



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 9 juillet 2025

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 - Inscription - CARVYKTI 3,2 x 1 000 000 - 1 x 100 000 000 cellules (ciltacabtagène autoleucel) (CT-21250)

M. Le Pr COCHAT, Président.- On va passer à CARVYKTI, qui va nous être présentée par notre cheffe de projet. Il n'y a pas d'expert externe. Ensuite, on aura l'AF3M, l'association française des maladies du myélome, Thierry Facon et Sylvie Chevret comme rapporteurs internes.

M^{me} LUZIO, pour la HAS.- Sur ce dossier il n'y a pas de déport.

Une cheffe de projet pour la HAS.- Vous allez examiner la demande d'inscription de la spécialité CARVYKTI, le ciltacabtagène autoleucel. Dans la suite de la présentation, on parlera de cilta-cel. Il s'agit d'une inscription à l'hôpital. Son indication AMM est pour le traitement des patients adultes atteints d'un myélome multiple en rechute et réfractaire, ayant reçu au moins un traitement antérieur, incluant un agent immunomodulateur et un inhibiteur du protéasome, qui sont réfractaires au lénalidomide et dont la maladie a progressé pendant le dernier traitement. Cette AMM centralisée date du 19 avril 2024.

Pour élément de contexte, vous aviez déjà évalué CARVYKTI en 2022 et un avis favorable au remboursement et un accès précoce à l'époque avait été octroyé, mais dans une indication plus restreinte, puisque c'était chez les patients après au moins trois lignes de traitement antérieures. Dans cette indication, CARVYKTI n'avait pas été inscrit.

Dans le cadre de cette demande d'inscription après au moins un traitement antérieur, le laboratoire revendique un SMR important, une ASMR III dans la stratégie thérapeutique et revendique également un ISP.

Concernant la stratégie thérapeutique, je laisserai le professeur Facon revenir dessus.

Nous allons passer aux données. La demande du laboratoire s'appuie sur l'étude CARTITUDE 4, une étude de phase III, de supériorité, randomisée en ouvert, qui était comparative versus deux protocoles dont le choix était laissé à l'investigateur, soit le protocole DPD à base de daratumumab-pomalidomide-dexaméthazone ou le protocole PVD, pomalidomide-bortezomib-dexaméthazone, chez 419 patients tous atteints de myélome multiple en rechute ou réfractaire qui avaient reçu entre une à trois lignes de traitement antérieur. À peu près un tiers des patients était actuellement en deuxième ligne, 41 % en troisième ligne et 27 % en quatrième ligne. Tous les patients étaient réfractaires au lénalidomide comme l'AMM le précise. À titre indicatif, environ un quart des patients qui avaient reçu précédemment un traitement par daratumumab, l'anti-CD38.

Pour rappel, dans ce type de traitement, les patients passent par plusieurs étapes avant de recevoir le CAR-T, en l'occurrence une étape d'aphérèse, puis une thérapie d'attente, *bridging therapy*, qui dans l'étude était à base soit du protocole DPD, soit du protocole PVD, et une période de *wash-out* et de conditionnement par chimiothérapie, ils recevaient la réinjection du CAR-T-CELL.

Concernant les données, le critère de jugement principal était la survie sans progression, qui ressort significative en faveur du groupe cilta-cel. Nous avons un *HR* à 0,26. Je tiens à noter

que les événements de progression durant les huit premières semaines après la randomisation, c'est-à-dire durant la phase de thérapie d'attente, avant la réinjection des CAR-T, n'étaient pas pris en compte pour le calcul de ce HR. Une analyse de sensibilité a été réalisée pour prendre en compte les événements de progression qui auraient eu lieu durant les huit premières semaines, et dans ces cas, nous avons un HR à 0,40.

Je vous présente ici la courbe Kaplan-Meier de survie sans progression. Au moment du troisième mois environ, il y a un croisement des courbes. En effet, durant cette période, de zéro à trois mois, il est à noter 22 événements de survie sans progression qui ont été observés dans le groupe cilta-cel, contre 8 dans le groupe contrôle. Tous étaient des cas de progression, on en rediscutera avec nos experts.

Du fait de ce croisement de courbes, une vérification graphique a été réalisée pour vérifier l'hypothèse de proportionnalité des risques qui n'a pas été respectée. Dans ce cas, il était prévu au protocole un calcul des RMST, qui a mis en évidence une différence de 4,66 mois en faveur de cilta-cel sur 24 mois de suivi.

Concernant les autres résultats, les critères de jugement secondaire étaient hiérarchisés, tous étaient significatifs. Tout d'abord, le taux de réponse complète : 73,1 % dans notre groupe expérimental versus 22 %, le taux de réponse globale également, le taux global de maladie résiduelle négatif, et le quatrième critère était la survie globale, qui ressort significatif lors de la deuxième analyse intermédiaire. Nous avons un HR à 0,55.

Concernant les courbes Kaplan-Meier pour la survie globale, vous voyez également qu'il y a un croisement de courbes entre neuf et 12 mois. Un test a été réalisé, tout comme la survie sans progression pour vérifier l'hypothèse de proportionnalité des risques qui n'était pas respectée. Là, en revanche, il n'était pas prévu au protocole un calcul des RMST.

Concernant le cinquième critère de jugement, qui est un critère de qualité de vie, il s'agissait du délai d'aggravation des symptômes selon le score MySIm-Q, qui est un questionnaire spécifique du myélome. On remarque qu'il y a eu, lors de cette deuxième analyse intermédiaire, 20 détériorations du score dans le groupe cilta-cel, versus 49 dans le groupe contrôle. Dans le graphique du délai d'aggravation des symptômes, on remarque une supériorité de cilta-cel. J'attire juste votre attention sur le nombre important de censures, et notamment le fait que les patients qui recevaient un traitement ultérieur étaient censurés.

Concernant la tolérance, avant de laisser la parole à nos experts, on note des cas de syndromes de relargage des cytokines, on connaît déjà ce type d'EI pour les CAR-T-CELLS. On attire juste votre attention sur le risque de toxicité neurologique, Le professeur Facon reviendra dessus, et notamment le risque de neurotoxicité dite « autre », avec plusieurs cas de paralysie, et le risque de second cancer primitif, et notamment des cas d'hémopathie maligne. 7 patients ont été concernés dans l'étude dans le groupe cilta-cel, versus 1 dans le groupe contrôle.

Le laboratoire a également fourni des comparaisons indirectes, une maladie 1.54.46 audio AM non ancrée versus ABECMA, l'autre CAR-T cell qui est actuellement indiqué après au moins deux traitements antérieurs, et une comparaison sur données individuelles versus des protocoles à base de daratumumab. Je laisserai le professeur Chauvet nous en dire un mot.

Les points de discussion, avant de laisser la parole à l'association patients et aux experts, sont les suivants. Un gain a été démontré en SSP et en survie globale, notamment, mais à noter un surcroît de progression avant réinjection du CAR-T et une surmortalité précoce qui est visible par le croisement des courbes avant un potentiel bénéfice qui serait retardé. Le profil de tolérance est notamment marqué par de la neurotoxicité et un risque de cancer secondaire, notamment hématologique. Il y a des incertitudes plus largement sur la tolérance à long terme de ce CAR-T utilisé dès la première rechute pour les patients. Se posera la prise en compte ou non des comparaisons indirectes. Enfin nous discuterons l'opportunité de la mise en place d'une étude post-inscription.

Je laisse la parole pour la contribution de l'association AF3M. Merci.

M^{me} le Dr SIMONIN, membre de la CT.- C'est l'association AF3M pour CARVYKTI. C'est une association agréée avec 3 000 adhérents, 100 bénévoles. Vous avez le tableau des derniers financements pour l'année 2024, sachant que l'association accepte qu'il soit publié.

La nature de la contribution, c'est une enquête sur l'expérience patient avec 481 patients et 70 aidants qui ont été questionnés avec un questionnaire en ligne et vers les adhérents. Vous avez l'intégralité de l'étude en lien.

Au niveau du fardeau de la maladie, 50 % ressentent de la fatigue ; des difficultés psychologiques qui sont également à 30 % pour les aidants, 36 % pour les patients, avec un chiffre de 171 ; des difficultés physiques pour 81 % des patients ; des douleurs neuropathiques pour 60 % des patients ; des difficultés dans le couple pour 47 % des patients et idem pour évidemment les aidants. Concernant les difficultés professionnelles et financières, il y a une différence significative puisque 11 % des patients le disent, mais 53 % des aidants, et le ressenti positif pour les aidants, c'est 16 % quand les traitements commencent à agir.

Les éléments de qualité de vie avec les traitements. Les traitements en cours jusque-là, c'est les anticorps monoclonaux CD38 associés à un inhibiteur du protéasome, Imid et de la dexaméthasone. Les avantages, c'est l'allongement des périodes de rémission sans traitement depuis l'adjonction des anticorps CD38. Le principal inconvénient, c'est que les traitements standards actuellement autorisés et pris en charge ne sont plus ou pas efficaces dès la seconde ou troisième ligne de traitement pour les malades positionnés à haut risque lors du diagnostic avec un myélome agressif.

Pour CARVYKTI, il y a une meilleure qualité de vie, moins de fatigue, moins de douleur. Les CRS et neurotoxicité du CARVYKTI sont aujourd'hui bien maîtrisés par les équipes médicales.

Nous avons un témoignage : « J'ai été diagnostiquée en janvier 2020. J'ai bénéficié d'une autogreffe en juin 2020 qui n'a pas fait baisser mon pic monoclonal. Expérience difficile, car la chimiothérapie qui précède la greffe entraîne beaucoup de souffrance, tant physique que psychologique. Suite à cet échec, on m'a proposé de participer à un essai thérapeutique par CAR-T cell thérapie, que j'ai reçue en janvier 2022, après deux mois de préparation. J'ai été hospitalisée pendant 20 jours sous surveillance. Je n'ai eu aucun effet secondaire indésirable suite à l'infusion pendant l'hospitalisation. Depuis trois ans, je vais à l'hôpital chaque mois pour une prise de sang et chaque trimestre pour une consultation de la surveillance

uniquement. Le pic monoclonal a disparu. Je n'ai aucun effet secondaire indésirable suite à cette thérapie, ce qui est très appréciable quand on a connu l'hôpital deux jours chaque semaine avec des injections de chimiothérapie, de la cortisone au quotidien et tous les effets secondaires indésirables qui les accompagnent. Je ne sais pas si je suis guérie, mais cette longue rémission me permet d'avoir une vie normale et même de travailler à mi-temps, à 71 ans. »

Je vous remercie.

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

M. Le Dr FACON, membre de la CT. - J'ai peu de diapositives. Les deux premières rappellent les recommandations qui sont européennes et qui incluent des experts français. Elles sont, on ne peut plus récentes parce qu'elles sont sous presse, je ne suis même pas sûr que ce soit officiellement sorti. Ce sont les recommandations européennes 2023 qui font suite à des recommandations qui étaient en 2021.

Vous avez deux parties pour le myélome en rechute, qui reste une maladie grave. Ce sont les recommandations pour les patients en deuxième ligne de traitement, en première rechute. Une chose est remarquable au sens littéral du terme. C'est qu'il y a beaucoup d'options parce qu'il y a une dynamique de développement médicamenteux dans cette maladie qui est tout de même impressionnante. En gardant les piliers bleus, si vous retirez les deux de gauche et celui qui est à l'extrême droit, vous retrouverez le cilta-cel sur la première ligne de toutes les autres catégories.

Ici, les rechutes à partir de la deuxième rechute et au-delà, et vous voyez que sur le pilier de gauche et celui du milieu, figure cilta-cel. Il ne figure pas sur la partie droite, puisqu'elle fait référence à des patients qui ont reçu soit des CAR-T cells, soit des bispécifiques antérieurs.

Ici, c'est le schéma que j'ai tout de même gardé, ça a une certaine importance. Ce sont des patients qui ont reçu une à trois lignes de traitement antérieures. Le cilta-cel est un CAR-T cell anti-BCMA, comme ABECMA et comme certains bispécifiques que vous avez déjà vus. C'était une randomisation un pour un, entre le contrôle qui est dit PVD ou DPD. Le PVD, c'est le pomalidomide, le VELCADE et la dexaméthasone. Le DPD, c'est le daratumumab, le pomalidomide et la dexaméthasone. Ce sont des contrôles qui sont cliniquement pertinents, même si, et ça peut faire partie de la discussion, après ces contrôles, dont je répète qu'ils sont cliniquement pertinents, sont apparus potentiellement d'autres traitements qui faisaient un peu mieux que ces contrôles. Le bras d'investigation, c'est le cilta-cel.

Deux choses importantes. La première chose importante, c'est que sur la partie gauche, le *bridging*, comme on dit, c'est également le PVD ou le DPD, très majoritairement du DPD, et au-delà du cilta-cel, il n'y a plus rien. Je crois que c'est important et ça a à voir avec le témoignage de la patiente que je n'avais plus en mémoire. Quand on a reçu ce traitement, et qu'on a la chance d'aller bien, on répond presque toujours. On peut faire des effets indésirables, on va y revenir, mais après, il n'y a plus de traitement. C'est un traitement qui induit à une modification extrêmement importante du parcours de soins des patients, puisque les contrôles, les PVD, les DPD et tous les autres laissent les gens sous traitement pendant des

temps qui sont souvent longs. Les médianes de PFS en rechute peuvent être d'un an, mais peuvent être parfois de trois ans.

Ces courbes de PFS et de survie se juxtaposent ici. La cheffe de projet a déjà fait un certain nombre de commentaires, et je suis sûr que Sylvie en fera de son côté. Quand les experts de myélome ont vu ces courbes pour la première fois, leur œil a porté sur deux choses. La première, c'est que la différence de PFS et la différence de survie sont des différences importantes, voire très importantes. On est tout de même sur du cancer en chute. Cette séparation des courbes de PFS et même cette séparation des courbes de survie est importante.

Puis l'œil a tout de suite porté sur la partie gauche, où il y a ce décroché sur la courbe de PFS de la courbe rouge. Il y a plus d'événements de progression dans le bras cilta-cel au début. Ce n'est pas quelque chose qui est lié au cilta-cel par lui-même, puisqu'à ce moment-là, tous les patients reçoivent le même traitement. Comme ce sont des événements de progression qui vont être mal rattrapés, le corrèla, c'est que la courbe de survie, pendant neuf à 12 mois, est inférieure pour le cilta-cel par rapport au bras-contrôle. Il y a eu toutes les analyses supplémentaires liées à ce phénomène.

Je dirais en tant que clinicien que c'est une atypie des courbes, sur laquelle il n'y a pas d'explication absolument satisfaisante. Il y en a tout de même une qui a été apportée et qui est acceptable pour un clinicien, c'est que la dose-intensité du bras-contrôle a été plus faible que la dose-intensité du bras cilta-cel. Je n'arrive pas à le comprendre, parce que quand vous préparez un patient au cilta-cel, aux CAR-T cells, il y a l'idée de ne pas faire face à trop de toxicité pendant cette période préalable. Je pense que les investigateurs ont eu tendance à se dire que dans le bras-contrôle, ils allaient donner du DPD ou du PVD dans sa forme habituelle et complète, et dans le bras cilta-cel, ils avaient dans l'idée que le cilta-cel allait arriver derrière. Ils ont probablement réfréné un peu des doses de pomalidomide ou des doses de bortezomib. C'est peut-être pour cela qu'il y a eu un peu plus de progression.

Ici, ce n'est pas extrêmement intéressant. Je vais passer très vite. Il faut regarder les deux piliers qui sont à droite sur la partie gauche, qui sont le cilta-cel et les standards. Vous voyez que cela fait 77 % de patients en réponse complète contre 25 %. Cela fait 85 % de réponse. Presque tous les patients répondent, ce qui est tout de même quelque chose d'assez remarquable. Je ne vais pas commenter les durées de réponse.

On va passer sur des choses de tolérance.

J'avais mis un point de discussion en dehors d'une efficacité avérée parce que l'efficacité est avérée. J'ai rappelé que les deux traitements contrôlés étaient des CCP, et j'ai dit qu'il fallait considérer que CARVYKTI restait supérieur à des traitements qui sont apparus ultérieurement. Le laboratoire fournit des comparaisons indirectes. Quand on fournit des comparaisons indirectes, il y a sûrement une histoire à raconter. Après les DPD et les PVD sont apparus d'autres combinaisons avec des CD38 qui combinent des CD38 à du carfilzomib. On a le daratumumab carfilzomib dexaméthasone ou l'isatuximab carfilzomib dexaméthasone. Ces traitements ont produit dans des essais qui sont proches, des essais jumeaux d'une certaine façon... La compagnie produit une comparaison indirecte par rapport à DKd, puisque c'est la

compagnie du daratumumab. Elle ne fournit pas de données sur l'Isa-Kd. Ces deux traitements ont produit des médianes de PFS dans une population, dont on dira qu'elle est comparable, entre 30 et 35 mois. Ces 30 à 35 mois seront de toute façon inférieurs aux 45-50 mois de médianes de PFS obtenues par le CARVYKTI. Avec toutes les réserves que l'on peut mettre dans des comparaisons indirectes, on peut considérer que le CARVYKTI est supérieur à ces traitements.

Il faut considérer, c'est un avis d'expert, qu'il est plus efficace que l'ABECMA. Tous les experts de myélome à travers le monde ont une vraie conviction qu'il est supérieur à l'ABECMA. L'essai de phase III de l'ABECMA concernait des patients ayant reçu deux à quatre lignes de traitement. Ce n'est pas exactement la même population, mais schématiquement la médiane de PFS obtenue par l'ABECMA est autour d'une année. Pour faire simple, c'est comme si on comparait une médiane de PFS avec un CAR-T BCMA d'environ une année dont la médiane de PFS va être de plutôt quatre années. C'est ce qui fait que dans la pratique, il est admis que le CARVYKTI est meilleur que l'ABECMA.

Chose extrêmement importante, encore une fois, c'est un traitement à durée fixe qui modifie de façon importante le parcours du soin des patients. Cela a bien été rappelé par le témoignage. Je dirais que la tolérance à court terme est connue et globalement acceptable. En d'autres termes, cela rejoint partiellement l'avis de l'association de patients, mais pas totalement. L'association de patients considère que les experts sont capables de gérer toute toxicité. Je ne dirais pas exactement comme cela. Mais la gestion des syndromes de relargage cytokinique, la gestion de ce que l'on appelle les ICANS est maintenant correcte. Ces CRS et ces ICANS de grade 3 ou plus sont rares, autour de 1 % ou 2 % des patients.

Ce qui reste imprécis, à mon sens, ce sont des toxicités à termes moyens ou longs. On peut citer dans ces toxicités des toxicités différées, des cytopénies prolongées, par exemple, une catégorie dite « autres neurotoxicités » qui est un peu un fourre-tout dans lequel on va retrouver des paralysies faciales, des syndromes parkinsoniens atypiques, des signes de Parkinson un peu différents de la maladie de Parkinson traditionnelle, mais avec tout de même des choses qui la rappellent fort, et des seconds cancers hématologiques.

Comme l'a dit la cheffe de projet, si on prend spécifiquement cette étude, il y a un cancer secondaire hématologique dans le bras contrôle et sept dans le bras CARVYKTI. Il faut être prudent et essayer d'être équilibré dans son jugement. Comme l'a rappelé la patiente, quand on administre du cilta-cel, cela se passe très bien chez 80 à 90 % des malades. Ces malades vont avoir une injection et ils n'auront plus de traitement. Ils reviendront très occasionnellement à l'hôpital. Les plus jeunes retourneront au travail. Les gens auront une vie sociale. 80 à 90 % des patients sont extrêmement satisfaits d'avoir reçu ce traitement et leurs médecins avec.

Mais pour une fraction de patients que l'on peut sans doute estimer autour de 10 à 15 %, il y a des effets indésirables qui sont pour certains mal connus dans leur physiopathologie, qui sont pour certains peu accessibles ou mal accessibles au traitement et qui restent globalement un peu incertains dans leur amplitude.

Le dernier point de discussion, c'est que la population des patients en première rechute reste modeste. Seuls 68 patients ont reçu du cilta-cel en situation de première rechute dans l'étude CARTITUDE 4. Il faut, d'une certaine façon, non pas isoler, mais considérer un peu différemment ces patients. Chez les patients jeunes au diagnostic, la médiane de survie du myélome aujourd'hui, ça doit être quelque chose entre 10 et 15 ans, probablement plus près de 15 ans. Si vous rechutez de myélome au bout de 5 ans après votre diagnostic, vous avez encore, en principe et même sans CARTICEL, une longue vie possible. Si on génère des toxicités qui sont finalement atypiques, peu connues, potentiellement préjudiciables aux patients, on crée pour ces patients un préjudice évidemment important.

En conclusion, j'avais rappelé que c'était une maladie grave, au besoin médical partiellement couvert. Ça modifie le parcours de soins des patients en substituant un traitement court et à durée fixe à des traitements habituellement continus. Cela figure dans la partie ISP de la doctrine, et je disais que l'ISP pourrait être octroyé. Le SMR est à l'évidence important. Pour l'ASMR, on va laisser la commission en être juge. Il pourrait être III ou IV. Il est important de prévoir une étude post-inscription. On ne peut pas faire d'étude post-inscription que sur des souhaits de tolérance, mais ça inclut l'efficacité et la tolérance à long terme. C'est le cas, en particulier pour des patients en première rechute dont il faudrait garantir dans cette étude un effectif suffisant. Parce que pour ces patients, la balance risque-bénéfice est un peu différente et mérite d'être étudiée de façon plus précise.

Merci beaucoup.

M. Le Pr COCHAT, Président. - Merci. Tu n'étais pas encore arrivé, Thierry, quand j'ai dit que j'allais être désormais très sévère sur le temps de parole. Bon, ce n'est pas grave, il n'y a pas de problème. Sylvie.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT. - Je vais revenir sur cette CARTITUDE 4. C'est un essai en ouvert. La première chose que je voulais dire, c'est qu'il y a eu un amendement sur l'analyse intermédiaire du critère de jugement principal, la PFS, selon un algorithme, l'amendement 4, qui est survenu neuf mois après la fin des inclusions. Il a conduit à ce qu'on présente l'analyse au bout de 75 % des évènements, ce qui a été réalisé trois mois après l'amendement sur 187 évènements, soit 74,8 % des évènements attendus.

La deuxième chose, c'est qu'il y avait un *log-rank* pondéré par morceau qui a été pris en compte dans cette analyse et planifié dès le protocole. Ce n'est pas une décision a posteriori. Pondéré par morceau, ça veut dire quoi ? Cela veut dire que l'on donne des poids aux différences que l'on observe entre les nombres d'évènements observés dans les deux groupes dans la statistique de *log-rank*, essentiellement sur différentes périodes de temps. Il s'avère que les morceaux, il n'y en a que deux, et que les poids, c'est simple, c'est 0 ou 1. Cela revient à dire que toute différence entre les deux bras de randomisation sur les huit premières semaines n'existe pas. Cela revient à faire une analyse de Landmark qui débiterait à huit semaines. C'est pour cela que la statistique et le *HR* qu'on vous donne après avoir tronqué ces données est évidemment différent que si on utilise une analyse classique sans cette pondération.

La justification du laboratoire était que, comme ils étaient traités pareil, on ne s'attendait pas à avoir des différences. Cela peut s'entendre, mais c'est bien la première fois que s'il n'y a pas de différence sur un *log-rank*, ce n'est pas grave. Maintenant, on nous dit que c'était différent et c'est pour cela qu'il y a un excès d'événements dans les huit premières semaines. Il faut tout de même le retenir. Je suis un peu étonnée de voir qu'au niveau de la planification de l'étude, les agents d'enregistrement n'aient rien dit sur ce *log-rank* pondéré qui fait disparaître des événements de l'analyse

Surtout dans une stratégie thérapeutique où, même si effectivement les patients ne sont pas réinjectés, de l'expérience que j'ai d'analyse de données de malades qui ont reçu des CAR-T, on sait bien qu'il faut attendre tout de même la réinjection et que ça fait partie de la stratégie de CAR-T, de pouvoir attendre cette réinjection. Si les malades progressent avant la réinjection, quelle qu'en soit la raison, on n'arrive pas à les rattraper, c'est peut-être aussi un message à savoir pour bien choisir les malades qui ne sont pas au risque de rechute rapide.

La deuxième chose que je voulais dire c'était sur les critères secondaires clés hiérarchisés. Il y en avait quatre dont l'ordre est mis sur ces diapositives. On peut féliciter le laboratoire d'avoir mis un critère de qualité de vie dans la hiérarchie, c'est en position 4. Les résultats que l'on vous a présentés, ce sont les résultats de l'analyse intermédiaire qui a été faite avec un suivi médian très court, d'environ un an, globalement. Elle a montré effectivement un bénéfice en faveur du traitement sur la PFS, sur ce *log-rank* stratifié. Ils ont fait à ce moment-là une analyse de la survie.

Sur la survie, trois analyses intermédiaires étaient prévues avec un nombre de décès qui ne correspond pas à ceux que l'on observe quand ils ont fait l'analyse, puisqu'il y avait 86 décès lors de cette première analyse intermédiaire qui n'était pas significative, cela a interrompu la hiérarchie. Les résultats que l'on voit sur la survie correspondent à ceux de la deuxième analyse intermédiaire qui a été réalisée après 133 décès. C'était au moment de l'analyse terminale de la PFS, même si les 133 décès ne correspondent pas tellement à ce qui était attendu. Là, effectivement, il y a une différence significative.

Globalement, à gauche, j'ai rapporté les résultats que l'on vous a donnés jusqu'à présent sur l'essai. Je ne vais pas revenir sur la pondération parce que je crois que je l'ai dit suffisamment. Effectivement, ce qu'a dit le professeur Facon, c'est tout de même le fait que ces malades qui ont progressé tôt dans le bras CAR-T cell... J'ai oublié de dire que les *switch* étaient interdits, même si je crois qu'il y a deux malades du bras contrôle qui ont reçu ABECMA seulement. On voit qu'effectivement, cela a eu des répercussions sur la survie puisque vous voyez que les courbes sont tardives et commencent à s'écarter beaucoup plus tardivement que le croisement des courbes de PFS. C'est ce qu'a dit Thierry, je ne reviendrai pas dessus.

Si ce n'est que le laboratoire a tout de même quantifié une estimation du sur-risque d'événement par période, cette fois-ci, de trois mois, alors que dans le protocole c'était sur six. Ils ont séparé les trois premiers mois des trois suivants. 0,75 c'est la borne inférieure de l'intervalle de confiance, on voit tout de même qu'il y a un sur-risque de mortalité initial multiplié par six dans le bras des CAR-T cells. À trois à six mois, ça s'égalise et le bénéfice est retardé. C'est ce que vous disait tout à l'heure la cheffe de projet avec un test de

proportionnalité des risques. Cela revient à dire que l'effet d'avoir été inclus dans une stratégie des CAR-T cells n'apparaît que de façon retardée.

L'effet sur le délai de détérioration, je vous ai représenté la courbe, me semble possiblement biaisé du fait de censures informatives qui sont relativement importantes. La tolérance est tout de même aussi dégradée. Je vais dire que j'ai modéré l'enthousiasme de Thierry, mais il s'y attendait.

On dispose aussi de comparaisons indirectes. La première, c'est versus ABECMA avec l'essai KarMMa-3.

J'ai oublié de dire, mais je trouvais que c'était important, ce ne sont pas les mêmes populations puisqu'un tiers des malades de CARTITUDE-4 n'avaient reçu qu'une seule ligne. Je ne suis pas sûre que ce soit négligeable justement quand on voit que les malades qui progressent, on n'arrive pas à les rattraper avec les CAR-T. Je retrouve un résultat que j'ai déjà observé avec les lymphomes. Donner des CAR-T à des malades qui sont en progression, cela n'a pas l'air d'être une bonne idée.

Ils ont fait une MAIC non ancrée parce qu'effectivement ils ne disposent pas des données d'ABECMA. Ils ont aligné les critères d'éligibilité sur KarMMa-3. On se retrouve avec 23 % de sujets d'un côté et 37 % de l'autre. Ce sont vraiment des tout petits échantillons par rapport aux essais initiaux, mais c'est en vue justement d'avoir une hypothèse de positivité qui est respectée, que tous malades auraient pu être inclus dans les deux essais en égalisant les critères d'inclusion.

Dans le score de propension, six facteurs sont retenus. Thierry pourra commenter, mais il me semble correspondre à peu près aux facteurs pronostiques et aux modificateurs d'effet.

La critique que j'aurais à formuler, c'est le fait qu'ils font des analyses multiples puisque 16 MAIC sont réalisées. On nous dit que l'on retient celle qui a permis le meilleur équilibre avec une taille d'échantillon qui conduit à réduire 54 % de ceux que l'on a sélectionnés au-dessus. Ce sont des petits chiffres, donc c'est une incertitude sur la taille de l'effet. Si on regarde, il y a un bénéfice sur tous les critères en faveur d'ABECMA, je suis d'accord avec ce que vient de dire Thierry, si ce n'est qu'en survie, cela frôle vraiment l'absence d'effets, puisque la borne supérieure est à 0,99 et que les analyses de sensibilité ne retrouvent plus ce bénéfice en survie.

La dernière dont on dispose, c'est sur des associations de polychimiothérapies. Là, ce sont des données individuelles du laboratoire sur plusieurs essais. On a plein de comparaisons différentes en fonction du protocole. Ils utilisent cette fois-ci des poids tronqués. Leur *estimand*, c'est l'effet moyen du traitement chez ceux qui sont traités. Je trouve cela plutôt une bonne idée, puisque tout le monde n'est pas éligible aux CAR-T. Cette fois-ci, tout d'un coup, de façon un peu dommageable pour eux, la cytogénétique disparaît des facteurs retenus ainsi que ce qu'ils appellent le *burden* de la maladie, en justifiant du fait qu'il y a des données manquantes dans les études qui sont entre 20 et 60 %. À côté de cela, sur les autres co-variables, ils ont une politique de gestion des données manquantes. Je trouve vraiment dommage qu'ils n'aient pas inclus un facteur qui est reconnu comme très important. Il me

semble que Marguerite Vignon nous l'a signalé à plusieurs reprises. Encore, il y a cinq comparaisons qui sont réalisées.

J'ai fini, puisque la survie n'est toujours pas significative.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Merci à tous les deux. Albert.

M. Le Dr TRINH DUC, membre de la CT.- Les patients qui progressent dans les trois mois sont-ils les mêmes qui vont décéder ? C'est ma première question. Deuxièmement, ceux qui décèdent précocement, arrive-t-on à définir leur profil ?

M. Le Dr FACON, membre de la CT.- On peut dire que ceux qui progressent précocement sont ceux qui vont décéder dans l'année qui suit. Tu veux parler du profil des décès précoces des gens qui reçoivent du ciltacel ?

M. Le Dr TRINH DUC, membre de la CT.- Oui, parce que l'idée serait que si on arrive à les définir, il ne faudra peut-être pas leur proposer.

M. Le Dr FACON, membre de la CT.- Malheureusement on n'arrive pas à faire ça. Les décès précoces viennent de CRS graves qui sont exceptionnels. Si un patient fait un syndrome de relargage cytokinique de grade 4 puis 5 ou 5, et qu'il est non maîtrisé et non rattrapable, c'est un événement qui ne peut pas être prévu. De même pour les effets indésirables neurologiques que l'on appelle les ICANN. Il n'y a pas de prédiction de décès précoces sous CAR-T.

Ce qui me préoccupe plus, et en rappelant que chez 80 à 90 % des patients, cela se passe bien ou très bien, c'est qu'il y a des incertitudes sur des toxicités au long cours. Ce dossier d'incertitudes sur des toxicités au long cours n'est pas clôt. On a encore vu, dans des temps récents, rapporter une nouvelle toxicité qui n'est pas observée dans CARTITUDE-4, qui sont des colites inflammatoires qui surviennent dans un délai médian de 100 jours chez quelques rares patients.

Quand on liste les toxicités différées ou à long terme, à chaque fois, on incrémente 1 à 2 % des malades. Par exemple, c'est 1 % de cancer hématologique secondaire auxquels peuvent s'ajouter 1 à 2 % de patients qui font un syndrome parkinsonien atypique, auxquels peuvent s'ajouter 1 à 2 % de gens qui font des cytopénies prolongées. C'est un peu incrémental, c'est non prévisible et cela aboutit à une tolérance à long terme qui pose problème chez 10 % des patients, mais cela peut l'être de façon grave, voire définitive, si l'on fait une leucémie aigüe myéloïde secondaire.

Certains de mes collègues trouvent que j'exagère quand je dis cela, parce qu'ils pointent le fait que 90 % des gens vont très bien et ont un traitement court et à durée fixe. Mon sentiment, c'est qu'on a besoin de s'assurer de la non-émergence de nouveaux effets indésirables à long terme, du fait que ceux que l'on connaît déjà sont stables dans le temps et ne continuent pas à s'incrémenter au fil du temps. Il faut tout de même se réassurer un peu sur le fait que l'imbalance 2.29.48 audio AM entre 1 et 7 leucémies induites ou le syndrome myélodysplasique secondaire, qu'est-ce que cela devient quand on surveille les gens plus

longtemps ? Était-ce un effet de « pas de chance » ? Ou va-t-on voir d'autres patients développer des hémopathies secondaires ? Pour moi, cela justifie que l'on continue à regarder beaucoup les données. Nous ne sommes pas les seuls en charge de regarder les données de tolérance, mais nous avons probablement un rôle là-dedans.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Merci. Anne-Pierre.

M^{me} PICKAERT, membre de la CT.- J'ai une question. Ce n'était pas très clair pour moi. Des patients progressent plus rapidement dans le groupe CAR-T, alors qu'ils reçoivent exactement le même traitement que les patients en groupe contrôle au début sur les huit premières semaines. C'est ce que j'ai compris. La question que je me pose, c'est : dans le groupe CAR-T, n'y avait-il pas des patients à plus haut risque de rechute, parce que si les traitements sont similaires, sauf cette hypothèse de ce traitement qui aurait été baissé. Mais dans ce cas, on est dans un biais manifeste. Je n'ai pas très bien saisi s'il y avait un profil plus à haut risque dans le groupe CAR-T.

M. Le Dr FACON, membre de la CT.- Non, je ne pense pas qu'on puisse dire cela. Il faut bien comprendre que le *bridging*, d'abord, c'est un traitement dont la durée n'est pas absolument définie, puisque c'est de l'attente avant mise à disposition. Dans l'étude CARTITUDE 4, le délai médian entre le jour 1 de l'aphérèse et l'infusion de CAR-T cells, dans mon souvenir, est de 79 jours, ce qui est un temps long. Après, il y a d'autres façons de calculer. Il y a un délai qui est calculé entre la réception des cellules par le laboratoire qui prépare et la mise à disposition qui est plus 79, c'est-à-dire 44 jours. 79 jours en médiane, c'est long. C'est une médiane, donc parfois, ça se prépare vite, parfois, ça ne se prépare pas vite. Le *bridging*, c'est que les patients vont recevoir au moins deux cycles de PVD ou de DPD, mais certains en ont reçu quatre ou certains en ont reçu six. Ce traitement a donc varié.

En plus, il y a des moments où il doit y avoir forcément un *watch-out* au sens où la dernière cure tombe. On dit que les cellules vont arriver. Ça peut arriver très vite ou un peu moins vite. Il y a forcément un intervalle. Cette période est tout de même difficile à gérer.

L'autre point à signaler, ce n'est pas une faute médicale, mais les gens qui ont... Par exemple, le patient reçoit les deux premiers cycles à dose pleine et on se dit : le ciltacel n'arrive pas encore, donc il va falloir continuer, mais il y a un peu d'effets indésirables. L'hématologiste dit : on ne va pas trop charger le traitement de *bridging* et au lieu de donner 4 milligrammes de pomalidomide, je vais donner 2 milligrammes de pomalidomide, ce qui est toujours une dose active, ou je vais baisser un peu la dose de bortezomib, etc. Ce n'est pas une faute, ce n'est pas une erreur. Mais comme on sait que devant nous, il y a un traitement complexe, on ne va peut-être pas charger autant que ça le traitement de *bridging*.

On induit là des choses qui sont dans le très difficile à cerner. On n'avait pas à attendre qu'il y ait une différence de 8 à 22 événements de progression. Cela aurait pu être complètement neutre. C'est tombé comme ça.

À part l'explication de dose-intensité qui n'est pas exactement la même, on pourrait presque dire que c'est un coup de pas de chance, d'une certaine façon, parce que cela pourrait aussi être un effet de mauvais hasard. Mais cela reste difficile à regarder de façon précise. Chaque

essai a ses particularités. Il n'y a pas d'essai parfait. Dans celui-là, c'est tombé comme ça. Je crois que toutes les agences, la FDA et l'EMA, ont essayé de comprendre. Finalement, ayant fait beaucoup d'essais thérapeutiques dans ma vie, dans les essais thérapeutiques, il y a des choses qu'on n'explique pas, et on a beau les triturer dans tous les sens. La seule explication raisonnable, c'est cette dose-intensité. Médicalement, quand on me dit cela, je dis : pourquoi pas, c'est possible.

M^{me} PICKAERT, membre de la CT.- Il n'y a pas de profil de risque identifié chez ces patients ?

M. Le Dr FACON, membre de la CT.- Non, il n'y a pas de profil de risque identifié sur ces patients.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Très bien, merci. Une dernière question rapide d'Étienne, après Catherine, désolé, on arrêtera.

M. Le Dr LENGLINE, Vice-Président.- Pour rebondir sur le délai entre la randomisation ou l'aphérèse et l'infusion, il m'a semblé beaucoup plus long que ce que l'on a vu dans les essais DLBCL ou leucémie lymphoblastique, 79 jours. Je voulais savoir s'il y avait des échecs d'aphérèse qui étaient plus fréquents, ou quelles étaient les raisons identifiées pour un délai aussi long ? Parce que souvent, c'est plutôt un mois dans les autres CAR-T, dans les autres maladies.

M. Le Dr FACON, membre de la CT.- Je suis d'accord. Il y a peut-être une explication dans les mille pages du *medical study report*. Les 79 jours, c'est un peu plus long que d'habitude. Il faudrait regarder parce qu'ils ont ce délai qu'ils appellent de réception à release 2.36.10 audio AM. Le laboratoire qui prépare calcule le temps entre le moment où il reçoit les cellules et le moment où il les envoie, et ce délai est de 4 jours, je crois. Il y a des choses qu'on n'explique pas parfaitement, mais je suis d'accord que c'est un délai qui est un peu long et qui, quelque part, doit favoriser le trouble du début des courbes.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Très bien, merci. Je propose qu'on passe au vote. L'EPI que tu proposais, Thierry, on n'en a pas reparlé, mais je suis tout à fait d'accord. C'est vraiment important, notamment pour ce qui concerne l'intolérance. On en avait parlé un peu en bureau aussi.

Au niveau du bureau, on hésitait, comme toi, dans ta conclusion, entre une ASMR III et IV. Je reste très embêté par le croisement des courbes, malgré les explications que tu as données, même si ces explications sont tout de même bien là. Ça concerne pas mal de patients sur une période tout de même relativement longue. C'est clair que c'est à mettre en ballant avec ce qui se passe après à la faveur de CARVYKTI. Je suis d'accord, mais c'est un peu difficile. Je vous laisse voter. N'oubliez pas de voter aussi pour l'ISP, que tu as proposé aussi.

M^{me} CHEKROUN, DSS.- Excusez-moi Monsieur le Président, j'avais une question. Je ne sais pas si j'ai le temps de la poser.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Normalement, non. C'est embêtant parce que je suis sévère avec tout le monde et je dois le rester avec vous aussi. Il aurait fallu la poser avant parce que, j'ai refusé celle de Catherine. Je n'ai pas de raison de prendre la vôtre. On va passer au vote.

M^{me} CHEKROUN, DSS.- Peut-être juste une clarification sur le comparateur qui est fait. La revendication, c'est ASMR III dans la stratégie VS ABECMA et on n'a pas forcément de données de supériorité VS ABECMA. Ma question c'est donc : le comparateur, au final, ne serait-ce pas les comparateurs de l'étude, à savoir DPD et PVD ?

M. Le Pr COCHAT, Président.- Thierry.

M. Le Dr FACON, membre de la CT.- Les comparateurs de l'étude sont DPD et PVD. La phase III ABECMA n'est pas exactement dans les mêmes lignes de traitement. Il n'y a pas de comparaison directe avec ABECMA et il n'y en aura pas.

M. Le Pr COCHAT, Président.- D'accord.

M^{me} CHEKROUN, DSS.- Du coup pour le libellé du comparateur, ce serait plutôt DPD et PVD ?

M. Le Dr FACON, membre de la CT.- Oui.

M. Le Pr COCHAT, Président.- a priori, oui. Stéphane.

Un chef de projet, pour la HAS.- Il faut voter l'ISP et pour information ABECMA n'avait pas d'ISP, en juillet 2024.

(Il est procédé au vote par appel nominal.)

M^{me} LUZIO, pour la HAS.- Vous étiez 22 votants. Concernant l'ISP, j'ai 16 voix contre, 6 voix pour. Pour le SMR, j'ai 29 voix pour important. Concernant l'ASMR, 15 voix pour III et 7 voix pour IV.

M. Le Pr COCHAT, Président.- C'est donc : pas d'ISP, important, III. Merci.

Pour la suite du programme, Thierry, en rapport avec tes difficultés d'horaire, on va tout de même maintenir KEYTRUDA maintenant. Comme le temps imparti à VEYVONDI était de 20 minutes, on va le faire après KEYTRUDA. On aura une pause déjeuner qui est un peu retardée. On reprendra tout de même à l'heure prévue, en espérant qu'il n'y ait pas de prolongation. On sautera la pause, comme ça arrive souvent dans l'après-midi, mais en revanche, il n'y aura pas VEYVONDI VEYVONDI à la fin, donc on devrait finir à l'heure prévue.

L'autre point qui n'a rien à voir, mais que je vous dise tout de même pendant que vous êtes tous là ou à peu près, c'est qu'on vient d'avoir confirmation du ministère qu'on aura des données supplémentaires concernant l'évaluation du cannabis thérapeutique et que les deux séances qu'on avait bloquées en novembre sautent, vous pouvez les supprimer. Elles seront reportées à une date que je ne peux pas vous donner maintenant, mais qu'on espère malgré tout le plus proche possible. Il y a un syndicat des fabricants de cannabis qui a fait une demande au ministère pour avoir le temps d'apporter des informations supplémentaires. Les

dates retenues pour la CT cannabis, c'était 18 et 26 novembre. Ne faites pas sauter la CT du 26, mais la séance de travail des auditions qui était prévue le mardi 18 novembre, vous pouvez la supprimer et le 26, gardez-la tout de même comme CT, on verra ce qu'on après.

M. Le Pr LEGA, membre de la CT.- Si on a le temps, tu peux nous expliquer. Habituellement le requérant est un industriel, pour la première fois, ça ne l'est plus.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Ce n'est pas nous. Le syndicat des industriels, ce n'est pas tout à fait le même message, s'est adressé au ministère, et le ministère s'adresse à nous. C'est parfaitement réglementaire.

M. Le Pr LEGA, membre de la CT.- Je comprends.

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

Index

Nous vous informons que nous n'avons pas pu vérifier l'orthographe et/ou l'exactitude des termes suivants :

release14

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