



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 23 avril 2025

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 - Renouvellement - ELREXFIO 40 mg/ml (CT AP-454)

M. Le Pr COCHAT, Président.- Il nous reste ELREXFIO.

Une cheffe de projet pour la HAS.- Il s'agit de l'examen du renouvellement post-AMM de la spécialité ELREXFIO. Pour rappel, ELREXFIO est un anticorps bispécifique que vous avez vu déjà plusieurs fois. Pour rappel rapidement le contexte de cette réévaluation, ce que vous avez en rose, ce sont les éléments qui ont été rajoutés par la commission. En bleu, c'est l'AMM d'ELREXFIO.

Il avait eu un accès compassionnel en juin 2022, puis il était passé en AP pré-AMM à ce moment-là dans le traitement du myélome multiple en rechute réfractaire après au moins trois traitements, à savoir un agent immunomodulateur, un inhibiteur du protéasome, un anti-CD38, lorsque la maladie a progressé sur avis d'une RCP, lorsque toutes les options étaient épuisées hors thérapie cellulaire.

Le produit a obtenu une AMM conditionnelle, conditionnée des résultats d'une phase III en décembre 2023, puis était repassé devant la commission lors d'une AP post-AMM à ce moment-là. La commission avait précisé que l'AP était octroyé pour les patients qui n'avaient pas accès ou qui étaient inéligibles aux CAR-T, puisqu'ABECMA était arrivé à ce moment-là avec une phase III, avec des données dans la même indication, beaucoup plus robustes. On avait exclu les CAR-T.

Il était repassé ensuite en primo-inscription dans le droit commun en avril 2024. La commission avait octroyé un SMR important et une ASMR V sur la base de cette étude de phase II.

Aujourd'hui, il s'agit ici d'un renouvellement de son AP2 qui avait été octroyé en mars 2024.

Rapidement, depuis l'année dernière, l'environnement médical a un peu évolué. Pour les patients qui ont au moins un traitement, à savoir agent immunomodulateur, inhibiteur du protéasome et qui sont réfractaires au lénalidomide. Aujourd'hui, CARVYKTI est en cours d'instruction par la commission. Son AMM a été octroyée en avril 2024 dans cette indication. Vous le verrez prochainement passer en commission.

En second, au moins deux traitements, dont IMiD et anti-CD38, ABECMA est maintenant disponible dans le droit commun, puisqu'il a obtenu à un journal officiel en novembre 2024. Dans la même indication qu'ELREXFIO, à savoir après au moins trois traitements, on a aujourd'hui ELREXFIO et TECVAYLI également, qui est un autre anticorps bispécifique qui est disponible en AP2. Pour rappel, ce sont deux produits qui ont eu un développement concomitant. Pour les deux, on a spécifié que les patients ne pouvaient recevoir un CAR-T. TALVEY est également arrivé sur cette indication, mais s'était vu refuser son AP2 puisque des traitements appropriés étaient jugés présents. Il a été évalué en droit commun, mais n'est pas aujourd'hui disponible parce qu'il n'a pas obtenu de JO. Enfin, PEPAXTI, le melphalan, a été évalué assez récemment dans le droit commun et a obtenu un SMR insuffisant.

Aujourd'hui, les données que l'on a actuellement, ce sont les données de la phase II qui font l'objet de cet accès précoce. Pour rappel, c'est une phase II qui porte sur une cohorte de 123 patients. Ces patients sont tous tri-exposés. La majorité, quasiment, sont triples réfractaires à au moins ces trois produits. 70 % des patients sont penta-exposés et 42 % sont penta-réfractaires.

Aujourd'hui, les données que l'on a, c'est une durée médiane de suivi de 17 mois. Ce que l'on observe actuellement, c'est qu'on a un taux de réponse objectif qui est maintenu à 61 %. C'est ce que l'on avait précédemment. Dans cette analyse de suivi, 37 % des patients sont en réponse complète et 56 % des patients sont en bonne réponse partielle. Sur les 123 patients initialement inclus dans la cohorte A qui est la cohorte d'intérêts, 23 patients sont toujours sous traitement, 18 % des patients. Parmi les 100 patients qui ont interrompu le traitement, la cause principale était la progression de la maladie, la survenue d'un événement indésirable et le retrait du patient.

Au niveau du profil de tolérance, ce que l'on observe dans cette étude de phase II, c'est que les principaux événements indésirables de grade 3 ou 4 sont d'ordre hématologique, neutropénie, anémie, lymphopénie, thrombocytopénie, mais également d'ordre infectieux avec des pneumonies COVID-19, que l'on observe chez 13 % des patients. Au niveau des événements indésirables d'intérêts particuliers, ce que l'on observe, c'est que nous avons 87 patients, soit 70 % des patients qui ont une infection, notamment pneumonie, infection des voies aériennes supérieures, pneumonie à COVID-19, et 8 patients, soit 6 % des patients sont décédés pour cause d'infection. Au niveau des événements indésirables qui concernent les SRC, les syndromes de relargage cytokinique, c'est un événement indésirable qui est observé à hauteur de 57 % chez les patients, mais de bas grade. Enfin, au niveau de la neurotoxicité, qui est un signal qu'on avait vu précédemment et qui est un événement indésirable d'intérêt, depuis la dernière analyse, à savoir le 12 janvier 2023, on n'a pas observé de nouveaux signaux d'incidence depuis cette analyse.

Au niveau des données de l'accès précoce qui nous est transmis par le laboratoire. Aujourd'hui, on est sur une durée médiane d'exposition de quatre mois environ pour les patients qui sont entrés dans l'AP. On est sur un recul de 24 mois pour les patients qui ont commencé depuis l'accès compassionnel. Au niveau des patients, l'âge médian, c'est 73 ans. Ce qu'il faut retenir, c'est que tous les patients sont triples exposés, quasiment la majorité sont triples réfractaires. On a deux tiers des patients qui sont tout de même penta-exposés et environ un tiers qui sont penta-réfractaires. 50 % des patients ont reçu une autogreffe de moelle osseuse.

Au niveau des arrêts du traitement, on voit qu'on a 18 fiches d'arrêt qui ont été reçues sur la période d'intérêt et, de manière cumulée, 34 fiches d'arrêt qui ont été reçues : la majorité pour progression de la maladie et pour décès, ou encore pour souhait du patient, événement indésirable suspecté ou altération de l'état général.

Au niveau des événements indésirables, on a des événements indésirables qui ont conduit à un arrêt temporaire ou définitif. Ce qu'on observe, c'est qu'au niveau des arrêts définitifs, la majorité, c'est pour progression de la maladie. On a également des cas graves d'événements

indésirables qui ont été recensés, dont 21 d'issue fatale sur la période d'intérêt et 65 issues fatales sur la période cumulée. C'est principalement lié à la progression de la maladie et au décès.

L'AMM est conditionnée à une phase III qui est actuellement en cours. C'est la phase III MagnetisMM-5. Cette phase III est attendue. Ce qu'on sait actuellement, ce qui a été soumis par le laboratoire, c'est que le groupe B est actuellement arrêté. On a un groupe A, elranatamab en monothérapie, versus le groupe B en association avec le daratumumab et versus le groupe C daratumumab au lenalidomide et dexaméthasone. Le recrutement a été arrêté puisqu'une mesure urgente de sécurité a été transmise à l'ANSM à cause d'infections assez graves qui ont été recensés dans ce groupe B, notamment de manière assez disproportionnée dans certains pays, pas forcément en France. Tous les patients qui ont reçu moins de quatre mois ont basculé vers le groupe A. Ils sont passés maintenant à elranatamab en monothérapie. Pour les patients qui ont plus de quatre mois dans ce groupe B, ils ont tout de même continué avec le daratumumab, puisque les patients sont suivis et c'est considéré comme contenu. Il n'y a pas d'impact sur le groupe A et C.

Au niveau de cet essai de phase III, ce qu'on avait initialement par le laboratoire, c'était des résultats qui devaient être soumis en décembre 2024. Ce qui avait été mis dans l'avis de primo-inscription, c'est que la commission devait revoir ELREXFIO courant 2025 à la lumière de ses nouvelles données, puisqu'on avait donné une ASMR V en attente de données, puisqu'on n'avait pas les données de phase III. Aujourd'hui, on n'a pas encore les résultats. Ce qui nous a été transmis par le laboratoire, c'est a priori une *primary completion date*, la dernière visite du dernier patient qui devrait avoir lieu en décembre 2025. Le laboratoire nous informe que les résultats de cette étude de phase III devraient être soumis courant 2026 à la commission. Pour information, l'AMM conditionnelle qui est conditionnée à ces résultats de phase III a une *deadline*, une date de demande de données qui est prévue pour juin 2027.

Ici, ce qui est soumis à votre vote, c'est le renouvellement de cette AP2 pour ELREXFIO, dans l'indication qui avait été initialement retenue dans le précédent accès précoce, sur une indication qui est restreinte par rapport au droit commun, à savoir : en monothérapie chez les patients atteints de myélome multiple en rechute réfractaire après au moins trois traitements antérieurs, dont la maladie a progressé, et chez les patients qui ne sont pas éligibles ou qui n'ont pas accès aux thérapies CAR-T.

M. Le Pr COCHAT, Président. - Très bien. Merci. Y a-t-il des questions ou des commentaires ?

M. Le Dr LENGLINE, Vice-Président. - Je peux peut-être juste commenter sur le fait que l'étude MagnetisMM-5 n'est pas conduite dans l'indication qui est celle du périmètre de l'AMM actuelle, ou le périmètre de l'AP. Ça concerne des patients qui sont en première rechute après au moins du lenalidomide et un IP, donc ils ne sont pas triples réfractaires ni penta-réfractaires. C'est pour cette raison qu'il y a des bras de comparaison. La difficulté actuelle, c'est qu'on a une AMM qui a été donnée sur la base d'un essai de phase II, mono-bras, avec comme critère de jugement un taux de réponse chez des patients extrêmement avancés et qu'on a les mêmes données depuis le début. Il n'y a pas grand-chose dans le fond sur les

critères qui a changé depuis qu'on le voit pour le renouvellement de l'AP ni pour l'examen du droit commun. C'est pour cette raison qu'il a une ASMR V dans cette population.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Hugues.

M. Le Dr BLONDON, membre de la CT.- J'ai cru comprendre pour le problème spécifique au renouvellement de l'accès précoce qu'il y avait peut-être des traitements appropriés qui étaient apparus depuis le dernier AP et que ça pourrait remettre en cause le renouvellement. Ce n'est pas ce qu'a dit la cheffe de projet dans sa présentation.

Une cheffe de projet pour la HAS.- Je remets la diapositive de l'évolution. Je n'ai pas entendu le début, excusez-moi.

M^{me} MASIA, pour la HAS.- Y a-t-il des traitements appropriés à ce stade de la stratégie ?

M. Le Pr COCHAT, Président.- Qui sont apparus.

Une cheffe de projet pour la HAS. TECVAYLI est un traitement concomitant. Il a également une AP2 sur la même indication que ELREXFIO, à savoir après trois traitements, mais chez les patients qui ne sont pas éligibles au CAR-T. ABECMA est aujourd'hui disponible en droit commun, mais l'indication de l'AP qui a été retenue par ELREXFIO et TECVAYLI, c'est en inéligibilité ou en inaccessibilité des CAR-T, donc on a exclu les CAR-T.

M. Le Dr LENGLINE, Vice-Président.- Juste pour préciser, ABECMA, c'est un CAR-T, et CARVYKTI aussi, mais CARVYKTI n'a pas encore été examiné.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- TECVAYLI est disponible depuis quand ? C'est ça la question.

Une cheffe de projet pour la HAS.- Ils ont été octroyés en même temps, Sylvie. Ce sont deux dossiers qui ont été vus vraiment concomitamment. Ce n'est pas seulement le développement des études qui est concomitant, parce qu'on attend aussi l'étude de phase III pour TECVAYLI. C'est aussi l'examen.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- TECVAYLI est en accès précoce lui aussi, en AP2 ?

Une cheffe de projet pour la HAS.- Oui.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Ils sont mariés. Ils vont rester en AP2, en AP3. On va continuer comme ça.

M^{me} MASIA, pour la HAS.- Ce qui a été considéré comme approprié, c'était ABECMA, CAR-T. C'est la raison pour laquelle, lors de renouvellement de TECVAYLI et ELREXFIO, l'indication de l'AP a été modifiée pour indiquer que c'était uniquement pour les patients qui ne pouvaient pas recevoir de CAR-T. En fait, c'est les patients qui ne peuvent pas recevoir le traitement approprié, puisqu'il avait été discuté la potentielle iniquité d'accès pour ce traitement approprié, avec la restriction de la production d'ABECMA potentielle.

Une cheffe de projet pour la HAS.- C'est aussi le fait que l'état du patient pour recevoir un CAR-T doit être...

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Oui, je comprends bien, mais en définitive, on joue un peu sur les mots. Ceux qui peuvent recevoir ELREXFIO peuvent recevoir TECVAYLI aussi, et inversement d'ailleurs

M. Le Pr COCHAT, Président.- Oui. C'est la concomitance qui fait...

M. Le Dr LENGLINE, Vice-Président.- Ce qui avait été difficile à l'époque, c'est qu'on avait vu les deux lors de la même commission et qu'on n'avait pas des moyens, vu les dossiers, d'en choisir un pour dire en effet l'un est **(inaudible 2.46.06 audio PM)** par rapport à l'autre.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Aujourd'hui, a-t-on les moyens de choisir ?

M. Le Dr LENGLINE, Vice-Président.- Aujourd'hui, on n'a pas plus les moyens puisque c'est le même état d'avancement des données.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Si on ne les avait pas vus en même temps, mais de façon décalée, on n'aurait pris que le premier.

M. Le Dr LENGLINE, Vice-Président.- Oui.

Une cheffe de projet pour la HAS.- Il y a eu quelques mois, je crois, entre les deux anticorps bispécifiques. TALVEY est arrivé lui beaucoup plus tardivement. Là, il a été retoqué sur la présence de traitement approprié. TECVAYLI et ELREXFIO, à l'heure actuelle, c'est deux études non comparatives extrêmement similaires, tant en termes de profil de patients que de résultats.

M^{me} MASIA, pour la HAS.- Le fait qu'il soit deux dans cette indication en accès précoce, c'est vraiment lié au fait que la demande a été faite en même temps et que rien ne permettait de les distinguer.

Plusieurs personnes parlent en même temps.

M^{me} le Dr SIMONIN, membre de la CT.- veut dire qu'on est liés. On ne peut pas enlever un accès précoce puisque ce serait inéquitable par rapport à l'autre.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Mais reconnais que c'est un peu absurde comme situation.

M^{me} le Dr SIMONIN, membre de la CT.- Oui, c'est ce que je pense.

M. Le Pr COCHAT, Président.- C'est un peu absurde, c'est sûr. Par contre, les patients vont justifier de l'un ou de l'autre. C'est un faux choix, finalement, parce qu'ils ont les mêmes performances l'un et l'autre. Ils seront positionnés de la même façon par rapport aux CAR-T. Ils sont concomitants.

Une cheffe de projet pour la HAS.- Ce qui permettra de pencher de l'un par rapport à l'autre, ce sont les résultats de phase III.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Oui, mais qu'on n'a pas encore.

Une cheffe de projet pour la HAS.- Tout à fait.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Ils n'ont pas la même indication, comme l'a dit Étienne. Je ne sais pas si Thierry veut rajouter quelque chose.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Il est parti.

M. Le Dr BLONDON, membre de la CT.- Ils sont passés en droit commun, tout de même. On ne va peut-être pas les renouveler indéfiniment.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- C'est un autre problème dont on a parlé à plusieurs reprises. Jusqu'à quand on donne un renouvellement

M. Le Pr COCHAT, Président.- Mais c'est le problème des AP en général.

M^{me} le Dr LOCHER, membre de la CT.- Jusqu'à ce qu'ils soient inscrits.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Pour l'instant, je vous rejoins totalement, vous le savez, mais on est ligoté par le règlement actuellement, c'est-à-dire qu'on n'a pas d'argument pour interrompre un AP, sauf s'il y avait des éléments défavorables issus des PUT ou de quoi que ce soit.

Une cheffe de projet pour la HAS.- Pour répondre à la question de Sylvie sur le plan de développement de TECVAYLI. C'est une étude chez des patients qui ont reçu une à trois lignes de traitement antérieures, qui inclut un IP et le lénalidomide. On est à peu près sur le même *design* d'étude que MagnetisMM-5. En groupe, nous avons teclistamab en association au daratumumab. À l'heure actuelle, il n'y a pas eu de mesure de sécurité, comme pour ELREXFIO. Ce groupe est toujours en cours de recrutement ou d'analyse. Le groupe contrôle, c'est la même chose : daratumumab-pomalidomide ou daratumumab-bortezomib-dexaméthasone. Pareil, au départ, on avait des résultats qui devaient arriver fin 2023. Là, finalement, on est plus sur 2025. Finalement, les deux études vont être assez proches sur le rendu des résultats.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Mais s'il y en a une qui arrive avant l'autre, c'est l'autre qui va être perdant, en définitive ? Parce que si tout d'un coup, TECVAYLI est inscrit, il va être favorisé par rapport à ELREXFIO ?

Une cheffe de projet pour la HAS.- Le critère de traitement approprié sera effectivement rediscuté à la lumière de ces résultats, même si on n'est pas, comme le disait Étienne, tout à fait dans la même indication.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT. Ce qui est frappant, c'est le nombre **(inaudible 2.50.12 audio PM)** en accès précoce ils sont trois fois plus que dans l'essai.

M. Le Dr LENGLINE, Vice-Président. Ça nous met vraiment en difficulté d'avoir des AMM données avec des phases précoces.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Je propose que l'on vote sur le renouvellement de cette AP2 ou pas.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

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

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