



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 24 avril 2024

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

AVERTISSEMENT

En application des articles L. 1451-1-1 et R. 1451-6 du Code de la santé publique, la HAS réalise un enregistrement des séances de la commission de la transparence (CT), de la Commission d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé (CNEDIMTS) et de la Commission évaluation économique et santé publique (CEESP). Pour en faciliter la communication et la compréhension, la HAS a fait le choix de recourir à une transcription des débats par l'intermédiaire d'une société prestataire

Cette prestation associe une saisie directe des débats par sténotypie et une transcription assistée par ordinateur ainsi qu'une relecture médicale. L'objet de cette transcription est de permettre de tracer le déroulé des débats dans un souci de transparence et non de fournir une information scientifique validée. En effet, malgré le professionnalisme de cette prestation, il peut persister dans le texte final des incongruités ou des inexactitudes liées à l'usage d'un vocabulaire hautement spécialisé ou à la nature même des échanges verbaux. La HAS n'effectue aucune validation de ces documents.

La HAS rappelle que les seuls documents validés et opposables sont le procès-verbal de la séance et l'avis définitif de la Commission qui sont mis en ligne sur le site de la HAS.

Pour la publication des transcriptions, et dans un but de protection du secret industriel et commercial, certains mots peuvent avoir été occultés. Les occultations éventuelles sont de la responsabilité de l'entreprise exploitant le produit évalué.

Toute reprise d'un ou plusieurs extraits d'une transcription doit être accompagnée d'une mention en précisant la source et respecter la législation sur la publicité.

Les membres des commissions s'expriment à titre personnel dans le cadre de leur mission d'expertise. Les agents de la HAS (chefs de service, adjoints, chefs de projet) représentent l'institution et s'expriment en son nom.

La HAS rappelle que la connaissance des propos tenus en séance par les membres des commissions et les agents de la HAS ne peut en aucun cas justifier des contacts directs de quelque nature que ce soit avec ces personnes, lesquelles sont tenues à une obligation de confidentialité conformément à l'article R. 161-85 du Code de la sécurité sociale.

1. Audition Inscription : ELREXFIO 40 mg/ml (elranatamab) (CT-20592) PFIZER PFE FRANCE

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- On passe à l'audition d'ELREXFIO. Est-ce que les représentants de Pfizer sont là ?

M^{me} LUZIO.- Oui, tout le monde est là. Je les fais entrer. Sur ce dossier, il n'y a pas de dépôt.

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- Bonjour, Mesdames, Messieurs du laboratoire Pfizer. Vous avez demandé une audition concernant notre évaluation sur ELREXFIO. Nous allons proposer à notre chef de projet de présenter le dossier. Vous aurez ensuite un quart d'heure de présentation et nous aurons dix minutes pour discuter avec vous, si c'est nécessaire.

Une chef de projet, pour la HAS.- Bonjour à tous. Nous accueillons aujourd'hui le laboratoire Pfizer dans le cadre de l'audition concernant la spécialité ELREXFIO à base d'elranatamab. Il s'agit d'un anticorps spécifique administré par voie sous-cutanée qui a obtenu une AMM dans l'indication suivante : En monothérapie pour le traitement des patients adultes atteints de myélome multiple en rechute et réfractaire, ayant reçu au moins trois traitements antérieurs incluant un agent immunomodulateur, un inhibiteur du protéasome et un anticorps anti-CD38 et dont la maladie a progressé pendant le dernier traitement.

Lors de l'examen de cette spécialité le 13 mars dernier, la commission a voté un ASMR important et une ASMR V dans la stratégie uniquement pour les patients qui seraient en plus inéligibles aux médicaments à base de cellules CAR-T. Pour rappel, cette spécialité a actuellement une AMM conditionnelle et le laboratoire s'engage, dans le cadre de cette AMM, à soumettre les résultats de l'étude de phase III MagnetisMM-5 pour la fin de l'année.

Concernant la place dans la stratégie, vous avez estimé qu'ELREXFIO constituait une alternative thérapeutique chez les patients qui étaient en plus inéligibles aux médicaments à base de CAR-T et, compte tenu de l'insuffisance des données d'efficacité disponibles et de l'absence de données comparatives aux médicaments à base de cellules CAR-T, ELREXFIO n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique chez les patients qui pourraient être éligibles aux cellules CAR-T.

Je laisse tout de suite la parole au laboratoire.

M^{me} BENAROCHE.- Merci, Madame, pour le rappel du contexte. Bonjour Monsieur le Président, Messieurs les Vice-Présidents, Mesdames et Messieurs les membres de la Commission de la Transparence. Je suis Sandrine Benaroch, Directrice accès au marché. Je suis accompagnée par Madame Hélène Grand, Directrice de portefeuille oncologie accès au marché, Madame Karin Gogat-Marchand, responsable médical hématologie. Nous sommes également accompagnés par le Professeur Mohty, chef de service hématologie spécialiste du myélome à l'hôpital Saint-Antoine.

Pour rappel, ELREXFIO est un anticorps bispécifique anti-BCMA indiqué dans le myélome multiple chez des patients en rechute et réfractaires, donc il s'agit d'un traitement dans des lignes avancées du myélome multiple, c'est-à-dire chez des patients qui ont reçu au moins

trois traitements antérieurs, incluant un agent immunomodulateur, un inhibiteur du protéasome et un anticorps anti-CD38, et dont la maladie a progressé pendant le dernier traitement.

Dans son avis provisoire, la commission a souhaité différencier et hiérarchiser la prise en charge en utilisant le périmètre de remboursement, c'est-à-dire le SMR, et en octroyant un SMR important uniquement aux patients inéligibles aux médicaments à base de cellules CAR-T, et un SMR insuffisant dans les autres situations cliniques de l'AMM.

Nous souhaitons aujourd'hui que vous puissiez reconsidérer votre appréciation du périmètre de remboursement en enlevant cette distinction entre les patients éligibles et inéligibles aux CAR-T, ce qui n'a pas été fait pour l'autre anticorps bispécifique que vous avez évalué précédemment, à savoir TECVAYLI. Nous proposons par conséquent que cette notion de critère de choix de traitement, qui relève d'une décision médicale, puisse apparaître dans le paragraphe place dans la stratégie thérapeutique plutôt que dans le SMR. Cette demande repose sur des arguments méthodologiques, bien sûr cliniques, mais aussi d'accès à la prise en charge des patients via la liste en sus.

Je laisse la parole au Professeur Mohty pour revenir sur ces arguments méthodologiques et surtout cliniques.

M. le Pr MOHTY. - Merci beaucoup, Madame Benaroch. Bonjour à tous. Je vous remercie pour votre accueil et me donner l'occasion de vous présenter les modalités de prise en charge du myélome multiple actuellement en France et partager avec vous mon expérience de praticien dans ce domaine. Je m'appelle Mohamed Mohty, chef de service d'hématologie clinique et thérapie cellulaire à l'hôpital Saint-Antoine. Je suis également membre du bureau exécutif de l'Intergroupe Francophone du Myélome et membre correspondant de l'Académie nationale de médecine.

Aujourd'hui, quand on regarde de près le schéma de traitement du myélome multiple au diagnostic, se déclinent deux grands groupes : les patients plutôt jeunes et fit éligibles à l'autogreffe et les patients plus âgés, moins fit et non éligibles à la greffe. En gros, les patients reçoivent une induction suivie plus ou moins de l'autogreffe en fonction de leur éligibilité, puis un traitement d'entretien au long cours. Lors des rechutes moins avancées, ce que j'appelle moins avancées, ce sont ce que j'appelle les premières et deuxième rechutes par exemple, les patients vont recevoir différentes combinaisons validées et évaluées dans le passé par votre commission à base d'un anticorps-anti-CD38, comme le daratumumab ou l'isatuximab, combiné avec un inhibiteur du protéasome de deuxième génération, comme le carfilzomib, ou un imide de deuxième génération, comme le polyimide.

Puis arrivent les rechutes plus avancées et à partir du moment où les malades ont été exposés, voire devenus réfractaires à ces trois classes de traitement, à savoir les anticorps-anti CD38, les inhibiteurs du protéasome et les imides, on a actuellement recours en France aux traitements ciblant le BCMA, *B-cell maturation antigen*. Pour cela, nous avons deux modalités, soit par Car-T cell, thérapie cellulaire, c'est l'idecabtagene vicleucel ABECMA qui est disponible en France, ou les anticorps bispécifiques, comme le teclistamab ou l'elranatamab, objet de cette audition. Naturellement, la problématique des CAR-T dans le myélome est complètement différente par rapport au lymphome non hodgkinien, dans la mesure où les

CAR-T dans le lymphome non hodgkinien sont potentiellement curatifs et sont utilisés précocement dans l'histoire de la maladie, ce qui n'est pas du tout le cas dans le myélome. Aujourd'hui, il n'y a pas de données solides dans le myélome scientifique qui permettent de hiérarchiser entre CAR-T cell et bispécifiques. Le choix entre ces différentes modalités va se faire en fonction des caractéristiques particulières de chaque malade et de la maladie.

Les différents traitements que je viens de citer ont été évalués par votre commission aux dates qui apparaissent ici. Pour ces lignes de traitement très avancées, chez les patients devenus exposés et réfractaires aux trois classes de traitement citées précédemment, voici les développements cliniques existants. Les trois traitements – elranatamab, teclistamab, idecel – ont été développés et disposent de niveaux de preuve similaires. Pour mémoire, j'ai mis en dessous l'étude KarMMA-3, une étude randomisée de phase III différente des précédentes puisqu'elle a inclus des malades en rechute moins avancée.

L'elranatamab, objet de cette audition, qui a été évalué par votre commission dans le cadre de l'étude MagnétisMM-3, dispose d'un plan de développement important avec différentes études de phase III, y compris en première ligne ou encore en rechute moins avancée, comme dans l'étude MagnétisMM-5, qui s'adresse à une population différente de l'étude MM-3, compte tenu des critères d'inclusion.

Dans cette étude MagnétisMM-3 qui nous concerne aujourd'hui, la France y a participé activement, y compris notre propre centre. De mémoire, un quart des malades inclus sont des malades français. L'objectif primaire était le taux de réponse global qui s'est avéré être de 61 %, qui à mes yeux est excellent comme chiffre car historiquement, on s'attendait à des réponses de l'ordre de 30 % dans cette population très avancée, d'autant plus que la plupart de ces réponses sont profondes, réponses complètes, qu'elles soient astringentes ou pas, ou de très bonnes réponses partielles, les fameuses VGPR. J'insiste sur ces très hauts niveaux de réponse dans une population très avancée car cela se traduit par une survie médiane sans progression de 17,2 mois et une survie globale de 21,9 mois, même si les données ne sont pas encore matures.

Quand on compare les différentes études des différents agents ciblant le BCMA, vous voyez en résumé sur cette diapositive, naturellement mon but ici n'est pas de comparer les études, mais d'avoir un aperçu global du design des protocoles des populations incluses et de leurs critères de jugement. De manière intéressante, on constate que même si les CAR-T cell, de type idecel, celui dont on dispose en France, peuvent donner un tout de réponse globale un peu plus important, cela ne se traduit pas forcément par une PFS médiane dramatiquement plus importante, ce qui renforce la notion actuelle, dans notre milieu, qu'il n'y a pas de hiérarchie précise ou établie dans le choix de ces différents traitements.

J'espère vous avoir donné un aperçu clair sur nos modalités de prise en charge du myélome en 2024 en France, avec cet algorithme simpliste, à savoir le recours aux médicaments ciblant le BCMA chez les patients triple classe exposés. Il est important, à ce stade, de disposer de différentes options afin de personnaliser, pour un malade donné, le choix du traitement en fonction du terrain du malade, de l'âge, des comorbidités, par exemple la fonction rénale, mais aussi en fonction du type de rechute qui joue un rôle très important, notamment les rechutes agressives, rapides, qui ne peuvent pas bénéficier des CAR-T cell, mais également en fonction des logistiques, des capacités des centres à absorber les malades ou les préférences

des patients, l'éloignement géographique de tel ou tel centre et ainsi de suite.

Je vais m'arrêter à ce stade. Je vous remercie de votre attention et je laisse la parole à Madame Benaroché à nouveau.

M^{me} BENAROCHE.- Merci, Professeur Mohty. Cette notion de hiérarchisation mentionnée dans le projet d'avis d'ELREXFIO, qui positionne en premier les CAR-T et en deuxième les anticorps bispécifiques, engendre en plus des limites qui viennent d'être exposées par le Professeur Mohty, un véritable problème de prise en charge. Compte tenu de l'ASMR V et en l'absence de reconnaissance du CAR-T ABECMA comme comparateur cliniquement pertinent dans l'avis provisoire, les critères d'éligibilité à la liste en sus ne sont pas remplis par ELREXFIO, donc les patients ne pourront pas bénéficier d'une prise en charge, y compris les patients inéligibles aux CAR-T.

Par ailleurs, nous nous sommes posé la question de l'éligibilité d'ELREXFIO au nouveau régime postaccès précoce. Nous estimons que ce régime n'est pas applicable à ce jour dans notre situation. D'une part, aucun décret n'a encore été publié, et d'autre part, nous estimons qu'aucune nouvelle donnée en cours d'investigation ne sera de nature à actualiser l'évaluation de la Commission de la Transparence dans cette indication pour des lignes avancées. Les études de phase III à venir concernent des lignes antérieures, y compris l'étude MM5 qui inclut des patients ayant été exposés à au moins une ligne de traitement, comme le Professeur Mohty vient de le préciser.

Sur la base tout d'abord des éléments méthodologiques, puisque les molécules ont été co-développées, elles présentent en plus des designs d'études et des résultats similaires, c'est le premier élément, deuxièmement, les considérations cliniques qui viennent d'être exposées par le Professeur Mohty, enfin les conséquences liées à des problématiques de prise en charge, nous proposons de remplacer la hiérarchisation introduite dans l'avis provisoire par un schéma laissant le choix de traitement au prescripteur en fonction des éléments qui viennent d'être explicités par le Professeur Mohty.

Compte tenu de la reconnaissance de l'apport important des anticorps bispécifiques et d'ELREXFIO dans la prise en charge du myélome multiple, de l'absence de données robustes permettant de hiérarchiser, de manière forte et définitive, les CAR-T avec ABECMA, d'une part, et les anticorps bispécifiques avec ELREXFIO et TECVAYLI, d'autre part, dans un critère dur comme le SMR, de la nécessité pour les équipes médicales de conserver une flexibilité pour tenir compte des caractéristiques propres à chaque patient et des problématiques de prise en charge qui viennent d'être soulevées, nous sollicitons une révision du périmètre du remboursement afin que cette notion d'éligibilité aux CAR-T soit enlevée, comme c'est le cas pour le deuxième anticorps bispécifique dans cette même indication, à savoir TECVAYLI.

Les critères à prendre en compte pour choisir entre ces traitements pourraient tout à fait être discutés en RCP, comme c'est le cas aujourd'hui. Dans ce cadre, cela pourrait être ajouté, dans votre avis, au sein du paragraphe placé dans la stratégie thérapeutique, tel que formulé à titre d'exemple dans cette diapositive. Pour finir, je vous rappelle que nous ne contestons pas le niveau d'ASMR V qui permettra ultérieurement la fixation du prix. Nous sommes dans une problématique d'accès où un médicament avec une ASMR V et sans comparateur cliniquement pertinent inscrit sur la liste en sus ne peut accéder au remboursement.

Je vous remercie de votre attention et nous sommes à votre disposition pour toute question.

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- Je vous remercie pour le temps et nous avons entendu vos arguments. Y a-t-il des questions ou des commentaires dans la salle, en Teams ? Sylvie Castaigne.

M^{me} le P^r CASTAIGNE, pour la HAS.- Je voulais poser une question sur la liste en sus. On n'avait pas parlé de ce problème lors de notre conclusion de la dernière fois. Vous dites que l'absence de comparateur plus l'ASMR vont empêcher que le produit soit inscrit sur la liste en sus. Je n'ai pas bien compris. On ne dit pas que le médicament n'est pas indiqué. On restreint l'indication aux patients qui ne sont pas éligibles aux CAR-T, pour des tas de raisons, physiologiques, maladies, etc., mais aussi de disponibilité. On sait que cela représente la majorité des patients qui ne sont pas éligibles aux CAR-T. Dans ce cas-là, comme c'est formulé dans notre dernière indication, pour vous, cela empêche l'accès à la liste en sus ? C'est cela que je me posais la question.

M^{me} BENAROCHE.- Tout à fait puisque le périmètre de remboursement est restreint aux patients inéligibles aux CAR-T. De ce fait, on enlève ABECMA des comparateurs cliniquement pertinents. Du fait de notre ASMR V, nous avons besoin d'un comparateur cliniquement pertinent inscrit sur la liste en sus pour qu'ELREXFIO puisse avoir accès à la liste en sus.

M^{me} GRAND.- C'est exactement cela. Par l'ASMR V et les critères d'éligibilité à la liste en sus portés par le Code de santé publique, l'accès ne peut pas se faire directement. Il est conditionné à la présence a minima d'un comparateur cliniquement pertinent inscrit sur la liste en sus. Aujourd'hui, ABECMA est le seul médicament disposant d'une AMM dans la même indication que celle dont on discute aujourd'hui, de répondre à ces critères d'éligibilité à la liste en sus. Avec cette hiérarchisation et cette restriction aux patients inéligibles au CAR-T, de façon mécanique, ABECMA n'est plus cité dans le paragraphe 5.2 de l'avis comme comparateur cliniquement pertinent dans les conclusions. Cette ligne de comparateur cliniquement pertinent est réduite à TECVAYLI qui également ne répond pas aux critères d'éligibilité d'inscription à la liste en sus et ne peut pas constituer un comparateur permettant à ELREXFIO d'être inscrit également.

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- On écoute bien ce que vous dites, tout en sachant que le problème de l'accès à la liste en sus n'est pas le problème de la Commission de la Transparence.

M^{me} BENAROCHE.- On est bien d'accord. Notre revendication est basée sur la reconnaissance de la méthodologie du fait que TECVAYLI et ELREXFIO ont été évalués de façon concomitante, et l'exposé du Professeur Mohty sur le fait qu'en pratique clinique il n'est pas approprié de hiérarchiser les CAR-T d'un côté et les anticorps bispécifiques de l'autre côté. C'est ce qu'on veut véhiculer comme message. Par voie de conséquence, en restreignant ce périmètre de SMR, on aboutit à cette non-accessibilité à la liste en sus. C'est une conséquence aujourd'hui. Notre revendication est vraiment basée sur la reconnaissance méthodologique et clinique des éléments présentés pour ELREXFIO.

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- Vous avez très bien présenté les arguments, c'est évident. Je voudrais poser une question au Professeur Mohty. Est-ce qu'on aura, éventuellement un

jour, une étude face à face des CAR-T et des anticorps bispécifiques ? Ou vous pensez qu'on n'en aura jamais ?

M. le P^r MOHTY.- Votre question, c'est la question qu'on aimerait avoir. Malheureusement, je crains que les industriels ne s'aventurent pas sur cette voie. À mon grand regret, cette question, on aurait pu y répondre si par bonheur, on avait par exemple des cas académiques en France. Là, on aurait pu se lancer dans une telle étude. À ma connaissance aujourd'hui, je ne connais pas une telle étude et je n'en ai jamais entendu parler. J'étais, il y a quelques jours au Congrès européen EMN, je n'ai pas entendu parler d'un tel projet, y compris par les groupes académiques.

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- Merci beaucoup. On a entendu tout ce que vous aviez à nous dire. On va y réfléchir et on va décider. On vous remercie de vos présentations. On vous demande de vous déconnecter. Bonne soirée.

M^{me} BENAROCHE.- Merci beaucoup. Bonne soirée. Au revoir.

M. le P^r COCHAT, Président.- Sylvie.

M^{me} le P^r CASTAIGNE, pour la HAS.- Pour résumer le problème pour ceux qui ne se souviendraient pas par cœur de ce qui s'est passé la dernière fois. Effectivement, le précédent anticorps qu'on avait vu il y a environ un an était TECVAYLI. On n'avait pas mis cette restriction dans l'indication qu'on réservait l'anticorps aux patients inéligibles aux médicaments à base de CAR-T. On l'a mis dans la discussion in extremis pour cet anticorps-là. En le mettant, on s'est dit qu'il faudra revoir l'autre anticorps parce que les deux anticorps, il faut bien comprendre qu'ils sont tout à fait semblables.

Ensuite, je ne reviendrai pas sur l'accès, mais c'est vrai que je n'avais pas percuté sur ce problème qui risque d'être un problème. On avait mis cette histoire d'inéligibilité aux CAR-T parce que pendant ce temps-là, alors que les résultats initiaux ABECMA et des deux anticorps sont sur le papier tout à fait pareils et qu'ils n'ont pas du tout été comparés, donc on ne peut pas les comparer, dans le développement de ABECMA, il y a eu une étude randomisée phase III contre des chimiothérapies classiques de deuxième ligne, mais pas contre les anticorps. Cette étude phase III a montré des résultats supérieurs du CAR-T par rapport aux chimiothérapies phase III.

On a donc donné un avantage par une ASMR IV, quand le dossier a été revu, à ABECMA. C'est sur la base de cet avantage en faveur de ABECMA, mais qui repose sur une étude qui n'a pas comparé les anticorps et les CAR-T, qu'on a mis cette restriction. Évidemment, le laboratoire revient. Dans la discussion, on avait dit qu'on aura une audition, c'était sûr, parce qu'ils ne sont pas tout à fait sur la même ligne que TECVAYLI alors que franchement, ce sont des cousins germains. Les deux médicaments sont tout à fait identiques. C'est ce qu'ils ont dit, qu'on n'a pas de preuve de dire qu'on doit réserver les anticorps aux patients inéligibles aux CAR-T.

En réalité, il n'y a rien qui nous dit cela. On sait qu'en pratique, ce qui se passe pour les indications des CAR-T et des anticorps, il y a une discussion à l'intérieur du service en RCP pour dire est-ce qu'on peut raisonnablement avoir un CAR-T d'abord, parce que ce n'est pas évident d'en avoir, ensuite est-ce que le patient va plus profiter d'un CAR-T ou va plus profiter des

anticorps. Cela se base principalement sur l'état physiologique du patient, l'agressivité de la maladie et sur les résultats à long terme. À long terme, on ne peut pas dire qu'on a de meilleurs résultats avec les CAR-T ou avec les anticorps. Les CAR-T, on sait qu'il y a beaucoup de patients qui rechutent, comme l'a dit le Professeur Mohty tout à l'heure. Avec les anticorps, on sait qu'il faut les continuer indéfiniment et on a très peu de recul. On ne sait pas non plus si les patients vont rechuter ou pas.

On n'a pas beaucoup de moyens pour dire qu'on va réserver les anticorps aux patients inéligibles aux CAR-T ou inversement. Le seul argument, cela avait été pendant la discussion parce que notre évaluateur externe nous avait dit qu'en pratique, les cliniciens préféreraient souvent utiliser les CAR-T plutôt que les anticorps avec un argument un peu partiel. Les patients répondent moins aux CAR-T quand ils ont déjà reçu un anticorps. C'est un argument assez indirect. Là encore, ce n'est pas une preuve de supériorité d'un traitement par rapport à l'autre. C'est tout ce que je voulais dire. Après, c'est très difficile. Est-ce qu'on veut maintenir notre avis et s'embarquer dans la revue de TECVAYLI où on aura les mêmes problèmes, ou pas, sur des arguments faibles ?

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- Merci Sylvie. Clémence.

M^{me} le P^r BASSE, pour la HAS.- C'est juste pour redire qu'en effet, on n'est pas censé discuter ici l'accès à la liste en sus. Leur argumentaire était intéressant, mais encore une fois, c'est réévaluer le dossier. Tu as déjà pas mal répondu à l'instant. Cette phrase « *en cas d'inéligibilité aux CAR-T* » avait été ajoutée parce que l'expert vous avait orientés. Mais si elle n'a pas de fondement sur des données cliniques, qu'en pensez-vous ? Cette phrase n'a peut-être pas de sens si elle est décidée en RCP. C'est dommage qu'ils reviennent pour cela et qu'on voit le dossier. Je ne sais pas ce que vous en pensez les autres, mais peut-être qu'on est allé trop loin et qu'on a trop orienté la prise en charge.

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- Albert.

M. le D^r TRINH-DUC.- Je voulais reprendre ce qu'avait dit Marguerite Vignon et que Sylvie a repris. Globalement, les personnes préfèrent mettre les CAR-T en premier et garder les bispécifiques en second. Sylvie l'a déjà dit, je ne vais pas le répéter. C'était le positionnement de l'expert de l'époque.

M. le P^r COCHAT, Président.- Serge, Sylvie Chevret, puis on s'arrête.

M. le D^r VOUZAN.- Personnellement, je suis sensible à l'argument du manque de cohérence entre les deux anticorps bispécifiques qui ont été évalués. J'avais relu la transcription et l'argument date d'il y a un an, mais en un an, il ne s'est rien passé de particulier en ce qui concerne l'efficacité relative de l'un ou de l'autre ou des CAR-T. Personnellement, je pense qu'il faut une cohérence et qu'on laisse dans le domaine de l'incertain ce qui, pour le moment, est l'incertain.

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- Sylvie.

M^{me} le P^r CHEVRET, pour la HAS.- Je voulais rappeler qu'il y avait une comparaison indirecte qui avait quelques défauts, mais qui montrait un bénéfice d'écart par rapport à la molécule.

Ils disaient qu'il y avait un bénéfice en survie des CAR-T cell versus les bispécifiques.

M^{me} le D^r LOCHER, pour la HAS.- L'étude KarMMA-3 montre bien que l'essai contrôlé et randomisé était faisable.

M^{me} le P^r CHEVRET, pour la HAS.- Oui. En plus, on avait dit que le niveau de preuve apporté par les CAR-T était différent.

M^{me} le P^r CASTAIGNE, pour la HAS.- C'était contre les chimiothérapies historiques, pas contre les anticorps monoclonaux. Comme il y a eu un développement récent des anticorps monoclonaux, il n'y a pas eu cette comparaison en vrai.

M^{me} le P^r CHEVRET, pour la HAS.- Quand on regarde la frise de mise à disposition de tous ces anticorps dans le temps, je ne suis pas sûre qu'il n'y en avait aucun qui était disponible au moment où ils ont commencé cet essai. Je suis moins catégorique que toi.

M^{me} le P^r CASTAIGNE, pour la HAS.- Ah non. TECVAYLI et ELREXFIO n'avaient pas fini leur développement quand ils ont designé l'étude KarMMA-5.

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- Alexandre.

Un chef de projet, pour la HAS.- Je pense que Serge Kuzan a posé la bonne question, c'est un souci de cohérence. Il y a incohérence dans les deux sens. Soit on maintient cette restriction et la cohérence voudrait qu'on rappelle TECVAYLI, c'est ce que vous disiez. TECVAYLI n'a pas les mêmes choses et la cohérence voudrait de le rappeler. Dans l'historique, pourquoi TECVAYLI n'a pas la même évaluation ? Parce que TECVAYLI, on l'a vu avant de voir ABECMA et la phase III. Ensuite, on a vu ABECMA avec sa phase III et c'est à la suite de cette phase III qu'on s'est dit que ce ne sont pas les mêmes niveaux de preuve entre les bispécifiques et les CAR-T. Quand je dis les CAR-T, ce ne sont pas les CAR-T, c'est ABECMA puisqu'il y a un deuxième CAR-T qui s'appelle TECVAYLI. Donc, on pourrait restreindre ces indications à partir de maintenant. Si on reste là-dessus, il faut effectivement rappeler TECVAYLI.

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- Dans combien de temps ?

Un chef de projet, pour la HAS.- À la suite des décisions, si on va dans ce sens-là.

Ensuite, il y a aussi une question de cohérence dans l'autre sens. Quand on a évalué ABECMA avec la phase III, effectivement, on ne l'a pas positionnée par rapport à l'autre CAR-T et on ne l'a pas positionné par rapport aux autres bispécifiques. On a mis une phrase dans la place de la stratégie thérapeutique. On l'a fait comme cela pour ABECMA, on a mis une phrase dans la place de la stratégie thérapeutique et par cohérence, on pourrait se dire qu'on fait la même chose pour les autres et on met une place dans la stratégie thérapeutique en disant qu'on ne peut pas les positionner, mais que ABECMA, et pas l'ensemble des CAR-T, a néanmoins un niveau de preuve supérieur à l'ensemble des alternatives.

En fonction de ce que vous voterez, il y a un sujet de cohérence qui se pose dans les deux cas. Si on va dans un sens, il faut rappeler TECVAYLI, je pense. On peut enlever cette phrase par souci de cohérence vis-à-vis de l'évaluation de ABECMA. Et une dernière question se posera en fonction de ce que vous votez, c'est la cohérence au niveau des comparateurs cliniquement

pertinents qui ont été retenus pour ABECMA dans un cas et beaucoup moins de comparateurs cliniquement pertinents retenus pour ELREXFIO. Si on se rapproche de ABECMA, cela veut dire qu'on a la même indication remboursée et il faudrait qu'on ait les mêmes CCP retenus.

Le sujet de cohérence, Monsieur Kouzan, effectivement, c'est le sujet du jour, je pense.

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- Le chef de projet a très bien présenté les choses et je peux vous dire qu'au sein du Bureau, nous étions d'accord pour supprimer la restriction, deuxièmement, mettre la même phrase dans la stratégie, en cohérence, et, troisièmement, mettre les CCP retenus. Je vous propose de voter ou pas sur la suppression de la restriction, oui ou non.

Un chef de projet, pour la HAS.- Et on garde la petite phrase « ABECMA a un meilleur niveau de preuve ».

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- Oui, dans la stratégie, absolument.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} LUZIO.- Vous étiez 18 votants, 17 oui et 1 non.

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- Donc on supprime. Merci.

Un chef de projet, pour la HAS.- Madame la chef de projet avait quelque chose à dire.

Un chef de projet, pour la HAS.- J'acte le retrait de la restriction concernant les CCP. Nous actons également un alignement avec ce qui avait été fait pour ABECMA, simple différence, ne pas tenir compte de BLENREP.

Une observation minime dans un souci d'uniformité avec TECVAYLI vu l'année dernière, le laboratoire, dans le libellé d'ASMR, souhaite simplement rappeler que les données étaient issues d'une étude de phase I-II non comparative sur le même modèle que TECVAYLI. Le laboratoire souhaitait en plus faire apparaître le service en progression que je vous propose de ne pas faire apparaître, nous ne l'avons pas fait pour TECVAYLI. Il souhaiterait rajouter également la précision suivante concernant les événements désirables d'intérêts particuliers, les SRC et les neurotoxicités, qu'ils étaient de faible au grade dans la majorité des cas comme pour TECVAYLI.

C'est une petite modification touchant l'ASMR que je voulais vous présenter.

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- Merci.