



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mersac 09 septembre 2020

Seul l'avis de la CT fait foi - Occurrences 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. REVLIMID – Extension d’indication

M^{me} GATTULLI pour la HAS.- Pour ce dossier, il n’y a pas de déport.

M. LE PRÉSIDENT.- [REDACTED] présente.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Nous faisons entrer M^{me} Vignon.

[REDACTED], pour la HAS.- Bonjour à tous. Je vais faire une brève introduction sur REVLIMID.

Vous examinez ce jour une demande d’inscription de REVLIMID sur la liste des spécialités agréées à l’usage des collectivités dans une extension d’indication plus restreinte que l’indication de l’AMM.

La substance active est du lénalidomide, déjà vu plusieurs fois par la commission dans d’autres indications en hématologie, notamment le myélome multiple.

L’indication octroyée en décembre 2019 concerne le traitement des patients adultes présentant un lymphome folliculaire (de grade 1, 2 ou 3a) préalablement traité, en association avec le rituximab.

Selon le RCP, la posologie de REVLIMID dans cette indication est de 20 mg par voie orale sur 21 jours par cycle pendant 12 cycles de traitement au maximum.

Le laboratoire demande la prise en charge spécifiquement chez les patients adultes qui ne sont pas réfractaires au rituximab, c’est-à-dire non préalablement traités rituximab par ou n’ayant pas rechuté sous traitement incluant le rituximab ou dans les six mois suivant l’arrêt. Il sollicite un SMR important et une ASMR IV par rapport au rituximab en monothérapie.

Nous n’avons reçu aucune contribution d’association de patients et le Docteur Marguerite Vignon est expert externe. Je lui cède la parole.

M. LE PRÉSIDENT.- Nous avons un problème. Nous l’avons perdue.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Étienne a expertisé.

M. LE PRÉSIDENT.- Oui. Il peut donner son rapport.

M. le D^r LENGLINÉ.- Je me suis un peu reposé sur le fait qu’elle avait fait un rapport écrit et je n’ai pas eu le temps d’envoyer le mien. En guise de contexte, le lymphome folliculaire est un lymphome assez fréquent, correspondant à environ un tiers des nouveaux lymphomes diagnostiqués chez l’adulte. Il a comme caractéristique d’être d’évolution dite indolente dans la plupart des cas, c’est-à-dire des maladies qui progressent sur des années, voire des décennies,

avec la plupart des patients qui n'ont pas forcément un impact immédiat sur la santé de leur lymphome.

Le besoin de santé est lié aux conséquences du lymphome en termes de risque de compression d'organe ou de voie digestive ou urinaire, de gêne fonctionnelle, d'atteinte de la moelle avec des cytopénies et éventuellement de symptômes généraux de fièvre ou d'altération de l'état général.

L'indication de traitement est plus liée à l'apparition du besoin de santé et ce sont les mêmes indications retenues en première ligne ou lors d'une rechute, c'est-à-dire des symptômes locaux ou liés à une masse importante, des dysfonctions d'organe liées à ces masses, éventuellement la présence de symptômes, des cytopénies. C'est important à garder en mémoire. Il est considéré que les patients vont recevoir une succession de traitements qui ne sont pas curatifs. Dans la majorité des cas, ils vont rechuter.

Nous considérons qu'il y a un impact sur la survie globale, notamment des patients rechutant précocement. Il y a un très fort impact du délai entre le premier traitement et la rechute. Ceux qui rechutent dans les deux ans ont leur survie globale qui est fortement impactée.

J'ai fait l'introduction. Je laisse présenter Marguerite et je donnerai mes commentaires après.

M. LE PRÉSIDENT.- C'est plus logique. Merci, Madame Vignon, d'avoir accepté d'expertiser le dossier.

M^{me} le D^r VIGNON.- Avec plaisir. Je vais présenter le rapport que j'ai envoyé au sujet de l'association REVLIMID-rituximab pour le traitement du lymphome folliculaire non rituximab réfractaire en rechute.

Le lymphome folliculaire, pour reprendre rapidement ce qu'a dit Étienne, c'est une pathologie fréquente. C'est le lymphome indolent le plus fréquent. Nous considérons que sur les 10 ans, 50 % des patients vont rechuter. Après, il y a des rechutes successives qui peuvent intervenir. La question du traitement de première rechute est une question de pratique courante.

Le REVLIMID est un médicament dont nous avons un peu l'expérience dans cette pathologie. Il y a eu des essais cliniques faits en première ligne et en rechute, montrant l'efficacité du traitement. C'est un médicament que l'on utilise dans d'autres pathologies, en particulier le myélome multiple. Les hématologues ont l'habitude de ce traitement et il ne pose pas de problème de gestion en pratique courante.

Les derniers progrès faits dans le traitement du lymphome folliculaire, les grosses avancées thérapeutiques ces dernières années, c'est la place majeure des anti-CD20. Il y a une méta-analyse récente prouvant le bénéfice en termes de survie sans rechute et de survie globale en utilisant du rituximab d'entretien, pour une durée totale de deux ans de traitement, et une étude plus récente montrant un bénéfice d'utilisation de l'obinutuzumab versus le rituximab. C'est l'anti-CD20 qui est le pilier du traitement. Nous avons tendance à utiliser en première ligne et

rechute le rituximab sur des durées assez longues, ce qui n'a pas été fait dans les études présentées, car elles ont été désignées avant ces résultats.

Je vais commencer par parler des recommandations en première rechute. Il y a des recommandations de l'ESMO, des recommandations européennes, sur le traitement des premières rechutes. Chez un patient avec faible masse tumorale, nous pouvons discuter de deux options. Ce sont les critères dont a parlé Étienne : un patient qui n'est pas cliniquement parlant nous pouvons proposer une abstention thérapeutique ou éventuellement du rituximab en monothérapie. Chez un patient symptomatique avec une forte masse tumorale, les recommandations actuelles sont l'association chimiothérapie et rituximab, CHOP ou bendamustine. Il n'y a actuellement pas de recommandation de rituximab en monothérapie.

Dans les essais rétrospectifs avec un observatoire fait en France pour savoir comment les patients étaient traités en première rechute, seulement 20 % des patients avaient du rituximab en monothérapie. Chez nous, nous avons 80 % des patients en première rechute ont une association rituximab et chimiothérapie. C'est important pour comprendre la discussion sur l'essai présenté.

L'étude AUGMENT est un essai de phase III, randomisé, sans problème au niveau méthodologique. L'objectif était de comparer le bénéfice de l'association rituximab + REVLIMID versus rituximab seul chez les patients qui ne sont pas réfractaires au rituximab. La durée de traitement est de six mois pour le rituximab et un an pour le REVLIMID. Le schéma d'administration est classique, comme proposé dans l'AMM. L'étude est fortement positive, comme nous pouvons nous y attendre, puisqu'elle montre clairement un bénéfice en termes de survie sans progression de 34 mois dans le bras REVLIMID versus 13 mois dans le bras rituximab seul avec un odds ratio très en faveur de l'association. Ce sont des résultats tout à fait attendus.

Ce qui est intéressant, c'est que c'est avec une toxicité faible. Les événements indésirables globaux sont de fréquence comparable dans les deux groupes. Il y a un petit peu plus d'effets secondaires de grade 3 et 4 dans le bras REVLIMID, mais ce sont finalement des neutropénies, effet secondaire que nous avons l'habitude de gérer en hématologie et qui est géré facilement avec les facteurs de croissance.

La principale cause d'arrêt de traitement était plutôt dans le bras rituximab, et c'était la progression. Il n'y a pas vraiment d'arrêt de traitement pour toxicité dans le bras REVLIMID.

En conclusion, c'est un essai tout à fait positif, montrant un bénéfice de survie sans progression, qui est un surrogate marker de la survie globale, très en faveur de l'association avec une toxicité acceptable. Mais la critique principale, c'est le bras comparateur qui est faible (ce n'est pas le bras de référence en pratique courante) avec en plus une durée de traitement de six mois pour le rituximab, ce qui est bien inférieur à ce que nous faisons actuellement. C'est pour les faiblesses de l'étude. Le point fort, c'est une toxicité acceptable et un taux de réponse qui est bon, avec 39 mois de survie sans progression. Quand nous regardons les essais de phase II, avec la bendamustine, nous sommes à 25 mois. En valeur absolue, on a une très bonne réponse avec l'association.

Je passe rapidement sur l'étude MAGNIFY, essai ouvert. La différence principale était d'inclure des patients également réfractaires au rituximab. Il montre que même chez les patients réfractaires, donc les plus graves, il y a un intérêt de l'association avec des taux de réponse globale autour de 70 %. Mais il n'y a pas de bras comparateur. Nous ne pouvons pas dire beaucoup plus que l'association est efficace en première rechute avec un lymphome folliculaire même grave même réfractaire au rituximab.

M. LE PRÉSIDENT. - Merci.

Si un autre produit était utilisé, si on testait un autre produit que celui-ci, lequel auriez-vous mis ? Et qu'est-ce qu'on aurait pu espérer comme taux de rémission ?

M^{me} le D^r VIGNON. - Je pense que l'on proposerait principalement de la bendamustine puisque les patients en première ligne ont eu du CHOP, donc on ne peut pas proposer d'anthracyclines. Les essais de phase II comparent bien. Cela donne 80 % de réponse globale et une durée de survie de 24 ou 25 mois. Pour l'association R-REVLIMID, il y a de bons résultats. Ce sont probablement des patients pas très graves. Ils étaient inclus dans un essai contrôlé randomisé contre rituximab. On peut imaginer un petit biais chez ces patients.

Les résultats absolus sont bons. En pratique, si nous avons le choix entre les deux, la plupart des patients et le clinicien préféreront utiliser la société rituximab/REVLIMID, puisqu'il n'y a pas d'effet secondaire à long terme la chimiothérapie, il y a beaucoup moins de myélodysplasies. Ce traitement ne fait pas tomber les cheveux et il est tout à fait compatible même avec une activité professionnelle.

D'un côté, on propose chimiothérapie et de l'autre côté, l'immunothérapie qui est plus séduisante.

M. LE PRÉSIDENT. - Vous disiez que vous faisiez à peu près 20 % de rituximab seul. Vous êtes à Saint-Louis ?

M^{me} le D^r VIGNON. - Non, c'est les résultats d'un observatoire national.

M. le D^r LENGLE. - Je peux commenter sur deux ou trois points. Il faut garder en mémoire que ces patients ont souvent plus que deux lignes de traitement. C'est une succession de traitements. C'est pourquoi l'évaluation ou la comparaison des différentes phases II est parfois difficile. Nous ne savons pas ce qu'ils reçoivent avant et après. En tout cas, dans l'essai AUGMENT, un certain nombre de patients n'étaient pas en première rechute. Il est vrai que cela est assez compliqué. C'est pourquoi les critères de jugement principaux utilisés, c'est la survie sans progression, mais cela reste des critères qui ne sont pas extrêmement robustes. Même s'ils sont acceptés par les agences d'enregistrement, la pertinence clinique, pour l'évaluation et le besoin de santé, est quand même moins robuste que des critères plus durs. Surtout, dans ce genre d'essai de lymphome indolent, il faut voir qu'on fait des scanners tous les trois mois aux patients et les critères de progression : « Vous avez un ganglion qui augmente de 50 % ou l'apparition d'un

nouveau ganglion de 1,5 cm, vous êtes en progression. » Il peut se passer quelques mois avant d'avoir besoin d'un nouveau traitement ou que la tumeur devienne symptomatique.

Il y a une différence (que je n'ai pas calculé) sur le délai entre la rémission et la nécessité d'avoir un nouveau traitement, c'est très différent de la PFS.

Par ailleurs, l'évaluation a été faite avec les scanners avec des différences qui ne sont pas nulles entre l'évaluation par le comité indépendant de relecture et l'investigateur. Le scanner n'est probablement pas le plus résolutif, il est plutôt recommandé en fin de traitement de faire un petscan. L'évaluation scanner était faite dans l'essai, mais ce n'est pas une recommandation de la pratique clinique. Quand nous voyons un patient en consultation pour le suivi de ce genre de lymphome, nous ne faisons pas de scanner tous les trois mois pour voir si les patients progressent.

En plus, on a un bras comparateur probablement sous optimal eu égard à la population d'inclusion dans l'essai. Ce sont des patients plutôt jeunes, jugés comme éligibles pour recevoir de la chimiothérapie. Je trouve que le bénéfice absolu du médicament est assez difficile à évaluer. C'est intéressant. Cela fait mieux qu'un traitement qui n'est pas utilisé ou qui n'est pas, mais d'en évaluer le bénéfice, je trouve que c'est assez compliqué. C'est toujours compliqué ces essais qui mélangent des patients avec des maladies à des stades différents. La première rechute n'est pas pareille que la deuxième ni que la troisième.

C'est tout ce que j'avais à dire. Compte tenu des incertitudes sur le bras comparateur et la pertinence clinique des critères de jugement, je n'étais pas extrêmement favorable à valoriser.

M. LE PRÉSIDENT. - Le comparateur pose un gros problème.

M. le Pr GUILLOT. - Cela tourne toujours autour de cela. En deuxième ligne, un patient qui a eu en première ligne le schéma classique rituximab + chimiothérapie rechute quelques années après. Aujourd'hui, quels vont être vos critères de choix pour faire rituximab-bendamustine ou rituximab-REVLIMID ? En dehors de la voie orale, nous n'avons pas beaucoup d'éléments pour choisir. En même temps, bendamustine, c'est une commercialisation relativement récente. Ce sont des développements un peu parallèles.

M^{me} le Dr VIGNON. - Il y a une étude que j'ai mal référencée, mais qui est importante pour nous en lymphome folliculaire. C'est une étude en première ligne qui a randomisé R-chimiothérapie au choix de l'investigateur versus R-REVLIMID. C'était une étude désignée pour être un essai de supériorité. Ils voulaient montrer que l'immunothérapie faisait mieux que la chimiothérapie. Ils ont eu une réponse d'équivalence. Je pense que c'est pourquoi ils ne se sont pas lancés sur l'AMM en première ligne, mais nous avons l'idée que cela doit faire à peu près pareil. Ce n'est pas très rigoureux.

Nos critères de choix, si nous avons le choix entre les deux, ce sera l'état général du patient, parce que la bendamustine n'est pas faisable à n'importe quel âge. Il y a vraiment des toxicités à long terme d'infections, de cytopénies persistantes qui posent de gros problèmes, en particulier chez les patients de plus de 75 ans.

Puis il y a les toxicités du premier traitement. Si un patient a fait beaucoup d'infections, de cytopénies, qu'il garde des séquelles de sa première chimiothérapie, nous aurons tendance à considérer qu'il a une contre-indication pour la bendamustine.

Si nous prenons en compte le souhait du patient, si nous disons au patient que c'est équivalent (nous n'avons pas les arguments pour le dire), il choisira la chimiothérapie orale.

C'est le genre de molécules que nous avons envie d'utiliser. On les utilise un peu en situation de troisième ou quatrième rechute, après les immunothérapies classiques. Mais l'essai ne démontre pas l'intérêt du médicament.

M. le P^r GUILLOT.- On utilise un peu toute la série à disposition. Ces gens peuvent rechuter de manière récurrente.

M^{me} le D^r VIGNON.- Depuis l'utilisation du rituximab en entretien, 50 % des patients n'auront pas de rechute pendant 10 ans. Chez les gens âgés, parfois, il y aura une deuxième ligne, mais pas tous les patients. Cela a changé avec le rituximab d'entretien qui a largement amélioré la PFS.

M. le D^r LENGLINÉ.- Même dans l'essai, il faut garder à l'esprit que la survie globale est bonne. Il y a 90 % de survie globale à deux ans. Les patients reçoivent quand même. Ce n'est pas le même contexte que le lymphome T dont on va parler cet après-midi ou de la leucémie aiguë. Il faut être mesuré dans l'indication des traitements.

M^{me} le D^r VIGNON.- On nous conseille de ne pas nous jeter sur un deuxième traitement.

M. le P^r GUILLOT.- C'est plus une maladie chronique.

M^{me} le D^r VIGNON.- Oui, avec des phases avec et des phases sans traitement.

M. LE PRÉSIDENT.- François Gueyffier, as-tu un commentaire méthodologique ? Non.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- J'ai une question pour l'experte. Si j'ai bien compris tous vos propos, vous expliquez qu'il y aurait peut-être des patients pour lesquels vous ne pouvez pas mettre R-bendamustine en ligne avancée, car la bendamustine est compliquée à associer et que cela vous ferait une autre possibilité de mettre REVLIMID en deuxième intention. Ai-je bien compris ?

Est-ce que les patients sont fréquents ou est-ce des cas d'école ?

M^{me} le D^r VIGNON.- Non, c'est fréquent. Au diagnostic, c'est 25 % des patients de plus de 75 ans. Au-delà de 75 ans, nous avons du mal à proposer bendamustine. C'est vraiment toxique. Si nous l'utilisons en disant que c'est une option en cas de contre-indication à la bendamustine, cela représente quand même un certain nombre de patients.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Merci. C'était pour être sûre d'avoir compris.

M^{me} le D^r DEGOS.- Pour prolonger, dans le protocole, avez-vous des éléments pour isoler le groupe de patients ou est-ce juste votre expérience clinique ?

M^{me} le D^r VIGNON.- Dans AUGMENT ?

M^{me} le D^r DEGOS.- Oui, est-ce qu'il y a un sous-groupe isolé de patients qui ne supportent pas la bendamustine ?

M^{me} le D^r VIGNON.- Non, dans les critères d'inclusion, ils sont considérés comme pouvant recevoir de la chimiothérapie.

M^{me} le D^r DEGOS.- Nous n'avons pas d'élément pour réserver le REVLIMID à ce groupe de patients.

M^{me} le D^r VIGNON.- Non, mais nous avons des éléments sur la toxicité de la bendamustine après 75 ans.

M^{me} le D^r DEGOS.- C'est autre chose.

M^{me} le D^r VIGNON.- Dans l'essai, non.

M. le D^r LENGLINÉ.- Dans l'essai, ils étaient randomisés contre rituximab. L'analyse en sous-groupe ne permet pas de répondre à la question.

M^{me} le D^r DEGOS.- C'est pourtant la question des cliniciens, non ?

M. le D^r LENGLINÉ.- Oui. Quand il y a plusieurs traitements disponibles, nous aimons bien savoir à qui proposer ceci ou cela.

M^{me} le D^r VIGNON.- Il est sûr que la question est l'efficacité par rapport R-chimiothérapie classique. En termes d'effet indésirable, clairement, il y en a aura moins côté REVLIMID. À efficacité équivalente, nous préférons REVLIMID.

M. LE PRÉSIDENT.- Nous allons passer au vote. Si cela ne vous ennuie pas, nous vous demandons de sortir, M^{me} Vignon.

M^{me} le D^r VIGNON.- Merci beaucoup. Au revoir.

(L'expert quitte la séance.)

M. LE PRÉSIDENT.- Nous passons au vote avec ce problème majeur du comparateur.

M. le D^r BINARD.- Étienne, tu l'évalues comment en termes de vote ?

M. le D^r LENGLINÉ.- Nous sommes censés évaluer le dossier que nous avons. La doctrine dit que si la comparaison a été faite avec un comparateur non cliniquement pertinent et que c'était

faisable, c'est quand même un peu compliqué de lui mettre un SMR suffisant, sauf avis contraire. Ou SMR faible. Je suis très réservé sur le dossier.

M. LE PRÉSIDENT.- Nous avons compris. À titre personnel, je le suis aussi.

M. le P^r GUILLOT.- C'est le problème du comparateur. Il n'est pas complètement pertinent. La monothérapie est plus le traitement d'entretien que celui de la rechute. Les résultats que nous observons en survie sans progression, même si c'est une maladie indolente, sont quand même élevés. Mettre un SMR insuffisant, cela me choquerait un peu. Je trouverai cela extrêmement sévère.

Sur l'ASMR, ce serait contre rituximab et pas dans la stratégie. L'insuffisant est vraiment sévère dans ce dossier, même si nous comprenons la réticence sur le fait que le comparateur n'est pas optimal. Des comparateurs non optimaux, nous en avons déjà vu ce matin.

M. LE PRÉSIDENT.- Nous sommes loin des pratiques et des sélections de patients. Je ne suis pas très enthousiaste non plus.

M. le P^r GUILLOT.- J'ai l'impression que M^{me} Vignon trouvait confortable d'avoir cette association en alternative à rituximab-chimiothérapie ou rituximab-bendamustine. Avec insuffisant, nous privons les patients de cette possibilité. Peut-être qu'important n'est pas adapté, mais insuffisant me paraît très très dur.

M. LE PRÉSIDENT.- Nous votons suffisant versus insuffisant et nous verrons après.

M. le P^r GUILLOT.- OK.

M. le D^r LENGLINÉ.- François avait un commentaire. Il partage avec nous la difficulté de traiter le dossier.

M. le D^r KOUZAN.- Étienne, tu es confortable de ne pas avoir cette option pour des patients ?

M. le D^r LENGLINÉ.- Ça reste du REVLIMID. Il est à disposition. Il n'est pas retiré du marché. Il est là depuis longtemps, il a des indications.

Mettons-nous dans la situation où nous aurions un essai bien mené, dans une population éligible à la chimiothérapie, rituximab + REVLIMID versus rituximab + bendamustine en première rechute, l'essai serait négatif, il n'aurait pas l'AMM. Bien sûr que, dans la situation où nous risquons d'en avoir besoin, de rechute plus avancée, chez un patient qui ne peut plus avoir de chimiothérapie, nous aurons envie de l'utiliser.

M. le D^r BINARD.- Du coup, c'est difficile de mettre insuffisant. Même toi qui n'es pas convaincu, tu vas l'utiliser sachant qu'il est disponible dans d'autres indications.

M^{me} le D^r DEGOS.- Nous jugeons sur un protocole et non pas un futur.

M. Le D^r BINARD.- Si les experts disent « je vais l'utiliser, mais je m'en fiche qu'il soit remboursé dans l'indication dans laquelle il est présent », c'est difficile. Je trouve aussi qu'insuffisant est très sévère.

M^{me} le D^r DEGOS.- Nous n'avons pas les données pour voter un SMR suffisant.

M. le P^r CLANET.- Dans la question posée par Aymeric, nous n'avons aucune donnée pour répondre à la question. Là, on démontre que chez les gens qui sont accessibles à un traitement plus efficace, le traitement est un peu efficace. Nous n'avons pas les données pour répondre à la question qui est posée en dernière ligne, etc.

M. LE PRÉSIDENT.- C'est un peu dur par rapport aux patients, mais nous devons tenir compte de la méthodologie qui n'est pas bonne.

M. le D^r LENGLINÉ.- Sinon, ils auraient pu le développer en dernière intention, après avoir épuisé les autres thérapeutiques. C'est une autre façon de faire le développement.

M. LE PRÉSIDENT.- Clairement, ce n'est pas cela.

M^{me} le D^r DEGOS.- C'est relativement fréquent. C'était faisable de faire une dernière ligne.

M. le D^r LENGLINÉ.- Oui. Chez les patients inéligibles.

M^{me} le D^r DEGOS.- Voilà ! C'est facile de prendre les malades en deuxième ligne et dire que cela marche.

M. le P^r GUILLOT.- La moitié des patients n'ont eu qu'une ligne.

M. le D^r LENGLINÉ.- C'est moitié/moitié.

M. le P^r GUILLOT.- Et moitié/moitié de patients qui rechutent avant ou après deux ans. C'est difficile.

M. LE PRÉSIDENT.- Nous allons voter pour SMR suffisant ou insuffisant et nous verrons.

(Il est procédé au vote par appel nominal.)

Résultat du vote :

SMR suffisant : 10 voix

SMR insuffisant : 8 voix

Abstention : 1

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- C'est un SMR suffisant qu'il va falloir coter.

M. LE PRÉSIDENT.- Nous allons revoter pour coter.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Pour faire écho à vos discussions, comme vous n'avez pas eu la comparaison face au comparateur attendu, donc R-bendamustine, est-ce que vous voulez préciser dans le remboursement que c'est en cas de contre-indication, d'impossibilité à prescrire R-bendamustine ou est-ce que vous voulez le mettre dans la stratégie ?

M. le P^r GUILLOT.- Nous ne pouvons pas mettre versus rituximab, puisque c'est l'essai ?

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- C'est pour l'ASMR. Je posais la question pour le champ de remboursement : est-ce que vous souhaitez un SMR suffisant uniquement quand on ne peut pas utiliser R-bendamustine ou R-chimiothérapie ou est-ce dans toute situation ?

M. le D^r LENGLINÉ.- Je trouve que c'est une bonne idée : valider qu'il y a des recommandations internationales de traitement.

M. le P^r GUILLOT.- Oui, bonne idée.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- OK.

M. LE PRÉSIDENT.- Étienne, je voudrais que tu reformules le choix, la hiérarchie. J'ai besoin de ton aide.

M. le D^r BINARD.- Le périmètre restreint.

M. le D^r LENGLINÉ.- Compte tenu des incertitudes sur le comparateur utilisé dans l'étude, le traitement de la première rechute doit être conforme aux recommandations internationales et privilégier une immunochimiothérapie chez les patients qui peuvent y être éligibles.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Cela ferait un SMR à quantifier uniquement chez ceux qui ne sont pas éligibles à une immunochimiothérapie tel que recommandé.

M. le D^r BLONDON.- Donc insuffisant en miroir.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- C'est ce que cela veut dire.

M. LE PRÉSIDENT.- D'accord, Étienne ?

M. le D^r LENGLINÉ.- Oui, je suis d'accord sur le fond. Après, nous avons encore moins de données à appui. Cela ne correspond pas à la population de l'essai.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- C'est le besoin médical qui vous pousserait à faire cela. Vous le faites parfois. C'est comme vous voulez.

M. le P^r CLANET.- Ou on le met dans la stratégie thérapeutique, dans les recommandations.

M. LE PRÉSIDENT.- Il vaut mieux ne pas en tenir compte.

M. le P^r CLANET.- Il n'y a pas de données sur lesquelles s'appuyer. Cela doit être dans la stratégie.

M. Le D^r BINARD.- Cela ne sera pas un SMR très élevé, ce serait un SMR un peu signal, pour un médicament avec des réserves.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- C'est dans la stratégie, donc un périmètre large, toute l'AMM.

M. LE PRÉSIDENT.- Avec recommandation.

Nous votons le niveau de SMR.

M. le P^r CLANET.- L'ASMR est voté par rapport à quoi ?

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Par rapport à la discussion, c'est dans la stratégie.

M. le P^r CLANET.- V dans la stratégie, cela ne va pas. Il faut par rapport à bendamustine.

M^{me} le D^r DEGOS.- Tu ne peux pas dire cela.

M. le P^r CLANET.- Si on met V dans la stratégie, avec les recommandations, est-ce que cela colle ?

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Il y aurait un SMR global pour l'ensemble de l'AMM, c'est-à-dire les patients préalablement traités, sans plus de précisions. Cela correspond aux données, même si le comparateur est sous-optimal. Dans la stratégie, comme il y a un comparateur validé, R-chimiothérapie, et que ce médicament ne s'est pas comparé, vous recommandez qu'il soit utilisé uniquement chez les patients qui ne peuvent pas avoir une immunochemiothérapie, notamment en fonction de l'état général du patient, son âge, les toxicités du traitement précédent... Ce serait une recommandation de deuxième intention.

M. le P^r CLANET.- C'est clair.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- C'est cela ? J'essaie de synthétiser votre pensée.

(Il est procédé au vote par appel nominal.)

Résultat du vote :

SMR faible: 19 voix

ASMR V : 19 voix

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Nous pourrions l'adopter la prochaine fois pour valider la rédaction.

M. LE PRÉSIDENT.- Absolument.