avis de la Commission de transparence lors de l'examen des dossiers des anticorps bispécifiques, que vous mettez en avant que la supériorité

d'un traitement CAR-T par rapport à un traitement par anti-bispécifique aujourd'hui. Eu égard que, aujourd'hui, on a accès aux premiers résultats des études comparant ce traitement avec d'autres traitements existants. Certes, en tant qu'association, on regrette toujours de ne pas avoir accès aux dossiers des industriels, ni même à un résumé des données médicales, mais pour nous, tout va dans le bon sens. On espère que cet assez précoce sera reconduit à nouveau et surtout que ce traitement sera possible dans le cadre du droit commun et pris en charge par la Sécurité sociale.

Je vous remercie pour votre attention.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Merci beaucoup. Je rebondis juste sur un commentaire que vous avez fait au début. Vous disiez que les problèmes de disponibilité n'étaient plus des problèmes de disponibilité de lits que de produits. Je crois qu'effectivement, c'est ça actuellement. Les industriels nous disent que la production est actuellement au rendez-vous. Il y a effectivement aussi des problèmes de spécificité de lits.

Une question de Serge Kouzan.

M. Le Dr KOUZAN, membre de la CT.- Oui, bonjour Monsieur. Vous avez mentionné dans votre contribution qu'un des avantages, c'est de ne pas avoir de traitement d'entretien. Je voulais savoir quelle était votre position, et la position de votre association, sur le fait que les données dont nous disposons montrent qu'il y a une petite surmortalité initiale qui dure un an à peu près. Je voulais savoir quelle était votre position là-dessus.

M. DELCOURT.- Je l'ai dit à la fin. D'abord, en tant qu'association, on milite pour le fait qu'on puisse avoir accès aux dossiers tout ou partie ravalés. Vous avez bien plus d'informations que moi. Quand je vous ai dit que nous étions conscients que le CAR-T ABECMA, comme d'autres traitements aujourd'hui, n'étaient pas une solution miracle, et vous évoquez une surmortalité durant la première année de traitement, j'imagine. Je n'ai pas les statistiques. On n'a pas eu l'occasion d'avoir une présentation avec l'intergroupe francophone du myélome des données qui sont enregistrées dans le fichier Descartes. C'est prévu, mais cela n'a pas pu être fait avant cette intervention. J'imagine que oui, pour certains malades, c'est pour cela qu'il faut qu'ils puissent avoir accès à un lit en réanimation. Très majoritairement, on va surmonter les complications après avoir injecté un CAR-T, mais on n'est pas à 100 % de réussite. La surmortalité, j'en ai conscience, mais je ne sais pas. Je ne sais pas la chiffrer.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Je me permets juste un commentaire sur l'accès au dossier. Vous savez que l'ensemble des usagers et des associations de patients ont fait cette demande.

M. DELCOURT.- Oui, je sais. J'ai participé à la réunion.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Pour l'instant, il n'y a pas encore de réponse.

M. DELCOURT.- Je précise qu'en tant qu'association, on ne se positionnera pas en tant qu'expert médical. On sera attentif que sur des points tels que la qualité de vie des malades, on aimerait bien que dans l'accès précoce, le dossier qui précise comment sont collectées toutes les données. Quel est le dossier ? Quel est le questionnaire de qualité de vie ? On

aimerait être associé à ce genre de démarche. Par exemple, sur ABECMA, je n'ai pas vu ce dossier en ligne, le PUT-RD ? Avec tous ces sigles j'en finis par perdre mon latin.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Ce n'est pas grave. Merci. Catherine Simonin.

M^{me} le Dr SIMONIN, membre de la CT.- Bonjour Monsieur Delcourt. Je représente les patients à la CT. En effet, quand on fait une enquête associative, le seul biais qui existe et qui est flagrant, c'est que ce sont les bons réponders qui répondent aux enquêtes. Souvent, on a très peu de personnes qui sont décédées évidemment, les proches ne répondent pas forcément et ça biaise un peu les données du ressenti des associations.

En ayant le dossier, en effet, c'est à l'étude puisque Pierre Cochat, le Président, vient de nous l'annoncer, vous aurez des données complémentaires. Quand on voit qu'il y a une surmortalité dans la première année pour les personnes qui ont un myélome multiple et qui ont reçu un CAR-T cells, ça nous interroge, même en tant que représentant des patients, bien sûr. Quand on voit que la survie sans progression augmente, mais que la survie globale ne sort pas, c'est-à-dire qu'il n'y a pas de quantité de vie supplémentaire par rapport à d'autres traitements, dans l'essai qui a été comparatif, on ne peut que s'interroger.

Voilà ce que je voulais rajouter. Je comprends tout à fait la demande des associations, puisque je suis également à France Asso Santé, d'avoir accès à ces données pour justement avoir une analyse plus complète de la situation.

M. DELCOURT.- Mais la surmortalité, puisque vous l'évoquez, je suppose que vous me posez la question, mais je n'ai pas l'information. Pourriez-vous me dire de combien elle est ? Elle est double ? Elle est comparée par rapport à quoi ? C'est la surmortalité par rapport à un traitement standard actuel, c'est ça ? Par rapport au bras comparateur ?

M^{me} le Dr SIMONIN, membre de la CT.- Oui, c'est dans le dossier qui est confidentiel. À partir de là, je ne vais pas vous en parler aujourd'hui, je n'en ai pas la latitude, mais par rapport à Serge Kouzan qui vous a posé la première question, effectivement, il faut vous donner cette information, justement c'est important. Maintenant, je ne peux pas vous donner plus de détails sur cette information.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Je reviens tout de même sur ce que tu as dit, Catherine. Je ne sais pas si on donnera accès au dossier. Je n'ai pas dit cela. J'ai dit que c'était un sujet en cours, mais je n'ai pas la réponse et je ne peux pas aller au-delà aujourd'hui.

M^{me} le Dr SIMONIN, membre de la CT.- C'est ce que je dis. Je n'ai pas dit que c'était positif. C'est en réflexion.

M. DELCOURT.- Je voudrais réagir à votre réaction, Madame Simonin. Un des principaux biais de nos enquêtes, c'est que ce ne sont pas forcément les bons répondants qui répondent majoritairement, mais ce sont plutôt les gens de profession intellectuelle et les CSP +. On a un décalage. Les ouvriers, les employés sont peu représentés dans nos enquêtes, alors que j'imagine qu'ils sont tout autant touchés par le myélome multiple qu'un cadre supérieur. Ceci dit, je peux vous dire tout de même qu'on est en lien avec des gens pour qui cela ne se passe

pas bien. Entre autres, vous savez qu'on a un programme HéMaVie d'accompagnement relationnel téléphonique. Sans que je sache dire s'il y a des gens qui étaient sous traitement par ABECMA ou autres, mais un certain nombre de personnes qui bénéficient de cet accompagnement, l'accompagnement est stoppé lié à un décès.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Bien. Je suis désolé, Monsieur. Il faut qu'on interrompe parce qu'on doit ensuite en discuter avec nos experts.

M. DELCOURT.- Je vous remercie, je ne manquerai pas de questionner l'IFM sur cette question. Je vous remercie pour l'attention que vous avez eue et je vous souhaite une bonne poursuite de vos travaux, et merci Madame Simonin de nous représenter au sein de la Commission de transparence.

M^{me} le Dr SIMONIN, membre de la CT.- Je vous remercie.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Merci à vous. Bonne journée.

(Bernard DELCOURT quitte la séance)

M. Le Pr COCHAT, Président.- Très bien. Marguerite, on vous passe la parole.

M^{me} VIGNON.- Bonjour. Il y a pas mal de choses qui ont été présentées sur l'étude. Je vais revenir un peu sur le contexte du myélome multiple. C'est une pathologie grave où les patients ont souvent un traitement de première ligne qui permet une rémission prolongée. Il s'ensuit après plusieurs rechutes avec des rémissions de plus en plus courtes, et souvent des traitements jusqu'à progression, au moins à partir de la deuxième ligne.

On est actuellement avec tout de même une nette amélioration de l'espérance de vie des patients après le traitement de première ligne, avec en particulier un standard de traitement qui a émergé, qui est une association d'un anti-CD38 avec le REVLIMID et qui permet d'obtenir des PFS qui sont de l'ordre de cinq ans, juste avec cette association. Si on prend les patients les plus jeunes on est peut-être même autour de huit ans. Pour estimer une survie globale chez cette population, il faut un recul maintenant très important et des multiples lignes de traitement.

Je vous ai dit que les traitements de première ligne, le backbone, c'est anti-CD38 et lénalidomide, mais maintenant, la tendance est vraiment à l'utilisation d'une quadrithérapie. Or, chez les sujets jeunes, on utilise la plateforme Dara-VRD et Autogreffe, qui a été authentifiée par CASSIOPEE, qui a déjà obtenu l'AMM, et PERSEUS. Maintenant, deux essais ont été présentés récemment à l'ASCO chez des patients âgés sans comorbidité, donc non éligibles à l'autogreffe. Ces deux essais ont montré que le fait d'associer du VELCADE à un anti-CD38, qui est dureblimine permet d'améliorer la réponse globale de ces patients.

Il y a également des données qui utilisent le KYPROLIS dès la première ligne chez les patients les plus à risque. On est dans une situation où, en première ligne, les patients ont reçu un anti-CD38, un inhibiteur du protéasome et un immunomodulateur.

En deuxième ligne, on s'adapte à ce qu'a reçu le patient en première ligne, mais la molécule qui est en train d'émerger, c'est le pomalidomide ou le KYPROLIS, s'il n'a pas reçu. Après, on rentre dans des situations d'essais thérapeutiques. On est chez des patients, quand ils rechutent après une première ligne et qu'ils ont déjà été triple-exposés, surtout s'ils rechutent sous traitement avec des PFS extrêmement courtes de l'ordre de quatre mois. Clairement, une nette amélioration du traitement de première ligne en mettant un peu tous les médicaments dès le début, des temps de rémission très prolongés, mais une problématique dès la deuxième ligne, il n'y a pas de traitement de référence.

Dans les essais rétrospectifs de vraie vie qui ont été publiés, par exemple INI on a jusqu'à 90 traitements différents qui sont utilisés, donc une difficulté à définir un traitement dès la deuxième ligne, et une difficulté qui explique un peu le fait qu'il y ait cinq bras comparateurs dans notre étude.

Si on prend les derniers médicaments qui ont obtenu l'AMM dans le myélome multiple, on est vraiment sur des médicaments d'immunothérapie. Je vous ai parlé de l'anti-CD38 qui est maintenant disponible dès la première ligne pour tous les patients, quel que soit l'âge. Actuellement, les nouveaux médicaments, ce sont des médicaments bispécifiques qui sont disponibles après trois lignes thérapeutiques ou les CAR-T cells qui sont également disponibles en accès précoce. Actuellement, le choix entre l'un et l'autre est difficile, mais il n'y a pas de médicaments, qui ont l'AMM, après deux lignes de traitement. Il faut attendre une troisième ligne avec la problématique que, finalement, dès la première ligne, nos patients sont déjà triple-exposés.

Pour revenir à cette étude, elle a déjà été bien présentée, mais c'était une randomisation de deux pour un. Le *cross-over*, à mon avis, est important à prendre en compte pour l'analyse de survie globale, puisque 65 % des patients ont reçu ABECMA. C'était des patients relativement jeunes qui étaient avec une maladie grave. Ils avaient reçu en moyenne trois lignes de traitement. 25 % des patients avaient une maladie extra-médullaire. On a clairement un bénéfice en médiane de survie sans progression qui est de 13 mois versus 4 mois dans le bras ABECMA. L'effet semble se poursuivre et avec un taux de réponse qui est rapide : dès deux mois, la meilleure réponse est obtenue. Cela peut être intéressant chez des patients qui ont éventuellement des localisations menaçantes ou des douleurs importantes liées à leur maladie.

En ce qui concerne la tolérance, parce que ça va être tout de même une des discussions, ce qui pose encore problème dans l'utilisation d'ABECMA, c'est qu'on a tout de même 18 patients dans cet essai qui sont décédés avant de recevoir le traitement, avec un délai de fabrication qui reste tout de même important, qui est de l'ordre de 40 à 60 jours, selon les publications de BMS. Pour pouvoir inclure ces malades, il faut avoir des patients qui ont une maladie qui n'est pas rapidement menaçante, ou chez qui on peut utiliser un *bridging*, donc qui n'a pas épuisé toutes les lignes thérapeutiques. C'est ce qui fait que c'est difficile à comparer avec un bispécifique qui est utilisable immédiatement et potentiellement avec des patients un peu plus graves.

Il y a effectivement des décès qui sont liés au traitement, six décès liés au traitement. Parmi eux, deux CRS de grade 5 et quatre événements infectieux, clairement un surrisque infectieux chez ces patients.

Pour commenter un peu ces résultats, ce que je dirais, c'est qu'actuellement, le CRS, les procédures sont bien établies et probablement on a mieux appris à gérer ces patients et en particulier le *bridging* et la question de la masse tumorale au moment où on injecte les traitements. On est en train de mieux sélectionner les patients pour les CAR-T cells. C'est quelque chose qui fait partie de l'expérience clinique.

En ce qui concerne les événements infectieux, c'est une réalité avec vraiment la nécessité de mettre en œuvre des recommandations de prophylaxie, en particulier de vaccination, d'antibioprophylaxie, de substitution par immunoglobuline. C'est en train d'émerger. Il y a ce surrisque infectieux par rapport aux traitements de référence qui sont utilisés. Ce qui est compliqué à quantifier, c'est le surrisque infectieux par rapport au bispécifique, qui est l'autre traitement d'immunothérapie qui est utilisé dans cette situation, et qui se complique aussi d'un surrisque infectieux qui n'est pas du tout négligeable.

Quelque chose qui ressort énormément, pas dans l'étude, mais vraiment en interrogeant les patients et qui vient d'être présenté par l'AF3M, c'est qu'il y a une nette amélioration de la qualité de vie. C'est-à-dire qu'on offre aux patients une nouvelle période sans traitement où ils peuvent reprendre une vie quasiment normale. C'est vraiment quelque chose qu'on n'a pas l'occasion de réoffrir à ces patients si on leur propose des traitements de chimiothérapie, ou un traitement par bispécifique.

En conclusion, pour moi, l'étude permet de montrer une efficacité en PFS chez une population lourdement traitée et triplement exposée, une population qui présente tout de même un besoin médical non couvert actuellement. On n'a pas de données en survie globale, mais c'est compliqué à évaluer vu le cross-over. Il y a une meilleure activité sur le territoire, mais effectivement une grosse problématique puisque, en fait, si on passe cette AMM dès la deuxième ligne, la population des patients éligibles est énorme. On note 400 patients, je ne m'en rends pas compte, mais tous les patients sont triple-exposés dès la première ligne quasiment. On rentre donc sur une problématique d'accessibilité. Et il y a cette problématique des décès précoces qui passe probablement par une meilleure sélection des patients. Je suis disponible si vous avez des questions.

M. Le Pr COCHAT, Président. - Merci beaucoup. Sylvie Castaigne.

M^{me} le Pr CASTAIGNE, membre de la CT. - Je vais répéter ce qui a déjà été dit, c'est-à-dire qu'effectivement, il y a une évolution actuelle. Ce qui est demandé, c'est un changement de ligne puisque la première AMM, c'était pour des patients qui avaient reçu au moins trois traitements antérieurs. Maintenant, on voit avec une extension d'indication le même libellé d'indication, mais chez des patients qui auront reçu au moins deux traitements antérieurs. Effectivement, on avance d'une ligne.

C'est justifié sur la diapositive suivante, par ce qu'a dit Marguerite. C'est-à-dire que les patients actuellement sont de plus en plus souvent traités dès la première et au maximum dès la deuxième ligne par les traitements de référence que sont les anticorps anti-38, les inhibiteurs du protéasome et les immunomodulateurs. C'est ce qui est appelé dans le dossier les triples exposés. Ces patients sont triple-exposés dès la première ou la deuxième ligne, ensuite, finalement, on n'a plus de traitements à leur offrir que de reprendre les mêmes médicaments en les combinant de façon différente. Mais on peut dire qu'après la deuxième ligne, il n'y a pas de traitement de référence.

Ce qui est proposé, c'est que les patients qui sont en échec de ces traitements majeurs puissent recevoir plus rapidement les CAR-T cells plutôt que d'attendre une quatrième ligne où ils sont beaucoup plus graves, où la maladie a évolué, etc.

Les données du dossier, c'est toujours la même étude que celle qu'on avait vue en juin 2023, quand on avait accordé un SMR important et une ASMR IV pour ABECMA. En juin 2023, on avait des données qui étaient celles de 2022. Actuellement, en juillet 2024, on a les données un an plus tard avec une mise à jour qui a été faite en avril 2023. On arrive au moment où l'analyse qui est faite pour la PFS, qui est l'objectif principal, est l'analyse qui est mature. Elle doit être prise comme élément de référence.

On voit que pour la PFS il y a un avantage important au traitement par ABECMA dans cette étude randomisée. C'est l'objectif principal, les résultats sont complétés de façon significative par le fait qu'il y a plus de réponses avec ABECMA qu'avec les traitements standards. Il y a plus de réponses complètes, c'est très important dans le myélome, c'est une réelle efficacité, bien sûr, et les durées de réponse sont plus importantes. Les résultats d'efficacité d'ABECMA comparés dans cette étude phase II sont toujours présents, bien sûr, par rapport à ce qu'on avait vu en juin 2023, qui avait justifié le SMR important, qui me semble devoir toujours être retenu.

On parle depuis le début de la survie globale. Les données ne sont pas matures. On a 70 % à peu près des données qui sont matures, mais il y aura une analyse finale de cette survie globale. Néanmoins, ce qu'on peut voir maintenant, et c'est ce qui a été montré tout de même dans les PAR déjà et d'autre part qui a été envoyé par le laboratoire parce que ça lui a été demandé, l'analyse de survie telle qu'elle est avec l'actualisation d'avril 2023 montre effectivement un croisement des courbes avec une surmortalité précoce dans le bras ABECMA. C'est lié à ce qu'a dit Marguerite, c'est-à-dire ces 17 ou 18 patients qui sont décédés dans le bras ABECMA avant d'avoir pu recevoir le CAR-T. Ces patients n'ont même pas atteint la phase de conditionnement, c'est-à-dire le conditionnement lymphodépresseur qui précède les CAR-T. C'est probablement lié au fait qu'il faut attendre pour avoir le traitement de un à deux mois, le plus souvent deux mois. Pendant cette période, les patients s'aggravent, éventuellement on leur propose un traitement d'attente qui peut être toxique et ces patients meurent de leur maladie. Ils sont morts de leur maladie et pas de toxicité en vérité du produit bien sûr, dans les six premiers mois avant d'avoir reçu le traitement, mais après la randomisation, c'est pour ça qu'ils sont comptés.

D'autre part, il y a effectivement une surmortalité liée à des problèmes de tolérance, dont a parlé Marguerite également, et sur lequel je reviendrai sur la diapositive suivante.

Ensuite, dans la deuxième partie de la courbe, on voit au contraire qu'il y a un bénéfice d'avoir reçu ABECMA, ça fait cette courbe de survie.

Concernant la discussion du SMR, comme je l'ai dit, il est justifié de proposer à ces patients, à mon sens, de pouvoir recevoir ABECMA en troisième ligne et pas en quatrième ligne après deux lignes de traitement. D'autre part, on a des résultats significatifs dans cette étude, à prendre en compte.

Par contre, au niveau de la tolérance, et c'est ce que je voulais vous montrer sur la diapositive actuelle, c'est qu'on a tout de même, indépendamment des patients qui sont décédés après la randomisation avant d'avoir reçu le traitement par ABECMA, plus d'événements indésirables de grade 3, 4 et 5, avec décès, dans le bras ABECMA. C'est lié aux événements spécifiques des CAR-T, de syndrome de relargage des cytokines et les accidents neurologiques, mais c'est lié aussi aux infections. On sait de toute façon que les myélomes sont des patients qui s'infectent énormément. Ce qu'a dit Marguerite sur la prévention des événements infectieux qui devrait être mieux faite paraît important.

La deuxième chose, c'est qu'il est probable qu'il faut effectivement mieux sélectionner, c'est compliqué, les patients qui vont bénéficier finalement d'un traitement intensif comme les CAR-T, de façon à éviter d'ajouter un traitement qui est toxique chez des patients qui sont déjà extrêmement avancés ou fatigués par leur maladie.

Pour moi, on devrait maintenir un SMR important comme en juin 2023, puisque c'est le même dossier, même résultat.

Concernant l'ASMR. Au niveau de la stratégie, on veut donner le traitement finalement plus tôt, pour que les patients puissent en bénéficier plus tôt, ce qui est logique. Il faut savoir que les patients qui avaient été inclus dans cette étude **KarMMa** étaient des patients qui étaient en deuxième, troisième ou quatrième ligne. Ils correspondent parfaitement à l'indication qui est d'avoir reçu au moins deux lignes de traitement. Il n'y a pas de problème là-dessus.

Ensuite, au niveau de la troisième ligne, on n'a pas de traitement de référence parmi les traitements conventionnels. On n'a pas non plus de nouveaux médicaments, en particulier les nouveaux médicaments que l'on a vus récemment, positionnés en troisième ligne. Il n'y a donc pas de comparateurs qui vont concurrencer ABECMA au niveau de la troisième ligne. Tous les nouveaux anticorps que l'on a vus sont positionnés en quatrième ligne.

Il paraît justifié idéalement de maintenir l'ASMR IV qui avait été préconisée en juin 2023.

Pour moi, il n'y a pas lieu de modifier les appréciations SMR important, ASMR IV, mais bien sûr, la discussion est ouverte. Dans l'avenir, il faudra un jour peut-être revoir le dossier avec les résultats de l'analyse finale sur la survie.

M. Le Pr COCHAT, Président. - Très bien, merci Sylvie. Sylvie Chevret.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT. - Je voulais revenir sur l'essai lui-même. Vous avez dit que la demande concerne les malades qui ont deux lignes. La médiane du nombre de lignes reçues de traitement est à trois. Il y a juste un quart des malades de l'essai qui n'avaient que deux lignes antérieures. Je ne sais pas si cela pondère un peu d'enthousiasme par rapport à cette indication.

La deuxième chose, ce sont les modifications qui ont eu lieu en cours d'étude. Puisqu'une analyse intermédiaire de la survie a été ajoutée après l'inclusion du dernier patient. Il est écrit clairement dans le protocole que c'étaient des analyses qui étaient hiérarchisées, « mais que l'analyse de la survie serait réalisée quels que soient », c'est écrit noir sur blanc, « les résultats en termes de PFS et de réponse ». Je trouvais cela un peu étrange.

Quoi qu'il en soit, on a des données sur la survie, comme vous l'avez vu. C'est la troisième analyse intermédiaire qui a été réalisée. Il y a effectivement une absence de bénéfice globale quand on applique un modèle de Cox qui suppose que l'effet est constant au cours du temps. Selon cette allure de courbe, avec un croisement assez évident pour tout le monde, la FDA a demandé une estimation avant et après six mois. Je ne sais pas pourquoi ils ont choisi six mois. Le laboratoire a donné des estimations de taux de survie que j'ai essayé de représenter sur cette figure, qui sont faites par intervalle de trois mois. Je ne sais pas si c'est volontaire pour avoir une imprécision, puisqu'on a moins de données et de ce fait, aucune surmortalité n'est significative. Même si vous constatez que dans les trois premiers mois, pour répondre un peu tout à l'heure à la question, le HR est à 2.5 et il diminue, comme vous voyez le point, pour devenir non significatif, puis passer en dessous de 1, suggérant un bénéfice avec un temps à long terme.

La deuxième chose qu'a faite le laboratoire pour essayer de nous convaincre de l'intérêt sur la survie a été de considérer qu'il y avait des switches dans le bras contrôle qui étaient autorisés en cas de progression, bien évidemment, ce qui ne modifiait pas l'allure de la PFS.

Sur la surmortalité, vous avez dit que c'était lié au fait que les malades mouraient avant de recevoir les CAR-T. Il y a une question pour l'expert : dans la mesure où il me semble que ces malades bénéficient d'un *bridging*, comme c'est habituel dans toute procédure de CAR-T cells, je me suis demandé pourquoi le *bridging* des malades des CAR-T était moins efficace que le traitement du bras standard.

Je poursuis. Dernière diapositive, ce sont les analyses post-hoc qui ont été ajoutées à la fin des inclusions en essayant d'évaluer ce qui pourrait se passer si les malades n'avaient pas switché. Il y a deux analyses au départ qui correspondent à des analyses en sous-groupes qui sont biaisées, de mon point de vue, d'abord parce qu'elles conditionnent la population sur le futur. Il faut être traité et avoir été évalué pour la première.

Pour la deuxième, on supprime seulement les décès précoces puisqu'on ne prend que les traités. Comme les traitements par CAR-T, il faut attendre 40 jours, alors que le traitement standard est appliqué tout de suite, cela introduit un biais d'immortalité qui est en plus différentiel, donc c'est biaisé. Enfin, ils sont partis sur des *estimands* hypothétiques. Je ne vais

pas revenir sur ce que c'est. C'est vraiment, non plus travailler sur la population en intention de traiter.

Ce que je voulais souligner et qui était bien dans cet essai, c'était de raisonner sur une *estimand* de traitement de *police*, celle qui nous intéresse, c'est-à-dire que se passe-t-il passe pour les malades, pour lesquels on prend la décision d'appliquer des CAR-T en intention de traiter. Là, ils reviennent sur ce choix en proposant une *estimand* hypothétique, c'est-à-dire que serait devenue la survie des malades si on n'avait pas proposé aux malades qui progressent dans le bras standard de recevoir les CAR-T. L'objectif est d'estimer des événements qu'on dit contrefactuels, puisqu'ils ne sont pas observés à partir de différents modèles. Ils en appliquent trois.

Le problème, c'est que les deux premiers supposent tout de même que la survie des malades à qui on donne des CAR-T est la même au moment de la randomisation ou après progression. Je voulais revenir aussi là-dessus avec l'expert. Est-ce potentiellement exact ? Dans la mesure où ils ont inclus des malades qui étaient en deux, trois, quatre ou cinq lignes, pourquoi pas ? Enfin, cela suppose qu'il n'y a pas de facteurs de confusion ou d'autres qui soient intervenus après progression. On ne le sait pas trop.

Dans tous les cas, quand bien même ces hypothèses seraient relativement raisonnables, ce que je peux concevoir, vous voyez qu'aucune de ces analyses ne conclut à un bénéfice significatif en survie.

Je voulais revenir enfin pour finir, parce que vous avez mis en avant un bénéfice sur la PFS, et c'est ma dernière question à l'expert. Quand je regarde les courbes, je suis tout de même un peu étonnée de voir qu'elles se rejoignent en moins de trois ans. La courbe IDCEL dégringole. Il n'y a pas du tout d'amorce de ce que vous appelez un plateau. On n'a pas l'impression que cela guérit qui que ce soit, et que cela interdit aux malades de progresser.

J'en ai fini.

M. Le Pr COCHAT, Président. - Très bien, merci Sylvie. Catherine Simonin.

M^{me} le Dr SIMONIN, membre de la CT. - Merci Pierre. Merci pour ces présentations. J'ai une question. A-t-il eu une analyse en sous-groupe pour les 25 % qui étaient en troisième ligne ? Y a-t-il moins d'effets indésirables ? Effectivement, si on prend les décès avant de recevoir les CAR-T dans la courbe, cela biaise tout de même l'analyse. Sur ces patients, y a-t-il moins d'effets secondaires, moins de relargage des cytokines ou elles sont mieux gérables ? Avec les CAR-T cells, l'avantage n'est pas d'entretien sur des traitements avec des effets secondaires, donc une meilleure qualité de vie, mais est-ce cranté dans les essais ? Merci.

M^{me} le Pr CASTAIGNE, membre de la CT. - J'ai une seule réponse parce que je l'ai mis dans mon rapport. Concernant les analyses en sous-groupe, il y en avait quelques-unes qui étaient prévues dans le protocole. Concernant les lignes de traitement, ils ont fait le sous-groupe deux lignes de traitement versus trois plus quatre, ou deux, trois et quatre lignes de traitement. Les hazard ratios sont les mêmes. C'est tout ce que je peux dire.

Pour le reste d'analyses de la toxicité chez les patients qui étaient en deuxième ligne par rapport à ceux qui étaient en troisième ou quatrième ligne, je n'ai pas vu de choses là-dessus.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Mais cette analyse n'a concerné que la PFS. Il n'y a pas d'analyse en sous-groupe sur la tolérance.

M^{me} le Pr CASTAIGNE, membre de la CT.- Oui, c'est ça. Il n'y a pas d'analyse en sous-groupe sur la tolérance. Cela concernait la PFS et les réponses, et que ce soit la PFS ou les réponses, c'était pareil quelle que soit la ligne de traitement ou les lignes de traitements reçus.

Un chef de projet pour la HAS.- Je peux rajouter pour la qualité de vie, cela n'a pas été cranté, si je comprends bien la question, dans le sens où c'est un critère qui n'est pas hiérarchisé. En plus c'est une étude en ouvert, ce qui fait que les deux cumulés font qu'on ne peut rien en faire dans l'étude.

M^{me} le Dr SIMONIN, membre de la CT.- C'est dommage et c'est habituel. C'est une revendication aussi des associations de patients.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Pas seulement. Serge Kouzan.

M. Le Dr KOUZAN, membre de la CT.- Deux ou trois remarques. La première, c'est que je n'ai pas l'impression, dans le myélome, qu'on soit à un stade où l'on permette d'envisager un traitement curatif et j'aimerais avoir, de second de vue, les opinions de nos deux expertes.

D'autre part, je voulais savoir si, dans l'analyse de la mortalité, va-t-il être possible de décortiquer en donnant un poids relatif à la mortalité qui est due au fait que l'on a attendu, à la mortalité qui est due au fait que ce sont des complications qui vont pouvoir être mieux gérées avec les courbes d'apprentissage. Ensuite, quel est l'effet de gomme sur la mortalité du switch ?

M^{me} VIGNON.- Dans le myélome actuellement, il n'y a pas de traitement curatif, c'est certain et c'est certain que les CAR-T cells type ABECMA ne permettent pas l'obtention d'une guérison. On voit les patients rechuter, ce qui est d'ailleurs très difficile parce qu'ils ont beaucoup d'espoir dans ce traitement. On verra en avançant les lignes, mais pour l'instant, c'est surtout une ligne supplémentaire. C'est comme ça qu'on l'envisage.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Comment est-ce possible par rapport aux autres CAR-

M^{me} VIGNON.- Ce n'est pas la même maladie. On est sur des maladies avec de très fortes masses tumorales, des très polyclonales avec des clones qui développent des résistances. Contrairement aux lymphomes, on arrive à tuer la dernière cellule malade. Dans le myélome, on n'y arrive pas. Après, les CAR-T vont probablement s'améliorer. Il y a plein de CAR-T en développement, des associations et tout ça, mais pour l'instant, ce n'est pas un traitement curatif, c'est certain.

En ce qui concerne la toxicité, le fait de l'utiliser dès la troisième ligne permet d'avoir un traitement de *bridging* un peu plus efficace, donc moins de décès avant leucaphérèse parce qu'on n'a plus d'options thérapeutiques. Cela permet aussi d'avoir des patients « moins fatigués » parce que le risque infectieux dépend tout de même du nombre de lignes antérieures. Ne pas avoir un patient en huitième ligne au moment où on fait les CAR-T cells et où on ajoute la fludarabine et l'ENDOXAN, c'est probablement quelque chose qui est bénéfique.

Ce qui est important aussi, c'est que ces événements infectieux, contrairement aux bispécifiques d'ailleurs, sont vraiment précoces, ils sont dans la première année. Après, les patients ont moins d'infections, il y a tout de même un cap à passer. Ce n'est pas cumulatif dans le temps, c'est vraiment lié essentiellement à la cytopénie et au conditionnement de lymphodéplétif.

Je n'ai pas répondu à toutes les questions, je crois.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT. - Pourquoi la toxicité serait plus importante qu'avec le bras standard, initialement, le *bridging*, par exemple ?

M^{me} VIGNON. - Le *bridging*, ce ne sont pas les mêmes médicaments qui ont été utilisés. Je ne suis pas revenue sur toute l'étude, il y a tout de même des remarques méthodologiques. Les traitements de *bridging* qui étaient utilisés étaient peu toxiques. Ils ont choisi des associations, ce sont des bithérapies en association avec du KYPROLIS ou de l'elotuzumab. Ce ne sont probablement pas les mêmes, il faudrait voir quels *bridging* ont été utilisés ce ne sont probablement pas les mêmes médicaments.

L'autre chose aussi pour interpréter les cross-over qui est difficile, c'est que je crois qu'il faut que les patients aient tout de même eu au moins six mois de traitement avant de pouvoir avoir un cross-over. Il faut qu'ils aient au moins six mois après randomisation. Les patients les plus graves qui n'avaient pas les CAR-T cells et qui ont évolué n'ont pas eu de cross-over. Il y a tout de même une surmortalité chez ces patients qu'on ne peut pas évaluer. Ils n'ont pas eu les CAR-T cells et ils sont probablement décédés de leur maladie sans avoir les CAR-T cells. On ne sait pas.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT. - En même temps, plus précocement, la surmortalité est dans l'autre bras.

M^{me} VIGNON. - Oui, mais les patients qui ont évolué sous traitement après trois ou quatre mois de traitement, ils ont été considérés comme progressifs et ils n'ont pas eu de cross-over.

Pour définir le poids de la mortalité, c'est extrêmement difficile. Les complications infectieuses, dans tous les essais myélome, c'est la première cause de mortalité en dehors de la maladie. Ce n'est pas du tout une spécificité de ce traitement. En plus, il y a des contextes épidémiques qui font qu'à chaque fois, il faut voir quelle était l'épidémie en cours au moment où l'essai a été fait. C'est très compliqué à interpréter.

M. Le Pr COCHAT, Président. - Merci beaucoup. Patrick Niaudet.

M. Le Dr NIAUDET, membre de la CT.- Je voulais savoir s'il y avait une surmortalité qui persistait chez les patients qui avaient effectivement reçu ABECMA. On a bien entendu qu'il y a eu un nombre important qui est décédé avant d'avoir reçu le traitement. Mais si on prend uniquement ceux qui ont reçu le traitement, cette surmortalité persiste-t-elle et reste-t-elle importante ?

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Le problème, c'est le groupe contrôle. Ce qu'ils ont fait dans les deux premières analyses post-hoc, c'est ce que tu appelles la population des traités. Là, cela concerne ceux qui ont reçu ABECMA, mais simplement ils les ont comparés à ceux qui ont reçu le traitement contrôle. Comme le traitement contrôle commence tout de suite, alors qu'ABECMA, il faut attendre 40 jours en moyenne, ou en médiane je ne sais plus, pour le recevoir, tu introduis un biais de surmortalité puisque tu supprimes tous les décès précoces liés à la maladie progressive dans le bras ABECMA. Dans le bras contrôle, comme l'a dit Marguerite, il y a des malades qui progressent très vite et qui n'ont pas bénéficié d'ABECMA et qui peuvent mourir très vite aussi. Pour moi, c'est une analyse qui est biaisée.

De toute façon, quand bien même vous considérez que ce n'est pas biaisé, qu'il n'y a pas de biais d'immortalité, elle n'est pas significative non plus. Même en étant dans cette espèce de situation que je trouve très favorable à ABECMA, puisque on retire tous les décès précoces et on continue à faire la courbe de survie depuis la randomisation, le bénéfice en survie n'est pas significatif. Pour moi, c'est une analyse de sensibilité dans une situation la plus favorable qui soit pour ABECMA et qui ne montre pas de bénéfice global en survie.

Je ne sais pas si cela répond à la question.

M. Le Dr NIAUDET, membre de la CT.- Je comprends bien cet argument. Je posais cette question parce que j'ai entendu aussi qu'avec l'expérience, on apprenait à mieux poser les indications du traitement. Avec les contre-indications chez certains patients, on peut imaginer qu'avec l'expérience...

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Là, on est dans l'imagination, on n'est plus dans les données.

M. Le Dr NIAUDET, membre de la CT.- Non, mais je suis d'accord. Mais je pose cette question tout de même.

M^{me} VIGNON.- Pour répondre, face à la compassion ATT, mais il y a deux patients qui sont décédés de CRS. Ce sont des patients qui sont décédés sur les 280. Il faut considérer que ce sont des patients qui sont décédés d'ABECMA, des patients qui sont décédés de CRS. La surmortalité infectieuse est compliquée à interpréter.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- En même temps, l'essai randomisé sert à cela, Marguerite. S'il y a une surmortalité infectieuse dans un bras alors que cela existe dans la maladie.

M^{me} VIGNON.- Oui, bien sûr, mais ce qui est très compliqué, et je pense que c'est toujours le cas sur beaucoup d'essais, mais les patients qu'on traite maintenant par ABECMA, comme je

vous le disais, ils ont reçu la quadrithérapie en première ligne. Ce n'est pas les mêmes que ceux de l'essai qui n'ont probablement pas reçu tout à fait les mêmes lignes thérapeutiques. Les traitements que l'on proposerait s'ils n'ont pas ABECMA vont plutôt être des bispécifiques qui ont aussi une surmortalité infectieuse. C'est ce qui est compliqué, je trouve.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Très bien. Je suis désolé. Je suis obligé d'interrompre la discussion. On a déjà un pas mal de retard. Merci beaucoup, Marguerite, pour votre présentation et vos réponses à nos questions. Merci. Au revoir.

(Docteur Marguerite VIGNON quitte la séance)

M. Le Pr COCHAT, Président.- J'avais un commentaire sur la durée de quatre à six semaines pour les CAR-T. Je ne sais pas si Sylvie Castaigne a la réponse, mais j'avais demandé si on pouvait espérer des délais plus courts avec les CAR-T académiques. Ils ne sont toujours pas actés, mais sait-on cela ? Il me semblait que oui, cela permettait peut-être d'avoir des délais plus courts, ce qui serait assez important dans ce contexte.

M^{me} le Pr CASTAIGNE, membre de la CT.- Je n'ai pas la réponse pour l'histoire des délais. J'ai noté qu'en fin de rapport, mais le chef de projet va peut-être nous en dire plus, que le laboratoire disait qu'il progressait dans la mise à disposition, etc., et le raccourcissement des délais. Mais le chef de projet a peut-être plus de données que moi.

M. Le Pr COCHAT, Président.- La mise à disposition, je crois que oui, mais le raccourcissement des délais, je ne suis pas sûr.

Un chef de projet pour la HAS.- Non, je n'ai pas plus d'informations.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Merci.

M^{me} le Pr CASTAIGNE, membre de la CT.- Je voulais juste rajouter à propos du myélome, parce que tout à l'heure, je n'ai pas pu répondre à une question. C'est vrai que c'est une maladie qui a d'emblée des clones multiples de cellules. On a des résistances qui sont très rapidement présentes au fur et à mesure des traitements que l'on utilise. C'est pour cela qu'il y a un concept depuis Alix Sagnan depuis longtemps. C'est un concept qui a été très mis en évidence au moment de l'autogreffe de total-thérapie. C'est-à-dire qu'on essaye de mettre tous les traitements possibles ensemble dès le départ pour essayer d'éliminer le plus possible de clones. Malheureusement, il y en a toujours encore qui reviennent. C'est pour ça qu'on a ces rechutes.

Par contre, les traitements successifs, c'est ce qu'a dit Marguerite tout à l'heure, permettent d'augmenter régulièrement la survie. La survie a tout de même doublé dans les dix dernières années avec les nouveaux traitements. Là, ABECMA, je pense que c'est la même chose. C'est-à-dire qu'on rajoute une pierre à l'édifice, mais ce n'est pas non plus le traitement qui va guérir d'un coup. C'est vrai qu'il y a peut-être eu trop d'espairs qui ont été placés dans ce médicament. Dans l'étude, je pensais qu'on avait traité des patients qui étaient un peu en bout de course, si on peut dire, pour parler vulgairement. Du coup, ils sont morts en attendant le traitement. C'est pour ça qu'il faut sélectionner.

À partir du moment où on sélectionne les patients avec ce traitement, c'est évident qu'il y a des patients qui ne seront pas éligibles à ABECMA, tout simplement parce que la technique ne le permet pas. D'autre part, la toxicité de ce traitement est tout de même particulière. Ce traitement, s'il est utile, il sera utile à des patients sélectionnés. Il ne va pas tout résoudre. C'est ce qui a été dit tout à l'heure concernant l'âge des patients par le représentant de l'association. Ce sont des patients jeunes, en plus, qui vont être souvent plus traités avec ce médicament. Les autres patients, les patients plus vieux, on l'avait vu d'ailleurs dans les essais, seront plus facilement traités par les anticorps que par ABECMA.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT. - Je ne sais pas, je me permets d'intervenir sans lever la main, mais vous utilisez beaucoup de « si ». Si on gère mieux, si les effets indésirables, si on choisit mieux les malades, et si Paris était tout petit...

M^{me} le Pr CASTAIGNE, membre de la CT. - Parce que c'est comme ça souvent en onco.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT. - On est là pour juger les données.

M^{me} le Pr CASTAIGNE, membre de la CT. - J'admets. C'est un traitement qui ira pour certains patients et pas pour tous, c'est ce que je voulais dire dans le terme « sélectionnés ».

M. Le Pr COCHAT, Président. - Très bien. Jean-Christophe Lega.

M. Le Pr LEGA, membre de la CT. - Par rapport à l'interaction sur le hazard ratio, les modifications des hazard ratio, si je comprends bien Sylvie, la bonne manière de ne pas montrer d'effets, c'est de saucissonner comme cela les différents temps de suivi. A contrario, n'auraient-ils pas dû faire comme ils l'avaient fait dans l'opaque Diphazone, un centre cardiaque à traction de déjection causale, c'est de faire un test global de proportionnalité des risques.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT. - Ils l'ont fait, et d'ailleurs, on voit que les risques ne sont pas proportionnels. Il n'y a pas de question là-dessus. La question, c'est après, effectivement, c'est ce qu'ils font en donnant une estimation par période, en saucissonnant, comme tu dis, le temps, c'est tout à fait acceptable. Ce qui m'a gênée, c'est le fait qu'ils ont choisi des périodes toutes petites, alors que quand tu regardes la courbe... Le fait de choisir des périodes toutes petites, d'abord, l'estimation ponctuelle nous montre bien qu'effectivement, il y a une surmortalité précoce, c'est sûr, dans les six premiers mois, et qui diminue avec le temps. Ce que je veux dire, c'est qu'on n'arrive pas à la démontrer statistiquement.

Une de mes hypothèses, c'est le fait que comme tu prends une période très petite, tu as peut-être une incertitude plus grande que s'ils avaient choisi, par exemple, comme la FDA leur a demandé, des périodes de six mois. Je ne sais pas, je n'ai pas la réponse à ça, mais en termes d'estimation ponctuelle, ce qu'ils ont fait sur ma diapositive 2 est tout à fait correct. C'est ce qui est recommandé à faire quand il y a des courbes qui se croisent. C'est de donner une estimation non pas du HR global, puisque ce n'est pas qu'on ne peut pas le faire, c'est juste

que le HR global qui est donné donne une estimation moyenne du surrisque d'événement dans un groupe par rapport à l'autre. C'est comme si c'était la même chose tout le temps.

Alors que ce que j'ai reproduit dans un *forest plot* en mettant l'estimation par période du surrisque d'événement, de décès plus exactement, en fonction du temps, c'est tout à fait correct. Ça te permet de détailler comment l'effet du traitement se modifie dans le temps. Ce rejoint aussi la figure qu'a montrée le chef de projet, où il y a une estimation du HR, cette fois-ci, de façon continue dans le temps. Cela justifiait le fait qu'on n'a pas tellement d'incertitude sur le fait que l'effet du traitement sur la mortalité n'est pas constant au cours du temps.

M. Le Pr LEGA, membre de la CT.- Merci.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Très bien. On a 30 minutes de retard, donc on va s'arrêter là. On va passer au vote du droit commun en premier et de l'accès précoce ensuite, puisque c'est un post-AMM. Le bureau, qui comportait Etienne quand on a discuté, il est en vacances actuellement, était malgré toutes les réserves que l'on a bien entendues de Sylvie partant pour un SMR important, une ASMR IV. L'AP, on pensait en discuter effectivement avec les experts. Je vous laisse chacun à vos choix. On commence par le droit commun.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} LUZIO, pour la HAS.- Vous étiez 19 votants. Concernant l'ISP, j'ai 19 voix contre un ISP. Pour le SMR, 16 voix pour important, 3 voix pour modéré. Concernant le niveau d'ASMR, 13 voix pour le niveau IV et 6 voix pour le niveau V.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Ce n'est donc pas d'ISP, important, IV. Très bien. Merci Stéphanie.

On passe à l'accès précoce.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} LUZIO, pour la HAS.- Vous étiez 19 votants, et à l'unanimité, vous avez voté pour l'autorisation d'accès précoce.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Très bien. Merci.

Le chef de projet pour la HAS.- C'est juste pour savoir si vous êtes d'accord pour l'adopter sur table. Le deuxième point, c'est si vous êtes d'accord aussi pour ne pas demander d'EPI pour le droit commun, simplement demander l'analyse finale de survie globale.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Oui, les deux me vont, sauf si quelqu'un n'est peut-être pas d'accord. A priori, non. OK merci

Index

Nous vous indiquons que nous n'avons pas pu nous assurer de l'exactitude des éléments suivants :

Alix Sagnan18
 compassion ATT18
 dureblimine8

IDCEL14
 l'opaque Diphazone19
 PAR..... 11

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