



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mardi 3 juin 2020

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. POLIVY – Inscription

M^{me} GATTULLI pour la HAS.- Nous avons un déport, M. Daubert.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- M^{me} Sylvie Chevret et M. Quesnel sont experts et M. Lengliné est rapporteur.

M^{me} KONE, pour la HAS.- M^{me} Chevret a un problème de connexion.

(L'expert rejoint la visioconférence.)

M. LE PRÉSIDENT.- Bonjour, merci d'être présent et d'avoir examiné le dossier. La chef de projet présente le dossier. Nous cédon la parole et nous écoutons l'avis de M^{me} Chevret, d'Étienne Lengliné et il y aura discussion.

[REDACTED], pour la HAS.- Je vais appeler M^{me} Chevret par téléphone. Comme cela, la connexion sera établie, et je présente le dossier.

(M^{me} Chevret est jointe au téléphone.)

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Le temps de l'appel, je présente. Le POLIVY (polatuzumab vedotin), c'est une demande d'inscription aux collectives, en association à rituximab bendamustine (R-benda) dans le traitement des patients adultes présentant un lymphome diffus à grandes cellules B en rechute ou réfractaire, non-candidats à une greffe de cellules souches hématopoïétiques. Le laboratoire revendique un SMR important avec un ISP et une ASMR de niveau III.

Je laisse la parole à [REDACTED] puisque c'est bon.

[REDACTED], pour la HAS.- Merci pour l'introduction. C'est une AMM conditionnelle. Elle est conditionnée au suivi d'une des cohortes de l'étude pivot, la cohorte H, traitée avec la formulation lyophilisée de polatuzumab vedotin et aux résultats de l'étude de phase III en première ligne versus le protocole R-CHOP.

Nous avons plusieurs experts sur ce dossier. Je les laisserai présenter les données cliniques.

Normalement, M^{me} Chevret est par téléphone, elle nous écoute et essaie d'installer l'application. Je propose de commencer par le Professeur Quesnel.

M. le P^r QUESNEL.- Je situe le contexte. Le lymphome diffus à grandes cellules B est une hémopathie relativement fréquente, 5000 nouveaux cas en France, avec une médiane d'âge au diagnostic de 70 ans.

Ce lymphome se traite depuis 20 ans par le R-CHOP, gold standard en première ligne. Il y a eu des tentatives de variation, mais globalement les résultats sont à peu près les mêmes. Avec cela, nous

allons contrôler à peu près 70 à 80 % des patients en première ligne et nous aurons 10 ou 20 % de patients réfractaires primaires.

Pour ceux qui rechutent (la population qui nous intéresse là), vous avez deux grandes populations. La première que nous allons considérer comme FIT pour l'autogreffe résulte d'un essai ancien, de plus de 25 ans, qui avait démontré que les patients pouvant être autogreffés, s'ils avaient reçu une chimiothérapie à base de platine, plus ou moins d'aracytine forte dose avant (c'était avant l'ère des monoclonaux), avaient une survie meilleure que ceux qui n'étaient pas autogreffés. C'était une situation où les patients étaient curables.

Depuis est arrivé le rituximab. Nous restons sur le schéma de traitement pour les patients potentiellement autogreffables, tout en sachant que nous avons ajouté du rituximab en première et deuxième ligne. Le CHOP est devenu R-CHOP. Les protocoles de rattrapage sont devenus R-DHAP, etc. Le pronostic s'est dégradé pour les patients en rechute. Plus de patients sont survivants après la première ligne du fait de l'addition du R-CHOP et il y a donc plus de patients plus graves en deuxième ligne.

Les patients FIT pour l'autogreffe, cela mène surtout sur un critère d'âge : 65 ans à peu près. C'est une variable selon les investigateurs. Il n'y a pas de chose clairement définie. On définit le champ vers 65-70 ans. C'est centre dépendant. Plus d'autres critères de comorbidités.

Ce qui va nous intéresser, pour le polatuzumab, c'est la population unfit à l'autogreffe et qui n'aura pas le rattrapage avec des sels de platine et une autogreffe.

Cette population qui est relativement abondante, puisque la médiane d'âge au diagnostic est de 67/70 ans, donc cela fait beaucoup de patients qui rechutent qui ne vont pas pouvoir être autogreffés. Cette population, nous allons la traiter... Je vais y revenir par la suite pour le comparateur, puisque c'est un point important. Elle est traitée par des protocoles plus allégés. En Europe, ce sont des protocoles R-GemOx avec gemcitabine, mieux tolérés. Aux États-Unis, sur les patients plus âgés, ils vont utiliser des combinaisons type BR (bendamustine/rituximab).

C'est une population de mauvais pronostic, avec une médiane de survie de six mois. Il faut différencier les patients qui rechutent précocement, moins de 12 mois, qui sont considérés comme réfractaires, et les patients qui rechutent plus tardivement à 12 mois, qui sont des vraies rechutes, plus accessibles au traitement, mais globalement, le pronostic est très mauvais sur cette population non autogreffable, les 65/70 ans.

Le polatuzumab est un monoclonal. Il cible les cellules 79B, un composant du BRC. C'est un ADC couplé avec un composé qui va se comporter comme ciblant les microtubules. Une fois que la molécule a été internalisée, elle est libérée dans les lysosomes et exerce son effet cytotoxique.

Le polatuzumab en monothérapie ne donne pas des taux de réponse sur les phases I faites extraordinaires. L'étude qui est présentée ici en support de la demande par le demandeur compare une association polatuzumab vedotin plus ce bras de référence US bendamustine rituximab. Il n'y a qu'une seule étude. Cette étude est une phase I-II, avec une phase I compliquée.

À la fois, ils ont testé l'association BR et l'association à l'obinutuzumab. Puis le développement de l'obinutuzumab a été abandonné dans les lymphomes diffus à grandes cellules B.

Ils sont passés ensuite à une phase randomisée, comparant des patients polatuzumab BR versus BR. C'est l'étude unique qu'ils présentent. À cette étude, ils ont ajouté des cohortes additionnelles. Une première cohorte d'une quarantaine de patients (42), cohorte G, a été faite, mais c'est une cohorte non randomisée, faite pour tester la forme lyophilisée. La partie randomisée de l'essai était faite avec une solution à diluer. Les seules données randomisées dont nous disposons sont avec une forme du produit qui n'est pas celle dans l'AMM. Nous avons cette cohorte complémentaire et une cohorte complémentaire H avec 60 patients a été effectuée. À ma connaissance, nous ne disposons pas des résultats.

En commentaire, le polatuzumab est testé dans beaucoup d'autres études actuellement, certaines en première ligne. Il y a peu d'études qui permettent de comparer ou de solidifier les résultats de cette étude présentée, puisque ce n'est pas fait dans les mêmes conditions. Il y a l'essai ROMULUS qui testait polatuzumab/rituximab. La dose de polatuzumab n'était pas la même. Elle était supérieure à ce qui a été utilisé dans l'essai, 2,4 versus 1,8 dans la présente étude, en association avec le rituximab/obinutuzumab. C'est difficile de comparer pour les critères d'efficacité. Cela peut donner un élément pour la toxicité.

Pour l'étude elle-même, je dois avouer que j'étais un peu perplexe vu le nombre de cohortes ajoutées les unes après les autres, avec un nombre de patients modeste. Dans la phase II randomisée, dans les deux bras, il y a 40 patients par groupe avec une composition hétérogène et pas tout à fait identique. Si nous regardons le groupe BR seul, il comportait plus de patients avec forte masse tumorale et des patients avec IPI élevé.

En revanche, le bras polatuzumab BR avait plus de patients en échec de transplantation. Il y avait des différences sur les répartitions entre lymphomes ABC versus GC. Ce n'était pas majeur, mais il y avait de petites différences.

On avait une population avec beaucoup de patients au-delà des deux lignes, plutôt en troisième ligne (deux tiers), ce qui n'est pas tout à fait la population a priori concernée par le traitement. Si on considère que l'on ne va pas traiter les patients âgés en première rechute, la population n'aura eu qu'une ligne auparavant.

Le choix du comparateur est une vraie difficulté. Le choix a été fait. Clairement, nous pouvons penser que le demandeur a choisi BR parce que c'est un schéma qui est très utilisé aux États-Unis, mais surtout pour des patients âgés en mauvais état général. C'est un bras de référence peu myélotoxique, plutôt bien toléré, avec des taux de réponse complète relativement faibles.

Un bémol. Il n'y a pas d'étude aujourd'hui permettant des comparaisons strictes BR versus les autres protocoles testés en Europe, utilisés, comme le R-GemOx. Il est difficile de dire qu'il y a un protocole de référence sur cette population fragile, âgée, en rechute, réfractaire de lymphome. Nous avons différents usages avec des résultats aussi médiocres les uns que les autres. Simplement, l'Europe en général, la France en particulier, utilise peu le protocole BR pour ces

patients. Nous sommes avec un comparateur un peu particulier qui n'était qu'un des choix possibles.

En tout cas, pour le taux de réponse, en fait, puisque c'est assez difficile à apprécier, je considère que cela peut être un comparateur valable pour les critères secondaires, notamment la survie globale. Comme les protocoles de rechute, aucun n'a démontré vraiment d'effet spectaculaire, si nous avons un effet sur la survie globale, nous pouvons supposer qu'il puisse être pertinent.

La quantité d'effet observée sur le critère est donnée comme relativement importante sur la cohorte randomisée. Ce qui a été retenu comme critère principal est taux de réponse complète. Il y a 40 % de réponse complète dans pola-BR versus 17,5 %. C'est un taux relativement élevé, mais nous savons que nous pouvons obtenir des taux de réponse complète aussi relativement importants avec des protocoles de rechute type R-GemOx et autre. Il est difficile de dire, sans comparaison directe avec les traitements habituellement utilisés en Europe, que nous sommes franchement meilleur en termes de taux de RC.

Plus intéressant, il y a les critères secondaires. On a une survie globale avec médiane à 12,4 mois versus 4,7 pour BR et une PFS allongée à 9,5 mois dans pola-BR versus 3,7 mois dans BR. Ce sont des chiffres relativement importants en termes de survie globale.

Concernant la pertinence de ce critère, pour moi, le meilleur critère qui aurait dû être choisi, dans un design d'étude de phase III, cela aurait été la survie globale. Nous sommes chez des patients en rechute, sans bridging vers une autre thérapie. Ce sont des patients qui ont une survie globale courte avec les traitements habituels de référence. La survie globale est un très bon critère dans ce domaine. Ce ne sont pas les lymphomes de faible grade. Dans les lymphomes de haut grade, la survie globale est un bon juge de paix, plus robuste.

Le choix du taux de RC comme critère principal me gêne un peu pour porter une conclusion définitive.

Un argument avancé souvent pour choisir des taux de réponse, c'est de se dire que dans les lymphomes, les taux de réponse se traduisent par des allongements de survie toujours. Mais vous arrivez avec une nouvelle drogue, et c'est vrai jusqu'à cela ne soit plus vrai. Ici, cela se traduit, pour critère secondaire, par un allongement de survie.

Encore une fois, le problème, c'est la comparaison avec ce que nous obtenons actuellement. La plupart des protocoles, même pour les patients autogreffés, ce sont des données de plus de 10 ans, largement, pour lesquels les patients étaient évalués différemment, avec scanner TAP. Depuis récemment, nous avons l'évaluation par TEP dans les critères (dans la dernière décennie). Tout cela fragilise les comparaisons avec d'autres protocoles.

Par rapport aux autres options actuelles, ce sont les autres chimiothérapies avec un gain pour le patient assez faible. Se pose la question des CAR-T cells, le YESCARTA. Il n'a l'AMM qu'après deux lignes. Nous serions plutôt sur des patients âgés qui vont recevoir polatuzumab-BR en première ligne. Par ailleurs, la question de l'état général pour recevoir des CAR-T cells est la même que pour

l'autogreffe. Nous faisons des CAR-T à des patients âgés jusqu'à 70 ans, mais il n'y a qu'un recouvrement partiel entre la population qui pourrait recevoir des CAR-T et la population qui pourrait être concernée par le protocole polatuzumab-BR.

Le pola-BR se positionne par rapport aux immunochimiothérapies classiques, type R-GemOx. Ce sont des patients qui ne sont pas autogreffés.

En termes de toxicité, nous avons un peu plus de choses. Nous pouvons comparer et y associer des cohortes polatuzumab/rituximab et autres. Comme tous les ADC avec une drogue qui cible la tubuline, nous avons des polynévrites. C'est comme le brentuximab. C'est le même type de polynévrite. Elles sont généralement de grade modéré.

L'embêtant, c'est que nous n'avons pas de données de qualité de vie. Aucune n'est présentée. Il y avait un questionnaire dans l'essai, qui n'était pas complété par les patients. Beaucoup abandonnaient le remplissage des données. Il est difficile de connaître l'impact de ces polyneuropathies sur la qualité de vie de ces patients âgés en rechute.

Il y a une augmentation significative, mais modeste de la myélotoxicité chez ces patients. Il n'y a pas de toxicité majeure, mais il est difficile de mesurer l'impact sur les patients.

En conclusion, cette association pola-BR semble apporter un bénéfice modeste en termes de taux de réponse, mais c'est relativement incertain compte tenu des problèmes méthodologiques. Ce qui m'intéresse, c'est le taux de survie globale. Nous avons une médiane entre 10 et 12 mois, cela semble être un gain significatif. Le problème, c'est que clairement, il aurait fallu une vraie phase III randomisée pour pouvoir évaluer correctement cette combinaison, compte tenu de l'hétérogénéité des populations, le fait que les cohortes additionnelles soient non randomisées et par ailleurs même ça a probablement peu d'impact, le fait que la randomisation a été faite avec le lyophilisat. Le lyophilisat n'a pas été fait dans la cohorte randomisée, mais dans une cohorte additionnelle.

Le gain semble certain pour les patients dans cette population difficile à traiter, pour laquelle nous n'avons pas beaucoup de ressources. Nous pouvons rigoler avec différentes molécules, mais cela ne donne pas grand-chose. La population est en manque d'option thérapeutique, mais les données sont extrêmement limitées.

M. LE PRÉSIDENT. - Merci. Je cède la parole à Sylvie Chevret.

M^{me} CHEVRET. - Je l'ai lu sur un plan méthodologique. Ce qui m'a surprise, c'est qu'il y a énormément d'études qui se sont succédées : des études de phase Ib dont l'objectif était de choisir la dose. Ils en ont testé deux, mais une est abandonnée du fait de l'intolérance. C'est bizarre de faire une étude de dose sur six patients qui ne reçoivent qu'une seule dose.

Il y a une succession d'essais de phase II, dont un seul est randomisé alors que ce qu'ils appellent les cohortes sont de fait des essais de phase II non comparatifs. J'ai eu du mal à comprendre pourquoi ils ont hésité. À chaque fois, il y a deux indications, lymphome B réfractaire ou en

rechute et les lymphomes folliculaires, même si le dossier ne parle que des lymphomes B réfractaire ou en rechute.

Ils ont testé l'association à deux, BR et BG, et ils ont choisi BR. Cela m'a donné la sensation d'hésitation avec des explorations multiples, d'autant plus que, comme l'a dit l'expert, j'ai eu l'impression que le bras de référence, le BR seul, n'était pas la panacée en France.

À côté de cela, l'essai de phase II même randomisé lui-même était planifié sans justification claire de l'effectif. On a deux groupes de 40 patients. Cela a été justifié, soi-disant, par un intervalle de confiance de la différence attendue sur le critère principal que constitue le pourcentage de rémission. En fait, quand nous regardons la puissance que cela peut avoir par rapport aux estimations qui étaient faites, la puissance était très faible initialement.

La randomisation était stratifiée sur la durée de réponse. Il est écrit partout dans le protocole que c'était un objectif descriptif et que les tests étaient uniquement là pour des objectifs de description. Cela me semble assez éloigné après de l'utilisation qui en est faite.

Que dire d'autre ? Ils n'ont pas donné tous les critères secondaires présentés dans le protocole. Il manque l'EFS et les critères axés sur le patient qui ne sont pas dans le protocole. Il y a de multiples analyses en sous-groupe pas préspecifiées. Enfin, même en termes de rémission complète et de survie, ils font un ajustement, puisqu'il y a des différences initiales entre groupes du fait du faible effectif, et il y a une perte de la signification statistique sur ces deux critères quand nous ajustons.

Sur les cohortes d'expansion, les taux de rémission complète et de PFS étaient diminués par rapport à ce qui est présenté sur l'échantillon randomisé.

Enfin, sur le plan statistique, il procède de nombreuses surinterprétations que nous ne laisserions pas passer à un étudiant, sur les tendances, les plateaux, qui sont sûrement excessifs.

En deuxième partie, ils font une comparaison indirecte ajustée. C'est une méthodologie inventée et proposée par des industriels du médicament. Je pense que vous connaissez. C'est quand un industriel a des données individuelles sur sa molécule, mais qu'il ne dispose pour d'autres molécules que de données agrégées publiées. C'est une méthodologie qui vise à faire des comparaisons que l'on appelle indirectes puisque nous avons nos données individuelles mesurées sur chaque patient pour un traitement et nous les comparons à des données logiquement sous forme agrégée pour l'autre médicament.

Il y a deux types de comparaison indirecte. La plus reconnue consiste à celles qui sont ancrées, c'est-à-dire que vous comparez AB à AC. Ce qui vous intéresse, c'est B versus C, mais il y a un comparateur commun des deux côtés des données individuelles ou collectives. Là, ils ont des comparaisons non ancrées. À chaque fois, ils ont leurs propres molécules utilisées de façon non contrôlée, comparées à plusieurs autres traitements non comparatifs. Sur le plan statistique, la littérature est abondante pour dire que c'est assujéti à des sources de biais qui ne peuvent être

contrôlées. L'interprétation que l'on peut faire des résultats présentés sur ces méthodes est assez limitée avec un niveau de preuve assez faible.

M. LE PRÉSIDENT.- Merci, je cède la parole à Étienne Lengliné.

M. le D^r LENGLINÉ.- Je vais essayer d'aller vite et de faire un résumé, puisqu'à peu près, tout a été dit.

Sur le besoin médical, en effet, il y a un vrai besoin chez des patients qui n'ont pas été guéris en première ligne de leur lymphome B diffus à grandes cellules. En deuxième ligne, cas de rechute ou de maladie réfractaire, il y a des populations que nous pouvons guérir avec une autogreffe ou probablement avec des CAR-T cells. Mais dans les deux cas, certains patients ne seront pas éligibles à l'un ou l'autre. Pour l'autogreffe, soit ils sont trop âgés ou ils ont des comorbidités soit ils ont déjà eu une autogreffe antérieurement et sont plus avancés qu'en deuxième ligne soit parce qu'ils ne sont pas en réponse à l'autogreffe.

Pour les CAR-T cells, nous avons déjà discuté, il y a un an ou deux, des limites de l'éligibilité à ce traitement, notamment les délais de production, la nécessité d'avoir un status performance faible et peu de comorbidités.

Il y a un besoin médical clair dans ce type de population. Le médicament est original. Il cible un antigène qui n'est pas encore ciblé. C'est couplé avec cette toxine. Après, si je résume le dossier qui nous est présenté, il y a cinq points qui limitent énormément l'évaluation. Le dossier est un agrégat de plusieurs études de différentes phases de développement. Ce qui est présenté, c'est une phase II dans le lymphome diffus à grandes cellules. En parallèle, ils ont testé dans le lymphome folliculaire. Ils devaient s'attendre à avoir plus de réponses dans le lymphome folliculaire, mais ils ont abandonné jusqu'il n'y avait pas tellement d'effet.

Cela donne l'impression que les résultats présentés ont été trouvés par hasard. Cela ne permet pas d'évaluer l'efficacité du médicament. Il y a un problème de comparateur, cela a été discuté très largement. Rituximab/bendamustine, ce n'est pas un standard en Europe. Il y a un problème sur le rituximab : quasiment la moitié des patients sont réfractaires au rituximab. Nous pouvons nous interroger sur le bénéfice de donner du rituximab à des patients qui sortent d'une ligne qui en inclut. Par ailleurs, le taux de bendamustine, la dose, c'est 90 mg/m². Dans les quelques séries de lymphomes B diffus à grandes cellules où cela est utilisé, c'est plutôt 120. Clairement, le comparateur n'est pas acceptable.

Sur le plan méthodologique, ils ont fait des hypothèses de taux de rémission complète avec l'hypothèse nulle de 40 % dans le bras témoin, ce qui n'est pas du tout ce qui est observé. Nous ne savons pas tellement, en effet, comment a été calculé le nombre de sujets, quelles étaient les hypothèses de départ.

Il y a un problème de population d'inclusion, extrêmement hétérogène dans ce dossier. Les patients ont eu entre une et sept lignes. Les motifs d'inéligibilité à l'autogreffe, puisque nous avons discuté d'une place dans la stratégie, ce n'est pas qu'être âgé de plus de 65 ans ou voir des

comorbidités. Dans cette étude, les patients étaient inéligibles à l'autogreffe pour un quart des patients puisqu'ils avaient rechuté après une autogreffe. Ces patients, pour une grande partie, étaient très avancés dans la maladie, ayant reçu trois ou plus lignes de traitement.

Quatrième point, il y a un problème de critère d'évaluation. Le critère d'évaluation principal, c'est le taux de rémission complète, c'est un bon critère d'évaluation pour une phase II, mais cela manque de pertinence clinique pour évaluer une chimiothérapie donnée dans un contexte de traitement palliatif. Le but de ces traitements, c'est de prolonger la vie en bonne santé. La rémission complète, nous pouvons nous poser la question de la pertinence clinique, même si c'est un signal que le traitement pourrait passer en phase III.

Dernier point, il y a un problème sur le médicament lui-même. Le dossier est présenté avec une forme de médicament soluble, si n'est pas celle qui a obtenu l'AMM. C'est un lyophilisat. Nous pouvons nous demander si c'est totalement transposable ou pas. Je n'ai pas vu d'éléments du dossier qui permettent d'en juger.

Dans la cohorte non randomisée d'extension qui évalue la forme de l'AMM, le taux de rémission complète est inférieur à ce qui est observé dans le bras expérimental de la phase II randomisée. C'est peut-être quelque chose à noter.

En conclusion, le dossier est assez faible. Il ne permet pas de déterminer la place dans la stratégie. Si nous donnons une place dans la stratégie, elle est incertaine et elle n'est pas supportée par les données du dossier.

Nous pouvons dire qu'il y a peut-être un signal d'efficacité et assez peu d'effets indésirables. Cela n'a pas l'air d'être extrêmement toxique.

Pour moi, ce n'est clairement pas un SMR important. Est-ce qu'il faut mettre un SMR insuffisant ? En effet, il y a peut-être des patients pour lesquels il n'y a pas d'autres options. C'est compliqué. C'est vraiment à débattre.

M^{me} CHEVRET.- J'ai oublié de dire que dans le calcul d'effectif, ils précisait que le taux de rémission complète attendu dans le bras contrôle, c'était 40 %. Ils postulaient une différence de 25 %. Quand nous regardons ce qui est observé, les 40 % sont observés dans le bras expérimental. Ils ont un très très mauvais résultat dans le bras contrôle. Je ne sais pas si c'est attendu pour vous, mais le fait que l'on trouve une différence est aussi lié au fait que les résultats du bras contrôle sont très mauvais par rapport à ce qui était marqué.

M. LE D^r LENGLINÉ.- Il y a deux séries (ce sont des cohortes rétrospectives, donc c'est difficile de se faire un avis) qui rapportent les résultats de BR dans les lymphomes des tissus en rechute ou réfractaires. Les taux de rémission décrits dans ces cohortes, c'est plutôt 20 %. Leur hypothèse nulle est bizarre.

M. LE PRÉSIDENT.- Merci beaucoup.

Nous comprenons qu'il y a un besoin, mais nous comprenons aussi qu'il y a, de la part de nos trois experts, des remarques majeures concernant la méthodologie, le comparateur, la population hétérogène, le critère retenu et l'absence de qualité de vie réellement étudiée.

Nous pouvons revenir sur ces points, mais des remarques semblent majeures.

M. le D^r LENGLINÉ. - L'AMM est déjà conditionnelle. Par ailleurs, il y a une étude de phase III en cours. Nous aurons probablement des résultats. Elle est randomisée versus un comparateur plutôt acceptable, R-GemOx, avec un objectif de survie globale. Cela permettra de répondre à certaines de nos interrogations.

M. LE PRÉSIDENT. - Tout à fait, c'est une remarque majeure faite au décours de la discussion. Tu as raison de le souligner.

M^{me} le D^r DEGOS. - Si cette phase III est en cours, vous avez la possibilité d'inclure des patients dedans. Le fait de prendre le médicament au remboursement limitait les inclusions dans la phase III. C'est donc une objection importante.

Par ailleurs, avez-vous beaucoup de complications infectieuses chez ces patients qui n'ont plus beaucoup de cellules B ? Est-ce que vous devez donner des immunoglobulines quand vous les surveillez pendant la durée du traitement ?

M. le P^r QUESNEL. - Pas vraiment. Il y a des complications infectieuses comme chez toute population âgée traitée par chimiothérapie. Hypogamma n'est pas un élément majeur des lymphomes diffus à grandes cellules B, la question est de savoir si cela entraînerait une augmentation de la supplémentation en immunoglobuline, la réponse est non. Les événements infectieux vont être fréquents.

Si je peux revenir sur le point central, c'est le problème de la population de patients. Clairement, l'étude a testé, pour les patients en Xe ligne. La population qui intéresse, c'est la première rechute réfractaire chez les gens âgés. En France, c'est le monsieur de 75 ans qui rechute de son lymphome en première rechute. Aurons-nous un bénéfice avec cette combinaison pola-BR ?

Comme la population est minoritaire dans une population qui n'est pas très grosse, nous ne pouvons pas répondre à la question du gain. Il est peut-être important, mais on ne sait pas. Or c'est cette population qui nous intéresse : la population traitée par pola-BR en première rechute chez les gens âgés, et le pola-BR serait probablement utilisé aussi, mais de façon minoritaire chez les patients post-YESCARTA, etc., parce qu'on veut proposer quelque chose.

Nous n'aurons pas, dans la vraie vie, exactement cette population. Si nous avons cette combinaison à disposition, nous ne ferions pas une première ligne R-CHOP sur le sujet âgé, puis R-GemOx, puis pola-BR. Je ne pense pas que l'on ferait cela. Je ne sais pas ce que l'autre expert en pense, mais à mon avis, la population testée n'est pas exactement celle chez laquelle nous utiliserons.

M. le P^r GUILLOT.- Nous avons bien compris que c'est une situation dans laquelle vous êtes en attente de nouvelles modalités thérapeutiques. Mais c'est un dossier extrêmement faible. Comme le soulignait Étienne, il y a l'étude R-GemOx-pola versus R-GemOx dans une population qui paraît assez voisine de celle qui nous intéresse. Compte tenu du dossier, ne serait-il pas raisonnable d'attendre les résultats ?

Puis le NICE ne recommande pas l'utilisation de POLIVY dans l'indication. C'est une forme à soumettre à la Commission.

Avez-vous le temps d'attendre les résultats de R-GemOx ?

M. le D^r LENGLINÉ.- C'est attendu deuxième quadrimestre 2024. Mais je suis d'accord avec la remarque.

M. LE PRÉSIDENT.- Bien sûr, nous y reviendrons.

M. le P^r DUFOUR.- J'avais deux questions. D'une part, sur le comparateur utilisé là, avec BR, qui n'est pas le protocole le plus utilisé en France. Étienne a dit que la dose de bendamustine n'est pas celle idéale. Est-ce que le protocole BR est un protocole atypique ou est-ce de référence dans les études aux États-Unis ?

M. le D^r LENGLINÉ.- Ce protocole, rituximab/bendamustine, est plus utilisé dans les hémopathies lymphoïdes plutôt indolentes : LLC, lymphome folliculaire, etc.

Dans les lymphomes B diffus à grandes cellules, il y a deux séries rétrospectives qui utilisent cette combinaison. Elles utilisent plutôt la dose de 120 mg/m² de bendamustine. L'adaptation de dose est faite en fonction de l'âge des patients.

Je pense qu'ils ont utilisé cette dose, car ils s'attendaient à une majoration de la toxicité cellulaire de l'adjonction de POLIVY et ils ont diminué la dose de bendamustine.

Je ne pense pas que c'est une limite majeure. Ce n'est pas le principal problème par rapport au fait que cette combinaison ne soit pas un standard de traitement extrêmement validé.

M. le P^r DUFOUR.- Sur le R-GemOx, protocole de référence, vous pouvez dire les résultats de R-GemOx dans des populations similaires en termes de survie globale ?

M. le P^r QUESNEL.- La survie globale est médiocre sur le R-GemOx. En survie globale, nous sommes à peu près comme le BR. Je n'ai plus les chiffres en tête. Je crois que je l'avais écrit dans mon rapport. Nous sommes globalement sur des survies globales de six ou huit mois. La différence entre R-GemOx et BR se situe plutôt en termes de taux de réponse. En termes de survie globale, rien n'est démontré en termes de supériorité d'un de ces protocoles par rapport à l'autre.

M. le P^r DUFOUR.- Merci.

M. le Dr PÉRON.- Étienne a anticipé la réponse à ma question sur la suite du développement. Du coup, je peux faire la remarque globale. Comme cela a déjà été dit, nous sommes face à des résultats très encourageants de phase II, dans la population où il n'y a pas de raison que la phase III ne soit pas possible. Cela justifie largement le passage en phase III. J'ai l'impression d'une présentation assez précoce. Nous avons souvent vu en oncologie des phases II de petit effectif ne pas être confirmées malgré des résultats encourageants.

Il y a les limites nombreuses évoquées sur le bras comparateur. Je suis surpris de le voir arriver si tôt ici.

M. LE PRÉSIDENT.- Un certain nombre de réflexions vont tourner autour du besoin de la phase III en cours. Je vous demande d'être brefs. Nous sommes tous d'accord que la phase III sera très intéressante. Si nous prenons ce médicament dès maintenant, malgré la méthodologie faible, cela risque de pénaliser la phase III.

M^{me} SIMONIN.- Je l'ai mis dans le tchat. C'est une AMM conditionnelle. Vu les limites méthodologiques et l'absence de qualité de vie et ces critères qui ne sont pas vraiment validés par la méthodologie solide, si la molécule n'est pas nécessaire au patient, attendons. Cela me paraît juste une phase I-II, la phase I, c'est la tolérance. Cela me paraît très limite et je suis très réservée sur le produit.

M. LE PRÉSIDENT.- C'est ce qu'ont dit les experts.

Serge demande s'il ne faudrait pas attendre les résultats de la phase III, oui. Vous m'interrompez, mais nous avons tellement de retard.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Peut-être que nous pourrions libérer les experts, si nous n'avons plus de questions. Comme cela, nous pourrions voter rapidement et gagner du temps.

M. LE PRÉSIDENT.- D'accord. Merci beaucoup à nos deux experts. Vous avez été précis et avez apporté beaucoup d'éléments qui vont favoriser la discussion et la prise de décision. Sylvie Chevret, nous vous retrouvons très bientôt.

(Les experts quittent la visioconférence.)

Si quelqu'un a une remarque autre que celle qu'il faut attendre la phase III, qu'il prenne la parole, puisque nous tournons autour du point.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Vous pouvez mettre au vote.

M. le Dr DUFOUR.- Je suis d'accord sur le fait d'attendre la phase III. La phase III est en cours, d'après ce que j'ai cru comprendre. Les inclusions se terminent quand ? Les résultats sont en 2024, d'après ce que dit Étienne. Entre-temps, que se passe-t-il ?

M. le Dr LENGLINÉ.- Je ne sais pas quand elle se finit. La phase III a prévu de recruter 875 patients, dont seulement 30 en France. Il ne faut pas non plus trop compter sur la phase III pour traiter les

malades. Soit nous disons qu'il y a un besoin... En effet, il y a une partie de ces patients pour lesquels nous n'avons rien. Je n'ai jamais été gêné pour proposer des soins palliatifs de bonne qualité, qui n'incluent pas forcément des médicaments avec une incertitude sur le rapport bénéfice/risque. Soit on considère qu'il y a des données avec énormément limites. Mais clairement, il y a un besoin. Ce n'est pas juste l'existence de la phase III qui comble le besoin.

M. Le D^r BINARD.- En tant que prescripteur futur, est-ce que tu considères qu'il y a perte de chance pour certains patients en particulier à ne pas le prendre tout de suite et attendre avec les données que nous avons ?

M. le D^r LENGLINÉ.- Je n'ai pas de données qui me convainquent d'une perte de chance.

M^{me} le D^r DEGOS.- Il a répondu clairement.

M. LE PRÉSIDENT.- La question a été posée et Patrick le souligne. Faut-il le prendre malgré l'absence de preuve compte tenu des faiblesses méthodologiques pour des raisons presque compassionnelles parce qu'il y a tout de même un besoin ? C'est la question.

M. le D^r LENGLINÉ.- Je n'étais pas contre un SMR faible. Mais il est vrai que, si nous reprenons les critères du SMR, les éléments qui seraient pour un SMR faible, c'est que c'est une maladie grave pour laquelle nous n'avons pas tellement d'options. C'est un traitement pour lequel il y aurait quand même une place chez les patients qui, comme a dit Bruno Quesnel, sont non éligibles aux autres traitements de rechute, notamment autogreffe et CAR-T cells. Les effets indésirables n'ont pas l'air très importants, avec des signaux d'efficacité qui ne sont pas rien du tout, mais qui sont très faibles comme nous l'avons dit.

Je voterai plutôt SMR faible. Si la Commission vote insuffisant, je ne serai pas perturbé.

M^{me} le D^r DEGOS.- [REDACTED] dit qu'il y a une ATU disponible en ce moment.

M. le D^r LENGLINÉ.- Oui.

M^{me} SIMONIN.- Donc il y a un accès possible avec des ATU.

M. le D^r PÉRON.- Elle va disparaître avec l'AMM.

M^{me} SIMONIN.- Nous sommes en post-ATU, alors.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Il est très possible que dans les semaines qui viennent, l'ATU nominative soit supprimée du fait du non-remboursement, s'il y avait une niche non couverte par l'AMM qui serait éligible à une autre ATU nominative. Il ne faut pas viser dessus.

M. LE PRÉSIDENT.- Quand tu cites les critères du SMR, nous sommes plus dans le domaine du compassionnel, avec un comparateur qui n'est pas correct, une méthodologie qui a beaucoup de défauts... C'est une question.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Dans votre doctrine, ce n'est pas vraiment compassionnel. Vous pouvez faire ce que l'on appelle des « paris » : vous avez les prémices d'une efficacité qui vous laisse espérer quelque chose de plus solide à terme, donc, vous autorisez le remboursement dans l'attente de ces résultats.

La question au regard de la discussion, c'est : avez-vous des prémices d'une efficacité ?

M. le D^r LENGLINÉ.- Tout a été dit. Le vote le dira. C'est un pari : 40 % de rémission complète observés chez 40 malades, est-ce que cela veut dire quelque chose dans ce contexte ? Encore une fois, ma conviction est assez faible.

M. LE PRÉSIDENT.- Nous passons au vote, si vous voulez bien.

Élisabeth, je te cède la parole.

(Il est procédé au vote par appel nominal.)

Résultat du vote :

SMR insuffisant : 19 voix

SMR insuffisant à l'unanimité.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Nous allons adopter le 24 juin. C'est un SMR insuffisant. Nous allons nous poser.