



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 24 juin 2020

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. XOSPATA 40 mg – Audition – Inscription

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Nous avons le quorum et nous faisons entrer les personnes du laboratoire, si vous êtes d'accord.

M. LE PRÉSIDENT.- Je le suis.

(Les représentants de Astellas Pharma SAS rejoignent la visioconférence.)

M. LE PRÉSIDENT.- Merci de nous avoir rejoints. Je vous laisse vous présenter et l'on va débiter la présentation du médicament.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Je me permets de dire que la Commission siège sans lien d'intérêt.

M^{me} GOUZY (Astellas).- Je suis Chloé Gouzy, département Accès au marché au sein du laboratoire Astellas.

M^{me} MAKHLOUFI (Astellas).- Je suis Kahina Makhloufi, je travaille au sein du département médical, laboratoire Astellas.

M. LE PRÉSIDENT.- Vous êtes deux.

M^{me} GOUZY (Astellas).- Est présent avec moi le professeur Récher. Je vous laisse vous présenter.

M. le Pr RÉCHER, pour Astellas.- Bonjour, Christian Récher, hématologue au CHU de Toulouse et responsable du Conseil scientifique du groupe coopérateur FILO pour le traitement des leucémies aiguës myéloïdes.

M. DE TROGOFF.- Hervé de Trogoff, pour le laboratoire Astellas.

M. LE PRÉSIDENT.- Je passe la parole au chef de projet, [REDACTED], et vous pouvez présenter votre projet pendant un quart d'heure.

[REDACTED], pour la HAS.- C'est [REDACTED] qui fait la présentation.

[REDACTED], pour la HAS.- Vous recevez en audition le laboratoire Astellas dans le cadre de la phase contradictoire de la spécialité Xospata, à base de gilteritinib, un ITK dirigé notamment contre FLT3, dans l'indication en monothérapie, chez les patients adultes présentant une leucémie aiguë myéloïde en rechute réfractaire et porteurs d'une mutation du gène FLT3.

M. LE PRÉSIDENT.- Pourriez-vous couper vos micros, si vous ne parlez pas ?

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- La règle est que tout le monde coupe son micro et la personne qui parle est la seule à avoir son micro ouvert.

██████████, pour la HAS.- Vous avez examiné le produit le 22 avril et adopté le projet d'avis le 13 mai. Votre avis est basé principalement sur les résultats de l'étude pivotale de phase III, ADMIRAL, une étude de supériorité menée en ouvert, randomisée et comparant giltéritinib à une chimiothérapie de rattrapage au choix de l'investigateur en termes de survie globale chez 371 patients atteints de LAM avec une mutation FLT3 en rechute ou réfractaires.

Sur la base de ces données, vous avez conclu à un SMR important dans l'indication de l'AMM, à un intérêt pour la santé publique et une ASMR mineure, de niveau IV, dans la stratégie compte tenu des arguments suivants : de la démonstration de supériorité sur la durée de survie globale d'une stratégie thérapeutique comprenant Xospata en monothérapie par rapport à une stratégie thérapeutique basée sur la chimiothérapie de rattrapage, avec un gain en faveur du groupe giltéritinib de 3,7 mois en médiane sur la survie globale, compte tenu du besoin médical partiellement couvert par la chimiothérapie et l'allogreffe de cellules souches, et malgré les incertitudes sur la quantité d'effets spécifiques de Xospata, dans la mesure où les patients des deux groupes pouvaient bénéficier d'une allogreffe, malgré l'impossibilité de déterminer de façon robuste l'impact de cette stratégie avec Xospata sur la proportion de patients conduits à l'allogreffe et malgré l'absence de données robustes sur la qualité de vie.

Vous avez souligné que vous ne disposiez pas de données chez les patients en troisième ligne et plus, que les données étaient limitées chez les patients avec une mutation FLT3 TKD avec un score ECOG supérieur à 1, et chez les patients traités en première ligne avec un inhibiteur de FLT3. Il n'était pas possible d'évaluer l'utilité propre du traitement d'entretien post-greffe comme prévu par l'AMM.

Je vous laisse la parole.

M. LE PRÉSIDENT.- Nous vous cédon la parole. Merci, ██████████.

M^{me} GOUZY (Astellas) - Bonjour à tous. Merci de nous accueillir aujourd'hui pour cette audition concernant Xospata.

Je tenais à souligner la qualité du projet d'avis que nous avons reçu. Nous comprenons l'analyse que vous avez faite de l'étude, des données cliniques. Toutefois, et c'est la raison de notre présence aujourd'hui, nous souhaitons, à travers l'intervention du professeur Récher, vous apporter un éclairage complémentaire et des éléments de contexte que nous jugeons essentiels pour apprécier le bénéfice du produit.

Le professeur Récher va évoquer la situation particulière des patients, la prise en charge et ce qu'apporte Xospata en termes de changement de pratique, de modification du parcours de soins et la portée des résultats cliniques.

La mise en perspective est essentielle. Nous souhaitons que les éléments ouvrent le débat et permettent à chaque membre de la Commission de finaliser son jugement sur le degré d'innovation qu'apporte le produit.

M. le Pr RÉCHER, pour Astellas.- En préambule, je signale que j'ai des liens d'intérêt avec plusieurs laboratoires pharmaceutiques qui développent des molécules dans les leucémies aiguës myéloïdes, dont Astellas, et que j'ai participé à l'étude de phase III qui est discutée aujourd'hui.

Nous sommes sur la diapositive 5, nous parlons des leucémies aiguës myéloïdes avec mutation du gène FLT3.

La mutation a un très mauvais pronostic, autant diagnostic qu'au moment de la rechute. Comparativement aux patients sans cette mutation, les patients mutés FLT3 présentent des rechutes plus précoces, plus agressives au plan clinique, avec souvent une hyperleucocytose qui peut menacer le pronostic vital assez rapidement, et surtout une plus grosse chimio-résistance au traitement de rattrapage.

La mutation FLT3 est un facteur de mauvais pronostic indépendant en situation de rechute à côté d'autres facteurs classiques. Ce facteur ressort dans plusieurs études comme il est montré en termes de survie sans événement et de survie globale.

En résumé, les patients mutés FLT3 ont un pronostic catastrophique avec les traitements actuels, comparativement aux patients qui n'ont pas cette mutation.

Nos possibilités thérapeutiques quand nous sommes confrontés à un patient FLT3 en rechute ou réfractaire sont les suivantes. Premièrement, nous proposons, autant que possible, et dans la majorité des cas, une chimiothérapie intensive, similaire à celle proposée dans l'étude de phase III, cytarabine à forte dose, cytarabine forte dose combinée à d'autres agents, les génotoxiques, l'anthracycline ou la fludarabine.

Ces chimiothérapies ont une toxicité considérable sur le plan hématologique, avec la nécessité d'un support transfusiel massif, en plaquettes, en plasma ; sur le plan digestif, avec mucites invalidantes limitant l'alimentation orale, des diarrhées prolongées.

Sur le plan infectieux, nécessitant plusieurs lignes d'antibiotiques à large spectre et des antifongiques onéreux, ou sur le plan cutané avec diverses éruptions et une alopecie dans 100 % des cas, cela nécessite une hospitalisation prolongée en milieu protégé de quatre à six semaines, impactant la qualité de vie des patients.

Selon les séries, le taux de rémission complète ou incomplète varie entre 15 et 40 %, avec des résultats insuffisants au regard de cette toxicité majeure du traitement.

L'objectif de ce traitement de rattrapage va être d'amener les patients, si possible en rémission, en maladie contrôlée et assez bon état général pour recevoir une allogreffe de cellules souches

hématopoïétiques. L'allogreffe est une étape importante d'un traitement. Ce n'est pas une finalité. Il faut être en rémission. Il y a un traitement avant et après la greffe. C'est une étape importante, puisque potentiellement curative.

C'est une stratégie thérapeutique lourde en termes de toxicité et de durée d'hospitalisation et non dénuée de risques de rechute après la greffe, particulièrement chez les patients avec mutation FLT3. Après la greffe, nous ré-administrons un inhibiteur FLT3, puisqu'il est montré au plan scientifique un effet synergique entre l'effet immunologique du nouveau greffon et l'inhibition de FLT3. Cela devient une règle de ré-administrer un inhibiteur de FLT3 après la greffe.

Diapositive 6, je rappelle les résultats du giltéritinib dans l'essai de phase II que j'ai trouvés pertinents au plan clinique. Ce que nous regardons quand nous commençons le traitement, nous nous demandons si le traitement va améliorer le taux de réponse. La réponse est incontestablement oui. Le contrôle de la maladie est atteint pour presque 70 % des patients. C'est assez important. C'est une première étape cruciale pour la suite de la prise en charge thérapeutique, qui permet de pouvoir éventuellement faire une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques ou, si nous n'avons pas de greffe allogénique, de bénéficier ultérieurement de nouvelles molécules en cas de deuxième progression, par exemple.

L'autre point majeur à mes yeux, c'est la survie à un an, plus que doublée dans toute la population de patients, mais également chez les patients qui n'ont pas reçu d'allogreffe. C'est important, et probablement plus pertinent cliniquement que le gain de médiane de survie de 3,7 mois, critère principal de l'étude.

Diapositive 7, je présente les éléments de tolérance du giltéritinib que j'ai trouvés pertinents sur le plan clinique, comparativement aux traitements que nous avons à disposition. Le giltéritinib est administré par voie orale. C'est trois comprimés en une prise par jour, et c'est mieux toléré que les chimiothérapies intensives dont la toxicité majeure est rappelée. La tolérance hématologique et digestive est meilleure avec le giltéritinib. Cela permet une prise en charge ambulatoire fondamentale. C'est difficile à envisager avec une chimiothérapie intensive qui nécessite des hospitalisations prolongées.

Les patients qui ont giltéritinib qui sont en rémission ont moins de séquelles post-thérapeutiques comparativement à la chimiothérapie et en arrivent à la greffe en meilleur état général. C'est important pour tolérer l'agression thérapeutique de la greffe allogénique.

Un point important à mes yeux, la mortalité précoce, diminuée nettement chez les patients qui ont reçu le giltéritinib par rapport au traitement standard. Vous avez les taux à J30 et J60.

C'est important. Cela traduit deux choses. Le meilleur profil de tolérance et deuxièmement, le meilleur contrôle de la maladie. En effet, nous considérons que la mortalité précoce est en fait le reflet de deux éléments, la toxicité pure du traitement, notamment la chimiothérapie intensive, et le contrôle de la maladie.

Les patients qui ont des toxicités de traitement meurent plus et les patients qui ont une maladie non contrôlée ne récupèrent pas l'hématopoïèse normale, les plaquettes et peuvent faire des complications plus graves, infectieuses ou hémorragiques, et décèdent plus et plus précocement que les patients en contrôle de la maladie et qui ont reçu des traitements moins toxiques.

Tout confondu, à mes yeux, le gilteritinib va remplir mieux que les traitements actuels, les chimiothérapies, les objectifs qu'un clinicien peut avoir pour un patient avec LAM réfractaire ou en rechute avec mutation FLT3. Cela améliore le contrôle de la maladie, il présente une meilleure tolérance que la chimiothérapie standard. Il permet d'amener plus de patients à la greffe de moelle allogénique en meilleures conditions. Il permet de proposer à des patients non éligibles à des traitements non intensifs d'avoir des traitements mieux tolérés et efficaces, comparativement aux soins palliatifs que nous proposons aux patients qui ne peuvent pas avoir de traitement intensif.

Il améliore la survie, c'est important. Son administration orale est un atout majeur pour la qualité de vie et le bien-être des patients.

Nous passons à la diapositive 8, la dernière que je commenterai. Au final, en tant que praticien, c'est un changement de pratique. Quand nous avons maintenant des patients dans cette situation clinique de rechute ou réfractaires après chimiothérapie intensive, nous pouvons proposer un traitement faisable la majorité du temps en ambulatoire avec moins de toxicité et un meilleur confort de vie pour le patient, tout en améliorant ses chances de survie.

Pour aller plus loin dans le panorama thérapeutique actuel qui change énormément dans le domaine des LAM, ce traitement peut être considéré comme une étape qui permet de gagner du temps pour aller faire une greffe ou bénéficier d'autres nouvelles molécules qui arrivent dans le panorama thérapeutique, d'autres inhibiteurs enzymatiques ayant des effets intéressants, de l'immunothérapie, des combinaisons thérapeutiques. Tout confondu, cela mène à avoir plus de réponses, des durées de réponse plus prolongées et des survies améliorées chez ces patients de mauvais pronostic.

Globalement, cela nous laisse présager, très probablement, grâce à l'avènement de ces nouvelles molécules, un changement de paradigme chez les patients traités pour une leucémie aiguë myéloïde. Merci de votre attention.

M^{me} SUZY (Astellas).- Merci, professeur Récher. À regard de ce qui vient être exposé, nous pensons que le progrès thérapeutique n'est pas mineur. C'est pourquoi nous maintenons notre demande initiale d'ASMR de niveau III. Nous souhaitons en débattre et échanger avec vous. Merci de votre attention.

M. LE PRÉSIDENT.- Merci pour vos propos clairs. Nous avons conscience du progrès de votre médicament. Il a une ASMR IV. Nous admettons qu'il apporte quelque chose. Vous sollicitez un ASMR III. Vous voyez les limites qui amènent à donner un ASMR IV plutôt qu'un ASMR III. Je ne les re-liste pas. Je laisse la parole à Étienne Lengliné, s'il le veut bien.

M. le Dr LENGLINÉ.- Merci pour la présentation. Je crois qu'elle n'est pas très loin de représenter la teneur des échanges que nous avons eus lors du débat initial. En effet, nous avons reconnu la valeur du produit à la fois en termes d'ASMR avec une gradation de l'ASMR qui prend en compte aussi l'ensemble des molécules évaluées.

Sur le dossier, l'amélioration en termes de survie globale et d'amélioration des taux de rémission est significative, mais n'est pas non plus dans des proportions pour lesquelles nous avons jugé que l'ASMR méritait d'être supérieur.

En revanche, nous avons reconnu également le fait qu'il y ait un changement de paradigme, que nous allons exposer moins de patients à des chimiothérapies lourdes et toxiques, par l'octroi d'un intérêt de santé publique. Nous avons discuté largement des enjeux de parcours de soins et des limites du fait que ce médicament améliore la survie, mais ne guérit pas de maladie. En tout cas, nous avons un temps de survie avec ou sans leucémie qui est amélioré. Ensuite, même si nous regardons les médianes d'EFS, ce n'est pas une énorme différence. Le temps gagné n'est pas extrêmement important.

D'ailleurs, nous le voyons souvent en pratique clinique. Les patients se mettent en réponse. Nous programmons une greffe pour ceux éligibles et pas mal de rechutes surviennent entre le moment où nous avons observé la réponse et le moment où la greffe était prévue.

Cela ne résout pas tous les problèmes. C'est clairement une avancée thérapeutique. Elle a été reconnue. Je pense que nous en avons débattu assez largement.

M. LE PRÉSIDENT.- Voulez-vous réagir à ces propos qui reflètent les discussions que nous avons eues en commission ? Tout le problème est de cranter l'ASMR. Le fait de le mettre à IV plutôt que III vient d'être exposé.

M^{me} GOUZY (Astellas).- Nous reconnaissons les limites méthodologiques de notre essai clinique. Elles sont très bien détaillées dans le projet d'avis. Vous l'avez dit, c'est discuté dans les sténotypes.

Ensuite, nous pensons qu'un médicament qui change à la fois le pronostic ou allonge significativement la survie globale et la prise en charge et les pratiques est reflété via l'intérêt de santé publique mais pas forcément via l'ASMR.

M. le Dr LENGLINÉ.- Les limites méthodologiques du dossier sont faibles. L'étude est convaincante. Le comparateur est acceptable. Les critères d'évaluation étaient, pour ma part, pertinents. Nous discutons plus de la quantité d'effets que de la qualité du dossier. Quand nous décidons d'une ASMR, c'est au regard de l'ensemble des dossiers soumis, dans un esprit de justice entre les dossiers.

M^{me} le Dr DEGOS.- Pour continuer la question d'Étienne, sur la quantité d'effets, la courbe de survie globale que vous n'avez pas montrée dans les diapositives, mais que nous avons dans le dossier, montre que cela s'écarte bien au début de la maladie, mais qu'à deux ans, les deux

courbes se rejoignent. Je n'ai pas la notion du nombre de patients au-delà de deux ans. Vous voulez mettre en route des traitements alternatifs. Aurez-vous le temps de le faire si les courbes se rejoignent ?

M. le P^r RÉCHER, pour Astellas.- Nous commençons à voir les séquences suivantes. La plupart du temps, nous faisons une chimiothérapie intensive, le patient se met en rémission. Il y a une rechute. Nous allons commencer en inhibiteur, par exemple, le FLT3, le gilteritinib. Certains vont se mettre en rémission, certains prolongés, puisque j'ai des patients de l'étude qui sont encore en vie, qui n'ont pas été greffés. Cela fait peu de temps. Ce sont des choses que l'on ne voyait pas avant, surtout chez des sujets âgés. Va émerger, ou avait déjà émergé une mutation du IDH. Vous avez des réponses encore de six mois, un an et l'on peut voir des patients qui ont enchaîné ce type de traitement qui sont encore en vie à trois ans après une rechute et à des âges de plus de 60 ans. Nous commençons à le voir et à l'appréhender et nous ne l'avions pas du tout avant.

C'est un fait nouveau qui m'incite à dire que nous arrivons chez certains patients à avoir une chronicisation, un peu à l'image du myélome multiple. Les patients ne sont pas guéris, mais ils sont chez eux, en vie, avec des comprimés.

M^{me} le D^r DEGOS.- Combien y a-t-il de patients à 21 et 24 mois dans les courbes ?

M^{me} MAKHLOUFI (Astellas).- Une analyse a été faite au dernier cut-off qui date d'un an après analyse principale, du 17 septembre 2019. À cette date, nous avons 63 patients encore en vie dans le bras gilteritinib et 15 patients dans le bras chimiothérapie de rattrapage.

M^{me} le D^r DEGOS.- Les courbes, nous pouvons les utiliser. À deux ans, elles se rejoignent. Merci.

M. LE PRÉSIDENT.- Y a-t-il d'autres questions de la part d'un membre de la Commission de la Transparence ?

(Réponse négative)

Merci pour vos explications complémentaires. Nous allons délibérer entre nous.

M^{me} GOUZY (Astellas).- Merci beaucoup. Bonne journée à tous et bonne délibération.

(Les représentants de Astellas quittent la visioconférence.)

M. LE PRÉSIDENT.- Tout le problème est de cranter l'ASMR. Nous le disons depuis tout à l'heure. Étienne a rappelé pourquoi nous l'avons cranté à IV et non pas III. L'augmentation de survie existe, comme le progrès thérapeutique, avec des incertitudes *versus* allogreffe.

M. le D^r LENGLINÉ.- En vérité, je ne sais pas. Nous ne pouvons pas facilement parler de chronicisation des patients atteints de LAM en rechute. Les patients vivants à deux ans d'une rechute de LAM, c'est une très grande minorité des malades.

Certes, nous avons à disposition plus de médicaments et nous pouvons faire des choses que nous ne faisons pas avant, plusieurs lignes de tentatives de traitement. La plupart décèdent quand même dans les deux ans. Deuxièmement, ils ne vivent pas forcément tous comme des myélomes. Quand on a un envahissement de la moelle osseuse, on a des besoins médicaux, c'est un organe vital, qui ne sont pas juste de prendre un comprimé. On est transfusé, on s'infecte. Ce n'est que quand on est en rémission que l'on n'est pas exposé à ce risque.

Je ne suis pas sensible aux arguments de fin de dossier. Ensuite, nous avons une amélioration, un taux de rémission de 11 %. 21 *versus* 10 %, un patient sur 10 en plus qui se met en rémission est une amélioration de la survie globale qui est de l'ordre de trois mois. Je trouve qu'un ASMR IV, c'est à peu près ce que nous donnons dans ce genre de contexte.

M^{me} le D^r DEGOS.- Tu as raison de tempérer l'optimisme de l'expert.

M. le P^r GUILLOT.- Concernant la question de Françoise, j'avais posé la même lors de la première vision du dossier. Il m'avait été répondu qu'il restait 11 patients dans un bras et six dans l'autre.

M. le D^r LENGLINÉ.- Le nombre de sujets à risque est ajouté dans la courbe dans l'avis adopté.

[REDACTED], pour la HAS.- Il y a 11 patients à risques à 24 mois.

M. le P^r GUILLOT.- Le croisement des courbes est difficile à interpréter. Il est sûr que l'on ne guérit pas la maladie, sinon, on ne discuterait pas du III ou IV, mais du I ou du II. Les données de survie globale sont positives. Il me semble que nous avons été sévères, d'autant que le traitement s'associe à un allègement considérable de la prise en charge des patients.

Nous pouvons comprendre le risque. Nous ne sommes pas dans une chronicisation de la maladie. Comparé au myélome, c'est abusif. Mais nous avons un changement relativement important dans la prise en charge avec des résultats sur le critère principal qui sont des éléments positifs. Le III n'est pas scandaleux.

M. LE PRÉSIDENT.- Ce que tu dis est vrai, et je répète ce que disait Françoise, le problème est de savoir si nous le reconnaissons dans l'ASMR ou l'ISP. C'est pourquoi nous avons donné un ISP au médicament pour la conduite de traitement et pour la pratique des soins.

M. le D^r LENGLINÉ.- La modification du parcours de soins.

M. le P^r GUILLOT.- L'ISP est un critère de SMR. Je trouve cela dur de donner un ASMR sous réserve que l'on donne un ISP qui est plus discutable dans cette situation.

M. LE PRÉSIDENT.- Je suis sensible à ce que tu dis. Ce n'est pas faux.

M^{me} SIMONIN.- J'ai une question sur la préparation à la greffe. L'expert a beaucoup parlé de l'avantage de ce traitement pour mettre en conditions les patients pour une éventuelle greffe, après.

Il a exposé les patients âgés. Cela remet en question le contexte de la prise en charge. C'est effectivement valorisé dans l'ISP. ASMR, je ne sais pas. Mais dans ce contexte, Étienne peut-il nous éclairer ?

M. le D^r LENGLINÉ.- En gros, la stratégie, quand nous sommes en rechute d'une LAM, que l'on n'a pas eu de greffe préalable, et que l'on est suffisamment jeune pour envisager la greffe, c'est d'essayer d'obtenir une rémission complète. Dès que nous l'avons, de programmer une greffe.

Une des difficultés majeures de la stratégie, c'est que nous avons un taux de toxicité extrêmement important, quand on fait une chimiothérapie, et bien des patients sont décédés lors de la tentative de remise en rémission complète, soit ont des toxicités qui les rendent inéligibles à la greffe.

Un intérêt du produit, c'est qu'il y a moins de toxicité et donc des patients qui, probablement, arrivent à la greffe avant d'avoir eu l'aspergillose. Il y avait 10 % de patients greffés en plus dans le bras giltéritinib. Encore une fois, tout cela est théorique. Cela reste des pourcentages faibles.

M^{me} SIMONIN.- Avec l'intérêt de santé publique, nous avons accès à la liste en sus. C'est aussi une question de stratégie.

M. le D^r LENGLINÉ.- Là, le produit est accessible.

M. le D^r KOUZAN.- Quand nous regardons les courbes de survie, personnellement, je ne pense pas que cela mérite un III. Je pense qu'Étienne a tout à fait raison de coller au IV.

[REDACTED], pour la HAS.- Je nuance l'argument du laboratoire sur la tolérance. Dans la présentation, ils disent qu'il y a une meilleure tolérance que la chimiothérapie. Il y a une différence d'exposition entre les groupes. Le laboratoire présente les données en fonction de l'exposition au traitement.

Néanmoins, dans l'avis, nous ne l'avons pas fait ressortir. Nous décrivons la tolérance de façon factuelle, peu importe l'exposition au traitement. Je rappelle qu'il y a plus de patients ayant eu des événements indésirables graves et sévères ayant entraîné l'arrêt du traitement sous giltéritinib par rapport à la chimiothérapie.

M. le D^r BLONDON.- Pour une mise en perspective, c'est un traitement oral *versus* chimiothérapie qui augmente la survie médiane de trois mois. Pour mémoire, nous avons voté une ASMR V il y a peu de temps pour un traitement oral *versus* chimiothérapie qui augmentait la survie globale de deux mois.

M. LE PRÉSIDENT.- Il faut voir si nous parlons d'un nombre de mois en valeur absolue. Il faut savoir la durée de vie, vers quoi cela conduit. C'est transitoire.

M. le D^r BLONDON.- Certes, mais c'est une mise en perspective.

M. le Dr LENGLINÉ.- C'est pourquoi il est intéressant d'avoir la vision de tous les dossiers. Finalement, nous ne sommes pas dans un contexte si différent d'autres dossiers évalués, pour lesquels nous n'avons pas mis de note supérieure.

M. LE PRÉSIDENT.- Tout à fait. Nous pouvons passer au vote. Beaucoup de choses ont été dites.

(Il est procédé au vote par appel nominal.)

Résultat du vote :

ASMR III : 0

ASMR IV : 20 voix

Nous pouvons peut-être adopter sur table.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Tout à fait. C'est un maintien de l'avis. Si il n'y a pas d'opposition, l'avis est définitif.

M. LE PRÉSIDENT.- D'accord.