



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 20 novembre 2019

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. BLINCYTO – Extension d'indication

M^{me} GATTULLI pour la HAS.- Pour BLINCYTO, M. Dufour et M. Daubert ne peuvent pas participer au vote.

M. LE PRÉSIDENT.- Et l'expert est joint au téléphone.

(L'expert est joint au téléphone.)

Nous passons la parole à [REDACTED] et vous pourrez vous exprimer.

[REDACTED], **pour la HAS.-** Bonjour à tous. Vous examinez ce matin la demande d'inscription de BLINCYTO (blinatumomab) dans une extension d'indication en monothérapie dans le traitement des patients pédiatriques à partir de l'âge de 1 an, présentant une leucémie aiguë lymphoblastique à précurseurs B exprimant le CD19 avec chromosome Philadelphie négatif, réfractaire ou en rechute après au moins deux traitements antérieurs ou en rechute après une allogreffe.

Je voudrais rappeler quelques éléments de contexte. BLINCYTO a obtenu une AMM conditionnelle en novembre 2015 chez l'adulte. Vous l'avez examiné en février 2016 sur la base de données préliminaires (une étude de phase II) et la Commission avait attribué un SMR important et une ASMR III dans la stratégie de prix en charge.

Vous l'avez revu une seconde fois en octobre 2017, toujours chez l'adulte, sur la base des résultats de TOWER, étude de phase III. Vous aviez estimé que l'ASMR était mineure. Pour les arguments, vous aviez pris en compte le gain démontré en survie globale, mais qui n'était pas maintenu dans le temps, les courbes de survie se croisant après 15 mois. Vous aviez noté l'absence davantage par rapport à la chimiothérapie sur le nombre de patients ayant bénéficié d'une allogreffe. Vous aviez mis en balance le profil de tolérance du produit pour cette ASMR IV.

Aujourd'hui, vous examinez une demande chez l'enfant à partir d'un an. Elle repose principalement sur une étude de cohorte de phase I-II, étude MT 103-205. Cette étude était non comparative. Vous avez également des données issues d'une étude observationnelle rétrospective et aussi des données d'un programme d'accès élargi aux États-Unis (programme compassionnel), l'étude RIALTO.

Je passe la parole au Docteur Amandine Bertrand, oncopédiatre à l'institut d'hématologie et d'oncologie pédiatrique de Lyon, qui a accepté d'expertiser le dossier.

M. LE PRÉSIDENT.- Merci Camille. On vous cède la parole.

M^{me} le D^r BERTRAND.- J'ai reçu les documents sur BLINCYTO et j'ai rédigé un rapport. Pour reprendre la pathologie, la leucémie aiguë lymphoblastique est une hémopathie maligne caractérisée par une prolifération monoclonale de précurseurs des lymphocytes peu différenciés. Cette prolifération envahit la moelle osseuse, jusqu'à induire une insuffisance médullaire en l'absence de traitement. Il s'agit d'une maladie rare en pédiatrie (810 nouveaux

cas en 2012 en France), touchant tout particulièrement les enfants et adolescents de moins de 15 ans. Elle est classée selon le type de blastes.

Le traitement concerne uniquement les patients atteints de LAL B à chromosome Philadelphie négatif. Le traitement standard pour cette pathologie repose sur la chimiothérapie, avec trois phases de traitement (une induction, une consolidation, une réinduction/reconsolidation). L'intensité du traitement dépend des critères pronostiques présents au diagnostic et de la réponse au traitement. L'objectif de ce traitement est l'obtention d'une rémission complète avec un pourcentage de blastes médullaires inférieur à 5 %.

Ces traitements conduisent à une survie sans événements de 75 à 80 %, avec une survie globale de plus de 85 % à cinq ans, donc plutôt un bon pronostic. Ainsi, malgré le traitement de première ligne, 15 à 20 % des patients rechutent.

Chez ces patients en rechute ou réfractaire, le traitement de deuxième ligne reprend de la chimiothérapie, avec une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques. La survie diminue nettement en cas de rechute, avec une médiane de survie globale de 15 ans, et une survie sans maladie à cinq ans de 27 à 40 %.

Sur l'analyse critique des études présentées, l'étude 205 était une étude de phase I/II non comparative multicentrique, portant sur des patients de 18 à 17 ans, présentant une LAL B en rechute ou réfractaire (en deuxième rechute médullaire ou plus, en rechute après une allogreffe ou réfractaire). Les doses retenues pour la phase II ont permis d'ajuster les doses recommandées pour la pratique courante. Cependant, il n'est pas fait mention d'un plafonnement de doses pour les patients de plus de 45 kg. 70 patients ont été traités à la dose approuvée, 23 patients ont reçu deux cycles de blinatumomab. La population incluse correspond à la population cible (en excluant toutefois les patients avec une première rechute). 27 patients ont présenté une rémission complète pendant les deux premiers cycles (38,6 %), dont 12 avec récupération hématologique complète (17,1 %). Par comparaison, les données avec les traitements antérieurs retrouvaient une rémission complète à 44 % chez les patients en deuxième rechute. Chez ces 27 patients, après un suivi médian de 23,1 mois, la médiane de survie sans rechute a été de 4,4 mois, et de 8,1 mois chez les patients présentant une rémission complète avec récupération hématologique complète. Le délai médian de réponse a été de 2,5 mois. On pourrait en déduire qu'il n'y a pas forcément d'indication à continuer le blinatumomab si pas de réponse après deux cycles.

L'étude KALTO était une étude d'accès élargi, multicentrique, non comparative, conduite chez des enfants âgés de 28 jours à 17 ans en deuxième rechute médullaire ou plus, ou réfractaires. Les doses administrées ne sont pas détaillées. Une rémission complète avec récupération hématologique complète lors des deux premiers cycles a été observée chez 39 patients (39,8 %).

Une cohorte rétrospective française sur 18 patients âgés de 0 à 23 ans a permis de confirmer ces données, avec cependant une population différente puisque 11 patients présentaient une rémission cytologique avec une maladie résiduelle positive.

L'étude NEUF est une étude observationnelle rétrospective multicentrique reposant sur un programme d'accès élargi du blinatumomab chez les patients présentant une LAL B. Elle a

inclus des patients adultes et enfants dans différentes indications, sur une période à peu près trois ans. Les résultats portent sur 324 patients. Parmi ces 324 patients, il y avait seulement 14 patients pédiatriques français présentant une LAL B sans chromosome Philadelphie. Le blinatumomab était alors administré en deuxième ligne. 78,6 % des patients étaient réfractaires. 9 patients (64,3 %) ont présenté une récupération hématologique complète après les deux premiers cycles de traitement. La survie sans rechute à 24 mois était de 53,3 %. La probabilité de survie globale était de 40,2 % à 24 mois. 9 patients ont pu être greffés.

Le suivi est assez court pour cette étude rétrospective. Il serait intéressant d'avoir une actualisation des données à au moins cinq ans après le début de l'étude. La survie médiane est moindre que celle décrite avec les traitements antérieurs. Cependant, le profil de toxicité peut être intéressant.

En conclusion, sur l'analyse critique des études, aucune étude n'a été réalisée de manière comparative par rapport au traitement standard utilisé dans les centres. Ceci du fait d'une population faible et d'une durée de recrutement nécessaire très longue. Cependant, l'apport du blinatumomab en termes de survie de manière comparative aux données antérieures est faible, puisque les données sont similaires à celles recueillies avec les traitements antérieurs.

Un fait essentiel peu détaillé dans ce rapport est la faible toxicité du blinatumomab, et la diminution des contraintes pour les patients. En effet, comparativement aux traitements de rattrapage standard, le blinatumomab peut être administré à domicile avec peu d'effets secondaires. Chez des patients avec un pronostic aussi péjoratif, ceci est un point important à prendre en compte.

L'apport du médicament dans la stratégie thérapeutique actuelle : chez le patient pédiatrique atteint de LAL B en deuxième rechute ou réfractaire, le traitement actuel consiste soit en la reprise d'une chimiothérapie de rattrapage au choix des centres, soit en l'administration de blinatumomab, soit en l'inclusion dans un essai de thérapie ciblée en fonction des marqueurs exprimés.

Les alternatives thérapeutiques sont celles qu'on a dites.

La reprise d'une chimiothérapie dite conventionnelle : cette option thérapeutique a comme principal inconvénient la cumulation d'effets secondaires chez des patients déjà lourdement traités antérieurement. De plus, l'objectif étant le plus souvent de rendre le patient éligible à une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques, l'accumulation de ces toxicités organiques peut entraîner une morbidité importante suite au conditionnement pour l'allogreffe.

La proposition d'essai précoce de thérapie ciblée, avec par définition un bénéfice attendu inconnu à ce jour.

Un traitement par les CAR-T : ce traitement novateur semble avoir un bénéfice non négligeable. Cependant, il doit être administré dans un centre qualifié pour l'utilisation des cellules. Il exige un délai nécessaire aux différentes étapes liées au traitement, et ne peut être administré que chez des patients avec un état général conservé.

L'avantage principal du blinatumomab est donc de pouvoir démarrer une thérapeutique de rattrapage de façon rapide (sans délai de mise en œuvre), peu toxique (effets secondaires retrouvés dans les études peu importants, traitement réalisable à domicile après une mise en place hospitalière) et avec une efficacité non négligeable, permettant éventuellement ensuite de réaliser une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques. Cependant, l'efficacité décrite n'est pas supérieure à celle décrite antérieurement chez des patients rattrapés avec des protocoles de chimiothérapie conventionnelle.

Donc, de mon point de vue, les populations qui pourraient tirer un bénéfice particulier de ce médicament sont les patients n'étant pas traités dans un centre qualifié pour l'utilisation des CAR-T ou n'ayant pas accès aux CAR-T et/ou n'étant pas en état de recevoir un traitement par CAR-T du fait d'une toxicité d'organe préexistante ou d'un état général altéré.

Comme tout traitement innovant en pédiatrie avec une durée moyenne de suivi faible, les effets secondaires à long terme du blinatumomab sont pour l'instant méconnus.

Pour l'impact sur la morbi-mortalité, en l'absence d'étude comparative vraie du fait de la faible population concernée, il est difficile de conclure. Cependant, le blinatumomab semble avoir une efficacité similaire aux traitements de rattrapage par chimiothérapie standard, avec une diminution des effets secondaires.

Le médicament est-il susceptible d'avoir un impact sur l'organisation des soins en termes de modification de la prise en charge ? Oui, car après une mise en place hospitalière de quelques jours, le blinatumomab peut être réalisé dans le cadre d'une hospitalisation à domicile. Cela induit donc une diminution de la durée de séjour en service hospitalier protégé.

Le médicament a-t-il un impact sur la qualité de vie ? Probablement oui, en privilégiant une administration en hospitalisation à domicile.

La population cible définie par les patients relevant de l'indication de l'AMM (patients pédiatriques à partir de l'âge de 1 an, présentant une LAL à précurseurs B exprimant le CD19 avec chromosome Philadelphie négatif, réfractaire ou en rechute après au moins deux traitements antérieurs ou en rechute après une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques antérieure) représente à peu près 60 patients par an. Peu de données existent sur l'évolution ultérieure de ces patients.

La sous-population des patients pouvant bénéficier plus particulièrement du traitement est complexe à évaluer, car on ne sait pas combien de patients pourront effectivement bénéficier des CAR-T.

En conclusion, la population pouvant tirer un bénéfice du traitement par blinatumomab est faible. Cependant, ce traitement présente un bénéfice majeur pour ces rares patients, puisqu'il permet d'obtenir une rémission complète dans un tiers des cas, sans grande toxicité et avec un traitement réalisable à domicile.

Voici mon avis.

M. LE PRÉSIDENT. - Merci beaucoup.

Je cède la parole à Étienne Lengliné, notre expert en interne.

M. le D^r LENGLINÉ. - Merci.

Je suis assez en ligne avec ce qui vient d'être dit. C'est, un peu comme d'habitude en pédiatrie, assez difficile d'évaluer ce genre de dossier, parce que la qualité de la preuve a l'air d'être régulièrement inférieure à celle qui est obtenue dans les dossiers de demande de remboursement chez l'adulte.

L'étude ne permet pas de nous renseigner sur un certain nombre de paramètres, notamment sur l'importance du bénéfice en comparaison avec d'autres traitements, essentiellement la chimiothérapie conventionnelle, mais nous avons évalué plus récemment le KYMRIAH qui s'adressait exactement à la même population. C'est une population extrêmement grave d'enfants qui étaient souvent au-delà de la deuxième rechute, c'est-à-dire avec pas de possibilité thérapeutique raisonnable à l'époque où l'étude a été conduite (entre 2012 et 2014). Ce n'était pas concomitant avec le développement des CAR-T cells, mais un développement antérieur. À ce moment-là, les enfants étaient proches de soins palliatifs avec possibilité de faire des chimiothérapies que je qualifierai de « futilles » avec assez peu d'espoir de rémission complète et de survie prolongée.

L'étude montre des résultats qui ne semblent pas très loin de ce qui était obtenu dans la population des adultes. Cela donne des rémissions complètes. Nous pouvons discuter du bénéfice clinique de l'obtention d'une rémission complète. Cela peut être discuté, mais je pense que dans une leucémie aiguë, il y a quand même un bénéfice à obtenir une rémission complète. Cela veut dire que la vie n'est plus dépendante de l'hôpital et que l'on n'a plus de transfusion, on n'est pas exposé à de multiples infections, des hospitalisations régulières...

La durée de vie sans rémission complète ne m'intéresse pas trop, puisque c'est une vie à l'hôpital avec une charge de soin extrêmement importante. Il y a un bénéfice clinique à obtenir une rémission complète. Ce n'est pas totalement aberrant que ce soit un critère de jugement.

L'enjeu autour de la toxicité est extrêmement peu développé dans le dossier. Pourtant cela me semble être un des avantages du médicament : il ne s'administre pas à l'hôpital. Il n'est pas hématotoxique. Quelqu'un qui a une rémission complète avec du blinatumomab vient deux fois par semaine changer la poche de blinatumomab avec celle de jour et l'enfant peut aller à l'école, être dans sa famille, avoir une vie plus ou moins normale à mettre en balance avec les chimiothérapies qui peuvent être proposées. Les chimiothérapies de rechute de LAL sont quasiment en continu. Les patients sortent quelques jours avant chaque aplasie jusqu'à la greffe. L'enjeu de toxicité n'est pas nul.

Un des éléments de discussion assez importants, c'est la place par rapport au KYMRIAH qui semble, avec aussi des données de phase II, donner plus de rémissions complètes et des rémissions complètes plus prolongées que dans le dossier. Parmi les 27 patients dans le dossier avec rémission complète, il n'y avait que quatre rémissions persistantes à deux ans. Cela montre que ce traitement ne change pas le destin de ces enfants.

Dans une situation similaire, il est probable que la plupart des cliniciens, si c'est possible, orienteraient les enfants vers un traitement vers les CAR-T cells.

Nous savons que l'évolutivité de la maladie, la nécessité d'attendre la production des CAR-T cells est un gros enjeu qui élimine un certain nombre des patients. Peut-être que là, il y a une place pour ce médicament. C'est chez des gens qui ne pourraient pas éventuellement avoir la proposition et la durée d'attente nécessaire à la production de CAR-T cells.

Je suis comme d'habitude en pédiatrie assez gêné pour juger de l'amélioration de service rendu avec des données non comparatives. Il y a quand même probablement un bénéfice pour une minorité des patients comme l'a dit l'expert externe. La place dans la stratégie est assez complexe à établir aujourd'hui du fait des développements plus ou moins concomitant avec le KYMRIA.

M. LE PRÉSIDENT.- Avec les CAR-T cells, nous n'avons pas de données comparatives non plus.

M. le D^r LENGLINÉ.- Tout à fait.

M^{me} le D^r DEGOS.- Aux deux, j'ai deux questions. Est-ce que l'administration de blinatumomab contredit l'administration ultérieure de CAR-T cells ? Où mettez-vous, dans la stratégie thérapeutique, l'allogreffe avec ces nouvelles modalités de traitement ?

M. le D^r LENGLINÉ.- Je peux essayer de répondre. L'administration de blinatumomab ne contre-indique pas l'utilisation ultérieure de CAR-T cells, mais nous savons qu'une certaine proportion de rechutes après utilisation de blinatumomab, qui est dirigé vers la même cible, CD19, n'exprime plus la cible. Cela pourrait éventuellement compromettre l'utilisation ultérieure de CAR-T cells.

L'étude MT103-205, quatre rechutes parmi les 15 observées n'exprimaient plus de CD19 et rendaient la maladie inaccessible à un traitement par CAR-T cells. Cette proportion est difficile à évaluer. Dans cette étude MT103-205, il y avait une proportion inhabituellement importante de LAL pro B, notamment avec des réarrangements MLL qui correspondaient à 15 % des patients. Ces patients ont une réponse plus importante, quand ils rechutent, à perdre le CD19, ce sont des leucémies assez immatures.

Si le patient est éligible pour KYMRIA, il est raisonnable de ne pas forcément faire de traitement préalable par blinatumomab. C'est mon avis.

M. LE PRÉSIDENT.- L'expert veut compléter la réponse ?

M^{me} le D^r BERTRAND.- Non, je suis d'accord avec cette réponse dans le sens où, sur le peu de données actuelles, nous avons tendance à penser que KYMRIA est plus efficace que le blinatumomab. La finalité est la même pour les deux traitements : soit d'obtenir une rémission complète pour pouvoir réaliser une allogreffe. Cela ne me semble pas forcément très licite de diminuer les chances d'efficacité du KYMRIA en utilisant du blinatumomab en amont. Le KYMRIA n'est pas une thérapeutique anodine. Si nous pouvons la laisser, c'est plus justifié.

M. LE PRÉSIDENT.- La greffe est un autre problème. Vous avez répondu de façon incomplète sur l'incidence que cela peut avoir.

M. le D^r LENGLINÉ.- Je n'ai pas répondu, parce que la place de la greffe devient à mon avis extrêmement faible. Là, il n'y a pas de démonstration que, dans une ligne aussi avancée de

traitement, la greffe modifie le devenir des patients. Le fait que le KYMRIAH soit disponible change un peu les lignes. La place de la greffe avec un niveau de rechute aussi avancé, sachant que 60 % des enfants avaient déjà été greffé au préalable... On parle là de deuxième greffe. Le niveau de preuve d'une deuxième greffe est proche de zéro.

M^{me} le D^r BERTRAND.- Je pense que la place de la greffe va vraiment bouger avec le KYMRIAH. Jusqu'à maintenant, le blinatumomab était à la même échelle que la chimiothérapie de rattrapage et non pas comme un traitement final. On gardait quand même la greffe en traitement de soutien et d'appui une fois que la rémission complète était obtenue. Je pense que cette ligne va bouger avec KYMRIAH.

M. LE PRÉSIDENT.- L'avantage de BLINCYTO est de pouvoir être prescrit sans délai par rapport aux CAR-T cells. C'est important ?

M. le D^r LENGLINÉ.- Oui, c'est très important. Il y a eu une proportion importante de patients qui ne peuvent pas attendre un mois entre le recueil de lymphocytes et la production de CAR-T cells. C'est une maladie aiguë pour laquelle il faut des traitements, si possible, efficaces et rapidement.

M^{me} le D^r DEGOS.- Il y a un problème de délai. Y a-t-il un problème d'inégalité d'accès au CAR-T cells sur tout le territoire ?

M. LE PRÉSIDENT.- Il y en a. Nous pouvons espérer qu'il y en ait de moins en moins.

M^{me} le D^r BERTRAND.- Le problème de l'accessibilité de KYMRIAH recoupe le problème de l'accessibilité à l'allogreffe.

M. LE PRÉSIDENT.- C'est différent quand même, non ?

M. le D^r LENGLINÉ.- Mon impression est qu'il y a quand même une structuration de l'hématologie pédiatrique suffisamment bien organisée pour que les enfants, qui nécessitent ce type de traitement, allogreffe ou CAR-T cells, puissent y avoir accès.

M. LE PRÉSIDENT.- Sans autre question, merci beaucoup. Nous allons délibérer et nous vous retrouvons pour un deuxième dossier dans un quart d'heure.

M^{me} le D^r BERTRAND.- Très bien. À tout à l'heure.

(L'expert raccroche.)

M. le D^r ROSENHEIM.- Les dossiers de pédiatrie sont toujours très décevants. Quand avons-nous eu une étude de phase III en double insu ? Je ne sais pas... Laissez-moi terminer... S'il n'y a pas de raison de penser qu'il y a une différence d'efficacité par rapport à l'adulte, s'il n'y a pas de raison de penser qu'il y a une toxicité différente par rapport à l'adulte et si les études de pharmacocinétique montrent une bioéquivalence par rapport à l'adulte, nous devrions valoriser ces produits de pédiatrie de la même façon que pour l'adulte.

Le seul intérêt des études cliniques, c'est d'identifier des toxicités différentes à celles de l'adulte. On doit se résigner à cette situation. Ce n'est pas demain que nous aurons de vraies études chez l'enfant.

M. LE PRÉSIDENT.- Je suis d'accord.

M. le D^r LENGLINÉ.- Je n'ai pas d'autres remarques. Je partage le constat de Michel. Les situations peuvent être différentes. Nous en discuterons au dossier suivant. Parfois, une phase III est plus facile à faire que dans d'autres cas.

M. LE PRÉSIDENT.- Dans cette pathologie ?

M. le D^r LENGLINÉ.- Dans différentes pathologies, mais j'en parlerai dans le dossier d'après.

M. LE PRÉSIDENT.- D'accord.

M. le P^r GUILLOT.- Pour rebondir sur la question de Françoise, par rapport à l'AMM, faut-il dire que ce ne sont pas des patients éligibles aux CAR-T cells ou on ne s'occupe pas de cela ?

M. LE PRÉSIDENT.- Non.

M. le D^r ROSENHEIM.- Ou il faut dire en attendant les CAR-T cells ?

M. LE PRÉSIDENT.- Nous ne le faisons jamais. Non, ce n'est pas notre rôle. Nous savons que les CAR-T cells existent. Il y a des avantages et des limites par rapport aux CAR-T cells. C'est à nous d'évaluer.

M. le P^r GUILLOT.- Si nous considérons que ça risque de rendre moins efficace la ligne supplémentaire que serait les CAR-T cells, c'est dans cette idée.

M. LE PRÉSIDENT.- C'est vrai, mais on ne sait pas.

M. le D^r LENGLINÉ.- On manque de données. Je ne me risquerai pas trop dans notre avis à le positionner.

M. le P^r CLANET.- La question, c'est de savoir comment le positionner par rapport aux CAR-T cells. Est-ce un médicament de recours par rapport aux CAR-T cells ou est-ce au même niveau, une alternative ? On va avoir besoin de le dire. Comment va-t-il être utilisé en pratique ?

M. le D^r LENGLINÉ.- C'est la discussion que nous avons eue. Vous avez un patient en deuxième rechute d'une LAL B CD19 positif ou réfractaire au dernier traitement qu'il a eu. Si on pense que la maladie est suffisamment peu agressive et qu'il est suffisamment en bon état général, qu'il n'est pas infecté, et qu'il peut avoir un recueil de lymphocytes, et attendre un mois pour les CAR-T cells, c'est l'option à privilégier avec les limites des données de phase II.

En dehors de cette situation, le blinatumomab a l'air de faire mieux que les traitements de chimiothérapie palliatifs antérieurs, éventuellement suivis d'une allogreffe. Le positionnement est là, mais c'est un avis d'expert.

M. Le Pr GUILLOT.- Cela paraît déjà dans le DP sur les revendications du laboratoire. Est-ce qu'on le laisse dans la place dans la stratégie thérapeutique ou est-ce qu'on le met dans le SMR ?

M. LE PRÉSIDENT.- Si c'est dans la stratégie thérapeutique, je ne vois pas comment aller plus loin. C'est déjà important de le faire figurer dans la stratégie thérapeutique. Nous sortons un peu des données que nous avons à notre disposition.

Sans autre question, nous passons au vote. Le SMR demandé par le laboratoire est important.

Qui est pour ?

(Il est procédé au vote.)

SMR important : unanimité (17 voix).

Nous passons à l'ASMR. J'aimerais qu'Étienne se réexprime. De façon indirecte, il faut le situer par rapport aux CAR-T, mais aussi par rapport à BLINCYTO adulte.

M. le Dr LENGLINÉ.- C'est compliqué de le positionner par rapport aux CAR-T cells pour les raisons qu'on a données et surtout au regard du dossier. Je pense comme Michel l'a suggéré.

[REDACTED], pour la HAS.- L'ASMR demandée par le laboratoire est une ASMR III dans la stratégie. Je rappelle que si on le libelle par rapport à la stratégie, cela intègre aussi KYMRIAH. Si on donne une ASMR par rapport à KYMRIAH, c'est à considérer. Une piste pourrait être de donner une ASMR dans la prise en charge historique qui comporte les chimiothérapies, ce que vous aviez fait pour KYMRIAH dans le lymphome alors qu'il y avait YESCARTA. C'était la porte de sortie.

M. LE PRÉSIDENT.- Étienne, tu pensais que c'était plutôt la prise en charge historique ?

M. le Dr LENGLINÉ.- Oui, c'est mon point de vue.

Chez l'adulte, l'ASMR de BLINCYTO, c'est ?

M^{me} le Pr BRAGUER.- IV.

M^{me} MASIA, pour la DSS.- Et chez l'enfant ?

M^{me} le Pr BRAGUER.- Ils demandent III.

[REDACTED], pour la HAS.- Chez l'adulte IV.

M. LE PRÉSIDENT.- Le laboratoire demande un ASMR III, qui est pour ?

(Il est procédé au vote.)

ASMR IV : 15 voix

ASMR V : 2 voix

Nous sommes assez unanimes. Êtes-vous d'accord pour une adoption sur table ?

(Réponse négative)

Nous attendons. Nous formulons de façon soigneuse comme d'habitude, mais ce sera susceptible d'être modifié.

██████████, pour la HAS.- Pour la place dans la stratégie, nous avons besoin de plus de temps.

M. LE PRÉSIDENT.- Ce sont les deux points. Tout à fait. Merci.

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