



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 29 septembre 2021

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. Examen inscription : ABECMA 260-500x106 cellules (myélome) ATUp preD (CT-19358) CELGENE

M. le P^r COCHAT, Président.- On va commencer par ABECMA et notre experte Marguerite Vignon est là.

M^{me} GATTULLI, pour la HAS.- Il n'y a pas de déport pour ce dossier. Nous allons accueillir le Docteur Marguerite Vignon qui n'a pas de lien susceptible de la placer en situation de conflit d'intérêts.

M. le P^r COCHAT, Président.- Bonjour, Madame Vignon, je ne vous vois pas.

M^{me} VIGNON.- Je n'ai pas mis la caméra pour que vous m'entendiez mieux.

M. le P^r COCHAT, Président.- Merci de nous avoir rejoints et merci de participer à cette discussion sur ABECMA. Vous connaissez notre fonctionnement. Nous allons commencer par la présentation du chef de projet. Ensuite, on vous fera intervenir puis il y a une contribution d'une association.

Un chef de projet, pour la HAS.- Bonjour à tous. Il s'agit de la demande d'inscription d'ABECMA pour le traitement des patients adultes atteints d'un myélome multiple en rechute et réfractaires ayant reçu au moins trois traitements antérieurs, incluant un agent immunomodulateur, un inhibiteur de protéasome et un anticorps anti CD38, et dont la maladie a progressé pendant le dernier traitement. Ce produit est actuellement disponible dans le cadre d'une ATU de cohorte, autorisée le 29 avril 2021 dans le même périmètre d'indication. ABECMA appartient à la catégorie des CAR-T.

Le dossier repose sur deux études cliniques et des données de comparaison indirectes. Pour les études cliniques, il s'agit principalement de l'étude KarMMa, une étude de phase 2 non comparative réalisée chez 140 patients, avec comme critère de jugement principal le taux de réponse globale évalué par un comité de relecture indépendant et comme critère second, le taux de réponse complète évalué également par un comité de relecture indépendant.

Concernant les données de comparaison indirecte, il s'agit d'une comparaison *versus* BLENREP *versus* NEXPOVIO et une dernière *versus* données de vie réelle. Les deux comparaisons indirectes *versus* BLENREP et NEXPOVIO ont été réalisées en utilisant exclusivement des données issues de phase précoce. Il s'agit de données de phase 2 non-comparatives et en conséquence, l'effective sample size obtenu pour ces comparaisons indirectes étant faible, la validité de ces modélisations ne peut pas être assurée.

Pour la comparaison *versus* données de vie réelle, compte tenu de la forte proportion de données manquantes sur un certain nombre de facteurs pronostics et de leur non-utilisation dans le score de propension, la validité de cette modélisation ne peut pas non plus être assurée.

Le laboratoire revendique un SMR important, une ASMR III par rapport à la prise en charge actuelle et un ISP.

Je laisse la parole à Marguerite Vignon.

M^{me} VIGNON.- Merci beaucoup. Je vais vous présenter les données du dossier de laboratoire concernant ABECMA. C'est un CAR-T cell qui est proposé pour le traitement de patients ayant reçu trois lignes de traitement antérieures et ayant reçu les trois classes principales de traitement, un agent immunomodulateur, un inhibiteur du protéasome et un inhibiteur du CD38.

Je voulais surtout vous parler du contexte de la pathologie qui est importante pour comprendre les données. Le myélome multiple, c'est l'hémopathie la plus fréquemment diagnostiquée actuellement, avec environ 5 000 nouveaux cas par an et une incidence en augmentation sans que l'on sache exactement pourquoi. L'âge médian en diagnostic est de 70 ans, cela veut dire à peu près la moitié des patients qui seraient potentiellement éligibles pour des CAR-T. C'est une des pathologies dans lesquelles il y a eu plus de nouveaux médicaments les 15 dernières années, avec une nette amélioration de l'espérance de vie considérée actuellement autour de dix ans, mais avec la particularité qu'on n'a pas de guérison. Ce sont des patients qui reçoivent une première ligne de traitement. En général, on peut arrêter le traitement après la première ligne. Ils ont une phase de rémission. Après, ils expérimentent des multiples rechutes.

Les patients font des multiples rechutes qui sont traitées jusqu'à progression. On est dans une pathologie chronique où les patients viennent toutes les trois semaines ou tous les mois pour recevoir leur traitement. En général, au-delà de la troisième rechute, l'obtention d'une rémission est beaucoup plus aléatoire avec des patients qui deviennent réfractaires et on arrive dans une phase terminale de la pathologie.

L'arsenal thérapeutique est large avec environ cinq classes principales :

- les alkylants utilisés pour l'autogreffe ;
- les inhibiteurs du protéasome : bortézomib, ixazomib, carfilzomib ;
- les IMiD : revlimid et pomalidomide ;
- l'avènement de l'immunothérapie avec, en chef de file, les anti-CD38 qui sont utilisés maintenant dès la première ligne, l'antiBCMA couplé à la chimiothérapie, le belantamab qui a reçu récemment l'AMM comme aucun autre traitement n'est disponible, et les CAR-T dont nous discutons actuellement ;

les anticorps bi-spécifiques sont actuellement au cours d'essai de phase 2.

L'arsenal thérapeutique est très large. Le traitement de première ligne est actuellement très bien codifié et fait l'objet de recommandations par l'Institut francophone du myélome. Cela associe une immunothérapie associée à un IMiD, plus ou moins du bortézomib et l'autogreffe. La première chute est également bien codifiée. On utilise en général en IMiD de deuxième génération associé à inhibiteur de protéasome de deuxième génération. Par contre, au-delà de la première rechute, le traitement n'est pas codifié. Cela fait l'objet de décisions de RCP et

cela nécessite de bien connaître les caractéristiques de la maladie, du patient. C'est vrai que, pour deux patients, la prise en charge peut être vraiment différente.

La problématique chez ces patients qui ont reçu, au-delà de ces deux lignes, un anti-CD38, un inhibiteur du protéasome et un IMiD, les données de vie réelles ont été présentées cet été. C'est l'étude internationale MAMMOTH qui s'est intéressée aux patients réfractaires au daratumumab et 70 % d'entre eux étaient réfractaires également aux IMiD et aux inhibiteurs du protéasome. Les données sont inquiétantes dans cette catégorie de patients puisque la PFS est estimée environ à trois mois, avec une médiane de survie à neuf mois.

Actuellement, en France, pour ces patients, des options thérapeutiques sont disponibles et discutées : hors AMM un analogue d'un alkylant actuellement disponible en ATU et comme AMM, le selinexor et le belantamab. Ce sont ces médicaments qui ont fait l'objet d'une comparaison indirecte. Ce qu'on connaît de la littérature, c'est que le taux de réponse global de ces traitements est entre 30 et 40 % et ce qu'on peut déduire de la pratique quotidienne, c'est que ce sont des médicaments difficiles à utiliser, en particulier à cause de leur toxicité. Je reviens sur le belantamab, qui a une toxicité extrêmement limitante, qui apparaît dès la première perfusion et qui nécessite souvent un arrêt des traitements.

Les CAR-T cell, c'est une thérapeutique avec un mode d'action complètement différent, puisque c'est une thérapie cellulaire. Le principe, c'est de recueillir des lymphocytes T par lymphaphérèse, de les modifier génétiquement, puis de les réinjecter aux patients. Il y a donc un circuit très spécifique qui est lié à ce traitement. Ce sont des lymphocytes T qui sont modifiés, qui reconnaissent le BCMA, un antigène spécifique du plasmocyte couplé avec des molécules d'activation qui permettent d'activer le lymphocyte T et d'activer la destruction des cellules tumorales.

Du fait de ce mécanisme d'action, il y a des complications spécifiques. Les complications immédiates sont liées à la grande destruction de cellules tumorales par le système immunitaire. C'est ce qu'on appelle le syndrome de relargage cytokinique, et également encéphalopathie liée au CAR-T. Il y a également, à moyen terme, des complications avec des cytopénies qui peuvent être persistantes et nécessiter des transfusions et un reste infectieux probablement lié à une hypogammaglobulinémie profonde qui s'ensuit.

Une fois posé ce contexte, je vais vous présenter les résultats de l'étude KarMMa. L'étude KarMMa est une étude de phase 2 incluant 140 patients qui avaient déjà reçu trois lignes de traitement, qui avaient reçu les trois classes principales de traitement. Le critère de jugement principal était le taux de réponse global. On peut discuter de ce critère de jugement puisque, actuellement, dans les essais randomisés, ce qui est considéré comme un critère de jugement acceptable, c'est le taux de réponse complète qui a un marqueur de survie ou la PFS, mais nous sommes dans le cadre d'un essai de phase 2. Ce qui était nécessaire, c'était de démontrer une quantité d'effets.

Le critère secondaire hiérarchisé, c'était la réponse complète, qui a été évaluée par un comité de réponse indépendant, et les critères secondaires, la durée de réponse et la survie sans progression.

La population de l'étude, c'était 140 patients inclus, 128 ont pu finalement recevoir les CAR-T. Il y avait environ 40 jours entre la lymphaphérese et la réinjection. Il peut y avoir eu un intervalle qui fait que les patients n'ont pas pu recevoir le CAR-T et il y a eu un échec de fabrication.

La plupart des patients ont une dose de réinjection satisfaisante au-delà de 300×10^6 cellules. Les patients ont été extrêmement lourdement prétraités, puisque le nombre médian en traitements antérieurs était de 6. Ils étaient quasiment tous triple-réfractaires. Et pour donner une idée de la gravité des patients, on peut dire que le traitement précédent avait marché quatre mois en moyenne. Ce sont des patients qui étaient vraiment dans une maladie difficile à contrôler.

Le laboratoire présente les résultats à 11, 15, 18 et 25 mois. Je vais présenter essentiellement les résultats à 11 et 25 mois, 11 mois parce que c'était l'analyse principale du laboratoire. Le taux de réponse globale est de 73 %. On peut comparer de manière indirecte aux 30, 40 % des autres thérapeutiques, avec un taux de réponse complet de 31 %. Le délai de réponse était rapide, un mois. La réponse a été observée chez tous les sous-groupes, y compris chez les hauts risques, donc les penta-réfractaires et les patients ayant une maladie extramédullaire.

À 25 mois, on a pu confirmer cette réponse globale et cette réponse complète. La réponse est rapide. Il n'y a pas eu plus de réponses à 25 mois. On a une idée de la durée médiane de réponse sur les répondeurs, de 10 mois chez les patients répondeurs et 23 mois chez les patients en réponse complète. Chez les patients en réponse complète, la durée est bien plus prolongée, avec même l'impression, à 16 mois, d'un petit plateau.

Des données de tolérance sont présentées par le laboratoire, à la fois sur l'essai de phase 1, de phase 2 et le plan de gestion des risques. Deux toxicités sont très spécifiques au CAR-T cell : le syndrome de relargage cytokinique et la neurotoxicité. Le syndrome de relargage cytokinique est fréquent. Il concerne quatre patients sur cinq. Environ 5 % des patients ont présenté un effet secondaire de grade 3 ou plus, dont un décès. Cela nécessite donc une hospitalisation en soins intensifs, avec un service de réanimation qui est prévu et une organisation spécifique de la prise en charge de ce syndrome de relargage cytokinique.

La neurotoxicité attribuable au CAR-T concernait 18 % des patients, avec 4 % de grade 3 ou plus. Elle a été réversible dans l'ensemble des cas. À moyen terme, il y a des cytopénies qui sont à gérer avec un délai de récupération autour de deux mois, donc des patients qui peuvent potentiellement nécessiter des transfusions même après leur retour au domicile.

Je vous présente rapidement l'essai de phase 1, un essai de tolérance qui n'a pas montré de nouvelles données de tolérance. L'enseignement principal qu'il faut retenir de cette étude, c'était une étude d'escalade de dose où clairement, chez les patients qui avaient reçu de moins de 150×10^6 CAR-T cell. Il n'y avait aucun effet observé. Il y a vraiment un effet dose qui a été pris en compte par le laboratoire, avec la nécessité d'injecter un nombre suffisant de CAR-T cell pour espérer obtenir un effet.

En conclusion, pour moi, c'est quand même un besoin médical non couvert, puisque la plupart des patients expérimenteront jusqu'à trois lignes de rechute. Ce sont des patients qui sont encore potentiellement en très bon état général. Une partie d'entre eux est encore très jeune.

Il n'y a pas de thérapeutique satisfaisante à leur proposer. Il y a une amélioration de la qualité de vie des patients, parce que contrairement aux autres thérapeutiques qu'on propose, qui sont jusqu'à progression avec des retours réguliers en hôpital de jour après la réinjection des CAR-T cell, les patients ne sont pas retraités. S'ils sont en contrôle de leur maladie et que les douleurs sont contrôlées, ils peuvent espérer reprendre une vie active.

Une étude randomisée sera difficile à mettre en œuvre, parce qu'il n'y a pas de comparateur satisfaisant et de prise en charge standardisée à ce stade de la maladie chez ces patients. L'étude KarMMA est en cours, mais le comparateur n'était pas très satisfaisant. Ça nécessite clairement une très grosse réorganisation du système de soins et le nombre de patients à traiter est difficile à connaître, parce qu'on a l'impression que pas mal de patients seraient éligibles, mais vu les progrès sur les traitements de première ligne, je ne sais pas combien de patients cela concernera à l'avenir.

Merci beaucoup.

M. le Pr COCHAT, Président.- Merci à vous. C'est très clair. On a la présentation de Jean-Pierre ou de Catherine. Catherine.

M^{me} SIMONIN.- Merci. Contribution de l'association AF3M, Association Française des Malades du Myélome Multiple. En introduction, ils regrettent les délais contraints pour faire cette contribution. Cela ne leur a pas permis de faire habituellement leur questionnaire vers les patients et de cibler les patients qui ont été inclus dans les traitements. Ils reprennent l'étude KarMMA que je ne vais pas reprendre ici, puisque vous en avez eu connaissance. Ils mettent en avant que le besoin médical est essentiel, puisque ce sont des patients qui sont en bout de ligne des traitements existants et qu'il n'y a pas d'autres alternatives.

Seules huit personnes atteintes de myélome multiple ont été traitées en France. Certains ont pu bénéficier de l'ATU de cohorte. Ensuite, le point essentiel pour cette association est que ce nouveau traitement ne nécessite qu'une injection, quatre périodes de surveillance qui suivent l'injection des CAR-T sans qu'il ne soit nécessaire d'envisager à la suite un traitement de consolidation et d'entretien. La plupart des personnes qui en ont bénéficié ont ainsi retrouvé une qualité de vie correcte, bien meilleure que celle vécue pendant les diverses lignes de traitement précédent. Certains ont même pu reprendre une activité professionnelle.

Suite à nos échanges avec les médecins de l'intergroupe francophone du myélome, il s'avérerait que l'accès à ce nouveau traitement permettrait chaque année à plus de 150 personnes atteintes de myélome sans alternative thérapeutique, dont l'état de santé le permet, de bénéficier de ce traitement CAR-T cell et ainsi retrouver un espoir dans leur avenir. Votre avis sur ce dossier est plus que positif. Merci.

M. le Pr COCHAT, Président.- Merci. Est-ce qu'il y a des questions ? Patrick Dufour,

M. le Pr DUFOUR, pour la HAS.- J'avais une question. Merci pour l'exposer parce qu'il est très clair. Les résultats sont impressionnants, mais j'avais une question sur la tolérance. Dans votre exposé, vous dites qu'il y a un décès et, dans le projet d'avis, on parle de 27 % de décès dans la période comprise pendant et après l'administration du produit. Pourquoi il y a une telle différence entre les deux ? Ce sont des patients qui, dans l'inclusion, d'après ce que j'ai

compris, sont en état général corrects, puisque ce sont des zéros ou un en ECOG. Pourquoi il y a une différence aussi importante ? C'est habituel d'avoir un taux d'essai aussi important avec le CAR-T cell.

M^{me} SIMONIN.- Non, 27 % de décès, cela me semble énorme.

M. le P^r DUFOUR, pour la HAS.- C'est ce qui est marqué dans le projet d'avis.

Un chef de projet, pour la HAS.- Ce sont les événements indésirables qui conduisent au décès mais il n'y a pas d'évaluation de la causalité. Ce sont des patients qui ont présenté un événement indésirable et à la suite, ils sont décédés, mais on ne sait pas si c'est lié aux effets indésirables ou éventuellement à la progression de la maladie. C'est l'exposé brut. Les EI de grade 5, cela ne veut pas dire que c'est lié au traitement.

M^{me} VIGNON.- Personnellement, je n'ai pas une grosse expérience des CAR-T, peut-être qu'Étienne en a plus, mais c'est clairement un traitement qu'on ne peut pas proposer à n'importe qui. Il faut avoir un ECOG correct, une fonction rénale et une fonction cardiaque correctes. Il y a un risque de décès qui est à mettre en balance avec le fait qu'il n'y a pas d'option thérapeutique disponible chez ces patients qui risquent de mourir de la pathologie dans tous les cas. Les décès de CRS sont quand même exceptionnels.

M. le P^r COCHAT, Président.- Étienne.

M. le D^r LENGLINE, pour la HAS.- J'avais plusieurs petites questions pour Marguerite. La première chose, c'est que l'indication revendiquée de l'inclusion dans l'essai, c'était d'être en quatrième ligne. J'ai l'impression que l'on observe de plus en plus de médicaments en première ligne, notamment des anti-CD38 qui sont quasiment dans toutes les indications en première ligne, aussi bien chez le sujet non éligible, que pour une autogreffe et chez les plus jeunes. Les plus jeunes reçoivent un IMiD et un inhibiteur du protéasome en première ligne. Du coup, ils se retrouvent réfractaires assez tôt. Est-ce que c'est pertinent ? Comment arriver en quatrième ligne ? Cela sera de plus en plus compliqué avec le temps.

La deuxième question, c'était la place de l'allogreffe qui, pour moi, n'est pas hyper claire dans le myélome. Il me semble qu'il y a encore des centres où il y a des indications. Les patients allogreffés pour une raison que tu pourras peut-être préciser, étaient exclus de cet essai, je ne sais pas très bien pourquoi.

La dernière question, c'était encore une question sur la toxicité. On a des hypothèses sur le fait que les neurotoxicités et les CRS qu'on observe avec ce CAR-T, il y a moins de toxicité de grade 3 et 4 qu'avec les autres CAR-T. Est-ce qu'on a des hypothèses, des données d'expansion ? Est-ce qu'on sait pourquoi ? Il semble que les CRS et les neurotoxicités, qui surviennent comme les autres produits, semblent moins graves, ce qui est plutôt une bonne nouvelle, vu que cela s'adresse à une population globalement plus fragile que les DLBCL et les leucémies lymphoblastiques de l'enfant.

C'étaient mes trois questions principales. Après, sur le dossier, en général, cela peut faire l'objet de discussions. C'est plutôt un commentaire. La grande fragilité de ces dossiers de CAR-T cell. Ce sont des phases 2 non-comparatives, mais ce n'est pas vraiment comme une phase 2

non-comparative d'un médicament, parce qu'il y a une grande sélection des patients, à la fois pour le *screening* des patients, puisque les centres ouverts ne sont généralement pas des centres qui traitent des malades, donc il y a une sélection des patients avant même le *screening*. Et ensuite, les analyses présentées ne sont généralement pas présentées en intention de traitement, puisqu'on voit qu'un certain nombre de patients ne passent pas le *screening* et un certain nombre de patients qui ne passent pas la période de *bridge*. Ensuite, on présente des analyses des patients qui ont été réinjectés, ce qui conduit à un biais de temps d'immortalité. Lorsqu'on fait des analyses de comparaison indirecte, c'est assez mal pris en compte parce qu'on compare des gens réfractaires à des gens réfractaires, mais qui ont eu le temps d'attendre d'être screenés pour le protocole, d'avoir une leucaphérèse qui fonctionne, d'avoir la production du produit et ensuite d'avoir l'injection. On a les patients les plus en capacité d'attendre le produit. Quand on coupe la branche malade de l'arbre, il a l'air d'être plus en pleine forme.

Désolé, c'était un peu long.

M^{me} SIMONIN.- En ce qui concerne la question de la quatrième ligne, c'est une question centrale. Quand on parle de patients réfractaires au daratumumab dans l'essai MAMMOTH, ce sont des patients qui ont tous eu le daratumumab, puis qu'on évalue. Alors que maintenant, le daratumumab, c'est un traitement de première ligne. Effectivement, on aura envie de dire que quand les patients auront rechuté deux fois, on aura grillé beaucoup de lignes thérapeutiques, on aura envie de proposer les CAR-T cell. Cela me semble difficile d'avancer d'emblée l'indication, parce qu'on n'a pas du tout les données. Là, les données n'ont été faites que chez des patients qui avaient déjà été très lourdement prétraités. Comme les médicaments de première et de deuxième ligne marchent très bien, on n'aura pas de données de comparaison avec les CAR-T. Nous ne pouvons déduire aucune donnée de comparaison.

M. le D^r LENGLINE, pour la HAS.- Cela risque que ce ne soit pas les mêmes patients.

M^{me} VIGNON.- Exactement. L'avancée des CAR-T en nombre de lignes, je ne sais pas très bien comment cela va se faire. On dit qu'il n'y a pas de guérison, mais on espère quand même quelques patients, après daratumumab, VRD et auto-greffe, guériront et n'auront pas besoin de traitement de deuxième ligne. Seul l'avenir permettra de le savoir.

En ce qui concerne la place de l'allogreffe, il n'y a plus de place pour l'allogreffe dans le myélome. C'est de plus en plus acté. Il y a quelques centres qui en font encore. On a redemandé l'avis pour un patient récemment. J'ai demandé à trois centres, mais personne ne voulait le greffer du fait surtout de cet ATU de cohorte qui est bon pour l'instant. Les accès sont extrêmement difficiles à l'ABECMA parce qu'il y a huit places pour toute la France, donc les centres s'arrachent les places. On espère beaucoup pouvoir traiter nos patients par CAR-T. Ce sera moins toxique que l'allogreffe. Je pense que les patients ont été exclus des essais, parce que quand on prélève les lymphocytes, on ne sait pas très bien de qui sera le lymphocyte, du donneur, du receveur. Ils ne savaient pas très bien ce qu'ils allaient évaluer.

M. le D^r LENGLINE, pour la HAS.- Dans la LAL, cela ne pose pas de problème.

M^{me} VIGNON.- Dans le myélome, ils ont parfois reçu des conditionnements plutôt atténués. Ils ont peut-être défini des risques moins complets. C'est comme cela que je répondrai.

En ce qui concerne la toxicité, il y a deux hypothèses. Pour le CRS, c'est malheureusement lié au fait que ce sont des patients plus immunodéprimés. Les patients sont plus âgés que les patients leucémiques. Ils ont reçu plus de traitements et des traitements très immunosuppresseurs. La majorité des patients de l'essai, 80 %, était autogreffée. Ils n'ont plus de lymphocytes, plus des traitements jusqu'à progression depuis de longues années. On peut imaginer que la réaction humanitaire soit moins forte parce qu'elle se fait moins bien. Ça a été confirmé par le fait qu'il y a un problème de persistance des CAR-T parce qu'à six mois, quasiment un tiers des patients ont perdu leur CAR-T et à un an, la moitié des patients.

L'effet neurologique, on l'expliquait aussi par la différence de récepteurs. On a l'impression qu'avec le CD19, il y a une toxicité neurologique un peu particulière, comme on l'observe aussi avec le blinatumomab. L'anti-BCMA n'a peut-être pas cet effet-là, mais ce sont les seules pistes dont j'ai entendu parler de mon côté.

Après, je suis tout à fait d'accord avec le fait qu'il y a un biais de recrutement des patients. Quand on donne 40 jours entre le lymphaphérèse et la réinjection, on élimine les patients les plus graves qui ne pourront pas attendre ce temps-là. C'est une remarque tout à fait vraie.

M. le D^r LENGLINE, pour la HAS.- Je rebondis. J'ai aussi été étonné du taux de succès de la lymphaphérèse. Pour moi, les patients qui ont des myélomes en quatrième ligne sont très souvent assez lymphopéniques. Dans des LL, cela peut être un problème pour arriver à collecter suffisamment de lymphocytes et les infecter avec le vecteur K. Là, ce n'est pas très bien rapporté. Le taux d'échec de la lymphaphérèse a l'air d'être faible. Est-ce que c'est parce qu'on a pris, encore une fois, ceux qui n'étaient pas lymphopéniques ? Est-ce que tu as des informations là-dessus ?

M^{me} VIGNON.- Honnêtement, je ne sais pas. Effectivement, j'étais étonnée qu'il y ait si peu d'échecs. Il n'y avait pas de critères de taux de lymphocytes avant la lymphaphérèse. Cela n'apparaît pas. C'est un peu comme tous les CAR-T, on ne sait pas très bien ce qu'on réinjecte. Peut-être que les lymphocytes qui restent chez ces patients sont moins mémoires, moins facilement activables et que cela explique qu'il y ait moins de CRS. Je pense que le chiffre de lymphocytes donne un reflet très incomplet de la qualité de la lymphaphérèse et du produit qui est réinjecté, mais on n'a pas les données.

M. le D^r LENGLINE, pour la HAS.- Je continue, parce que je vois qu'il n'y a pas d'autres questions.

M^{me} le D^r DEGOS, Vice-présidente.- J'ai une question dans la continuité de celle d'Étienne. Vous venez de dire : « On ne sait pas très bien ce qu'on réinjecte ». Par ailleurs, vous nous avez montré avec l'étude CRB-401 qu'il y avait un nombre minimum de cellules à réinjecter pour que ce soit efficace. Est-ce qu'un contrôle de qualité est exercé par le fabricant sur le nombre de cellules contenues dans la poche ?

M^{me} VIGNON.- Oui, il y a un contrôle de qualité sur le nombre de cellules réinjectées. L'AMM est donnée entre 250 et 450 cellules réinjectées. C'est vrai qu'ils arrivaient à réinjecter 300 cellules. On sait le nombre de cellules. On a une fourchette, au moment de réinjecter, du nombre de cellules réinjectées et il y a un rapport CD4 et CD8 qui est donné, mais on n'en sait

pas plus. Sur le type de lymphocyte mémoire, de lymphocyte régulateur, on n'a pas la persistance et on n'a pas les données.

M. le D^r LENGLINE, pour la HAS.- Ma dernière question, c'est toujours l'obsession d'avoir des données comparatives, parce qu'on est censé apprécier l'amélioration du service médical rendu. C'est extrêmement compliqué de l'avoir quand ce n'est pas comparatif. Une phase 3 est en cours avec les limites d'une phase 3 dans un contexte de dernière ligne. Il me semble qu'elle donnera des résultats intéressants, parce que le bras comparateur est un bras assez libéral, avec le choix de l'investigateur. Cela permettra de nous affranchir d'un certain nombre d'incertitudes pour évaluer le dossier. J'ai l'impression que l'essai KarMMA 3, on aura des résultats dans pas si longtemps que cela. Est-ce qu'il ne faut pas attendre les résultats de cette étude-là ?

M^{me} VIGNON.- Je suis assez dubitative.

M. le D^r LENGLINE, pour la HAS.- 50 % des phases 2 positives en oncologie ont quand même des résultats qui ne sont pas confirmés dans des phases 3. On est dans un contexte d'incertitude majeure. Le critère de jugement principal est assez *light*. Il n'y a pas de comparaison. C'est sûr que c'est très encourageant d'avoir 31 patients qui ont des réponses complètes, avec des durées de survie qui semblent bonnes, mais ce sont des patients ultra-sélectionnés avec des myélomes qui ont le temps d'attendre.

M^{me} VIGNON.- Est-ce qu'on peut montrer le choix de l'investigateur ? Effectivement, je suis assez dubitative sur l'essai KarMMA 3. C'est un essai randomisé avec les mêmes critères d'inclusion, mais les traitements au choix de l'investigateur sont très faibles. C'étaient des traitements, dans la majorité des cas chez des patients, qui ont déjà reçu quatre lignes thérapeutiques, ils ont tous déjà eu du blinatumomab. La plupart ont eu du carfilzomib. L'élotuzumab n'est pas un médicament très prometteur, on ne le propose quasiment plus. Le XARD chez des patients réfractaires au Velcade, cela ne fonctionne pas bien. Ce ne sont pas les traitements qu'on proposerait. Pour moi, il y a une faiblesse dans cet essai du bras comparateur. C'est un essai qui va sortir très positif, mais je ne suis pas sûre que cela nous donne beaucoup de données en plus que cet essai de phase 2. On est vraiment dans une population où on a des données de vie réelles qui nous disent que ce sont des patients chez qui on n'obtient jamais 70 % de réponses. C'est complètement fou par rapport à ce que l'on connaît. Ces patients-là, en RCP, on discute un peu de belantamab, mais au bout de deux cures, ils sont à moitié aveugles, donc on est obligé d'arrêter.

On essaie de maintenir des petites choses et on essaie d'attendre les CAR-T. C'est vraiment un grand espoir, surtout avec ce changement de paradigme de patient qu'on ne traite qu'une fois, alors que ce sont des patients qui, depuis dix ans, n'ont jamais pu arrêter les traitements. Pour moi, c'est un médicament tellement à part qu'il va être très difficile à comparer.

M^{me} SIMONIN.- Est-ce que je peux avoir la parole ? Je n'ai pas de *chat*, donc je ne peux pas la demander. Effectivement, ce que j'entends et qui m'interpelle, j'ai une question, ces personnes ont eu au moins trois lignes de traitement et ont subi des effets secondaires avec ces traitements à répétition et une altération de leur qualité de vie. Cela ressort quand même dans la contribution que je vous ai lue tout à l'heure. J'entends dire qu'ils sont sélectionnés et que les meilleurs patients sont pris pour les CAR-T cell. Mais je m'interroge, parce qu'après

avoir suivi tous ces traitements, est-ce qu'ils sont vraiment en pleine forme pour aller vers les CAR-T cell à ce stade-là ?

M. le D^r LENGLINE, pour la HAS.- Ils doivent avoir une performance de statut de zéro ou un. Ce sont des patients qui sont en excellent état général. Les patients avec une altération de l'état général sont exclus.

M^{me} VIGNON.- Les chimiothérapies du myélome durent longtemps, mais elles ont une toxicité qui fait qu'ils peuvent être encore en très bon état général en quatrième ligne. C'est pour ça que c'est difficile de ne rien leur proposer.

M. le D^r LENGLINE, pour la HAS.- C'est quand même un traitement qui a une certaine lourdeur. Il nécessite une hospitalisation incomparablement plus longue que celle qu'on aurait faite avec des chimiothérapies à visée palliative à ce stade avancé de la maladie, avec des cytopénies qui vont nécessiter des transfusions. Il y a un retentissement du traitement. Si on pense qu'il est beaucoup plus efficace que ce qui est fait dans ce contexte-là, cela vaut le coup. Pour les patients chez qui ça ne marche pas, il y a quand même une dégradation de la qualité de la fin de vie.

M^{me} VIGNON.- Honnêtement, quand on leur propose des chimiothérapies palliatives, ils n'ont pas une très bonne qualité de vie non plus. On parle tout à l'heure d'allogreffe. C'est infiniment moins toxique qu'une allogreffe. Cela n'a rien à voir. Ce sont des patients chez qui on peut être amenés, quand ils sont jeunes, à discuter d'un tandem auto-allo, d'une troisième autogreffe. On est prêt à prendre des risques. Ce ne sera pas tous les patients, c'est sûr.

M. le D^r LENGLINE, pour la HAS.- Il y a beaucoup de choses qui sont plus toxiques qu'une allogreffe.

M. le P^r COCHAT, Président.- Bernard Guillot.

M. le P^r GUILLOT, pour la HAS.- C'est le quatrième ou cinquième dossier de CAR-T qu'on voit. La technologie est très enthousiasmante. Les résultats qui nous sont présentés en phase 2 sont énormes. On a des taux de réponse majeurs dans des situations où on est en échec total, mais je partage beaucoup les précautions d'Étienne. Plus cela va, moins je pense qu'on aura, un jour, une démonstration vraiment factuelle de l'efficacité de cette technologie, parce que les industriels se refusent ou les professionnels, je ne sais pas, c'est vous qui pouvez me répondre, à faire des études comparatives avec cette technologie. Là, on a des patients hyper sélectionnés, donc une population complètement à part, qui n'est pas du tout la population qu'on voit dans les services d'hématologie tous les jours. On a un certain nombre d'échecs de procédure. Je sais bien que les centres sont très habitués à la thérapie cellulaire. On sait qu'il y a toujours des risques d'échec, soit quand il y a une cellule que l'on récupère, soit sur une éventuelle contamination au moment des manipulations, même si c'est totalement exceptionnel. Tout cela mis bout à bout, on s'aperçoit que les très bons résultats, on n'aura jamais la confirmation. Quels seraient les moyens que l'on pourrait se donner pour qu'un jour, on sache si la technique des CAR-T cell a démontré son bénéfice de manière définitive dans les différentes indications, que ce soit la LAL, les lymphomes ou aujourd'hui le myélome ? Je trouve cela très inquiétant, parce qu'on va se trimballer cette technologie et je crains qu'on

n'ait jamais de démonstration de l'efficacité réelle sur les populations qui peuplent les services d'hématologie. Je suis un peu sévère, sans doute.

M. le D^r LENGLINE, pour la HAS.- On aura des données de comparaison. Cela n'a rien à voir avec le dossier dont on discute aujourd'hui. Par exemple, dans le lymphome B diffus à grandes cellules en rechute chez les patients en réponse partielle après chimiothérapie de rattrapage, une comparaison a été faite entre une autogreffe, qui est le traitement standard, et une injection de CAR-T cell. Les résultats de cette étude montrent que l'autogreffe fait mieux que le CAR-T cell. Pour l'instant, on les a vus dans des lignes où les comparateurs sont extrêmement peu satisfaisants, mais on aura des données de comparaison. Dans le contexte du dossier d'aujourd'hui, il y a une étude de phase 3 dont les limites ont été évoquées, à savoir quel est le bon comparateur chez des gens qui sont dans des impasses thérapeutiques, mais elle aura le mérite d'avoir randomisé des patients qui commencent leur suivi au même moment. Ce qui est très positif, dans cette étude, ce sera en faveur de l'utilisation du médicament dans cette dernière ligne.

M^{me} VIGNON.- Je suis d'accord. Des essais randomisés ont aussi eu lieu dans le DLBCL. Des essais randomisés sont en cours. Le comparateur, dans cette situation, est très difficile à déterminer.

M. le P^r COCHAT, Président.- Luc Blondeau.

M. BLONDEAU.- Une précision. Les résultats en taux de réponse complète que vous nous avez donnés sont des résultats per-protocoles, c'est-à-dire sur les patients qui ont été injectés avec les CAR-T cell et non pas sur la population d'inclusion de l'étude ?

M^{me} VIGNON.- Il me semble que c'est sur les 140 qui ont été lymphaphérésés.

M. BLONDEAU.- Il me semblait que c'était sur les 128.

Un chef de projet, pour la HAS.- Sur le critère de jugement principal, c'est 67 % quand on prend les 128 patients. C'est per-protocole si on prend tous les patients inclus, donc on considère que les autres, ce sont des échecs. C'est 67 %.

M^{me} VIGNON.- 67 % sur les 140. Les pertes entre 140 et 128, ce sont des patients qui ont évolué ou des échecs de lymphaphérèses.

M^{me} le D^r DEEGOS, Vice-présidente.- Cela reste 67 % de 140.

M^{me} VIGNON.- L'avenir, on espère, c'est un raccourcissement parce qu'il y a 40 jours entre la lymphaphérèse et la réinjection, c'est beaucoup. Le laboratoire dit qu'il arrivera à réduire ce délai.

M. le P^r COCHAT, Président.- Patrick Dufour.

M. le P^r DUFOUR, pour la HAS.- C'est juste une question sur les stratégies que vous employez. Actuellement, les durées de vie des myélomes se sont nettement allongées. Dans le rapport de Madame Vignon, on parlait de dix ans. Les lignes se succèdent. Il y a un moment où ils échappent, ils passent à la ligne suivante, mais il y a un moment où vous reprenez des

anciennes lignes, c'est-à-dire reprendre la première ligne deux ou trois ans après ? Vous faites cela ?

M^{me} VIGNON.- Oui, cela arrive. Quand on n'a plus rien, c'est ce qu'on fait.

M. le P^r DUFOUR, pour la HAS.- Avec des résultats ou pas ?

M^{me} VIGNON.- Oui, avec des résultats. Quand un traitement a marché longtemps et qu'il y a une vraie durée de rémission au-delà de deux ans, on peut réutiliser le traitement donné la première fois. C'est assez bien montré avec les études de sous-clone et d'évolution clonale. Tout dépend si on rechute avec le même clone ou avec un clone différent. Des études ont montré qu'entre réutiliser la même chose qui avait marché à distance ou réutiliser un nouveau médicament, c'est le nouveau médicament qui marche mieux dans toutes les études qui ont été faites. On privilégie plutôt la nouvelle drogue quand elle est disponible et quand il n'y en a pas, on reprend des thérapeutiques qui ont marché.

M. le P^r COCHAT, Président.- Serge Kouzan.

M. le D^r KOUZAN, pour la HAS.- En ce qui concerne les comparateurs dans les traitements lourds, est-ce que l'allogreffe, quelle que soit la pathologie en cause, a été prouvée et est efficace dans des essais randomisés comparatifs ou est-ce qu'elle a été admise au fil des ans ?

M^{me} VIGNON.- Pour moi, ils n'ont pas très bien prouvé. En tout cas, dans le myélome, il n'y a aucune preuve. C'est très discuté. On n'a que des essais rétrospectifs d'efficacité de l'allogreffe avec des patients. Ce sont des essais qui ont été faits bien avant les nouveaux médicaments. On a très peu de données sur l'efficacité de l'allogreffe dans le myélome.

M. le D^r KOUZAN, pour la HAS.- Je reformule, parce que je ne suis pas sûr d'avoir compris la question. Est-ce qu'il y a un essai qui a randomisé allogreffe *versus* pas d'allogreffe dans certaines situations ? C'est ça ?

Un chef de projet, pour la HAS.- Oui, exactement.

M. le D^r LENGLINE, pour la HAS.- Ce sont des essais qui ne sont pas vraiment possibles à faire du fait de la nécessité d'avoir un donneur. Tous les patients n'ont pas de donneur. Tu peux faire des études donneur *versus* pas de donneur, mais il y a forcément un bras du traitement où tu prévoies de faire une allogreffe et où tu ne peux pas.

M. le D^r KOUZAN, pour la HAS.- C'est pour faire écho à ce que disait Bernard sur le fait qu'il y a des traitements qui rentrent dans la routine sans qu'il y ait eu de preuves « robustes » de leur efficacité.

M. le P^r COCHAT, Président.- S'il n'y a pas d'autres questions, nous vous remercions, Madame Vignon.

M^{me} VIGNON.- Merci beaucoup.

M. le P^r COCHAT, Président.- Merci de vos réponses. Est-ce que tu dois rajouter les choses ?

Un chef de projet, pour la HAS.- Pas forcément rajouter, mais juste vous rappeler un point concernant la discussion qui a été faite sur la comparaison du taux de réponse observé dans l'essai *versus* le taux qui serait attendu et que l'on observe théoriquement, en règle générale, en pratique courante. Ce sont des données de comparaison indirectes, puisque, dans les faits, c'est non comparatif. Or, je vous rappelle que les données de comparaison indirecte fournies à l'appui de ce dossier sont de qualité méthodologique faible et ne permettent pas d'en tirer les conclusions. Aucune donnée de comparaison indirecte n'a été faite entre les 70 et 30 % qui ont été évoqués.

M. le P^r COCHAT, Président.- J'ai une petite question à Étienne principalement. Dans un monde parfait, quel design d'études tu ferais pour cela ?

M. le D^r LENGLINE, pour la HAS.- Dans cette situation, en dernière ligne ?

M. le P^r COCHAT, Président.- En dernière ligne avec CAR-T cell, bien sûr.

M. le D^r LENGLINE, pour la HAS.- Je pense que l'étude de phase 3 en cours est pertinente. Bien évidemment que les comparateurs sont sous-optimums. Néanmoins, il me semble que ces traitements sont utilisés par les hématologues dans ces situations-là. D'ailleurs, quand on regarde les patients qui ont progressé dans la phase 2, la CAR-T cell, et qui ont reçu des traitements, c'est ce genre de traitements qui a été administré après progression chez les patients qui n'ont pas répondu. Je pense que la phase 3 en cours est pertinente.

M. le P^r COCHAT, Président.- Tu considères que le design de la phase 3 pourra donner une réponse correcte ?

M^{me} le D^r DEGOS, Vice-présidente.- C'est ce qu'on fait de mieux actuellement, en dehors des CAR-T.

M. le D^r LENGLINE, pour la HAS.- Ce sont les meilleurs soins.

M^{me} le D^r DEGOS, Vice-présidente.- Ce sont les meilleurs actuels.

M. le D^r LENGLINE, pour la HAS.- Ce sont les meilleurs soins que l'on donne au même stade pour les mêmes maladies.

M^{me} le D^r DEGOS, Vice-présidente.- Tu penses que l'étude va apporter un vrai résultat ?

M. le D^r LENGLINE, pour la HAS.- J'espère.

M^{me} le D^r DEGOS, Vice-présidente.- On s'est mis dans les conditions pour avoir un résultat exploitable.

M. le D^r LENGLINE, pour la HAS.- Oui, tout à fait. C'est tout à leur honneur de l'avoir fait. On n'a pas cette phase 3 dans le lymphome diffus à grandes cellules B, ni dans la leucémie aiguë lymphoblastique de l'enfant.

M. le P^r COCHAT, Président.- Jean-Christophe Mercier.

M. le P^r MERCIER, pour la HAS.- C'est la raison pour laquelle je plaçais pour une décision conditionnelle qui attend les résultats du deuxième quart de 2022, c'est-à-dire dans un an. C'est vrai qu'on est impressionné de voir ces résultats en termes de survie sans progression. Cela n'a rien à voir, mais il faut quand même appliquer le principe que des médicaments, même très innovants, soient évalués par comparaison. Je plaiderais volontiers pour une décision conditionnelle après les résultats de cette phase 3.

M^{me} le D^r DEGOS, Vice-présidente.- Dans la mesure où il y a un autre traitement, on peut dire que le besoin est parfaitement couvert, donc on n'a pas la possibilité du conditionnel.

M. le P^r COCHAT, Président.- Cela contredit la méthodologie.

M. le P^r MERCIER, pour la HAS.- Je ne sais pas. Voilà mon intuition et mon impression. Je ne sais pas ce que pensent les autres.

M^{me} le D^r DEGOS, Vice-présidente.- On pourrait donner une évaluation en attente des résultats de la phase 3.

M. le P^r MERCIER, pour la HAS.- Voilà, c'est peut-être la solution.

M. le P^r COCHAT, Président.- C'est prévu pour le deuxième trimestre 2022, donc bientôt.

M. le P^r MERCIER, pour la HAS.- D'ici un an.

Un intervenant.- Pendant cette période, il se passe quoi pour la prise en charge concrète des patients ? C'est pris en charge, ce n'est pas pris en charge ? Comment cela se passe ?

M^{me} le D^r DEGOS, Vice-présidente.- Il y a un SMR suffisant, c'est pris en charge.

Une chef de projet, pour la HAS.- Ce n'est pas tout à fait la même ligne. Il faut rappeler qu'on n'est pas tout à fait sur les mêmes patients sur les critères d'inclusion. Ce sont des patients qui peuvent être un peu plus précoces, à partir de lignes de traitement reçues. Là, on était sur au moins trois lignes de traitement reçues.

M^{me} le D^r DEGOS, Vice-présidente.- En termes de nombre de médicaments qu'ils ont reçus, actuellement quand ils ont fait déjà deux lignes, ils ont reçu la majorité des médicaments disponibles. Ce n'était pas le cas il y a quatre, cinq ans.

Une chef de projet, pour la HAS.- Il faudra voir si la population qui sera incluse dans celle-là sera la même que celle incluse dans KarMMA. Peut-être que cela donnera plutôt lieu à une extension d'indication ou une modification de l'indication actuelle. De toute façon, le laboratoire redéposera s'ils ont une modification d'indication.

M. le P^r COCHAT, Président.- L'idée est de le revoir.

M^{me} le D^r DEGOS, Vice-présidente.- Au bout du compte, Étienne, tu dis qu'ils font un peu mieux en termes de méthodologie quand il s'agit de myélomes que quand il s'agit de lymphomes ou de leucémie de l'enfant.

M. le D^r LENGLINE, pour la HAS.- Les contextes ne sont pas vraiment les mêmes. Dans la situation des LALB pédiatriques, on avait une étude de phase 2, certes, mais dans une situation où il y avait un traitement standard dont on sait parfaitement que tous les enfants sont morts dans les trois ou six mois qui suivent et une phase 2 qui montre que certains des enfants guérissent et n'ont pas rechuté, même deux ans après l'administration de CAR-T. Je veux bien qu'il y ait un plateau sur la courbe, mais je ne le vois pas dans le dossier actuel. Ce n'est pas exactement le même contexte. Dans le lymphome, ils ont pris le parti de faire des études comparatives plutôt dans les lignes plus précoces, avec des difficultés. Ce n'est pas certain qu'ils y arrivent, qu'ils vont montrer un bénéfice des CAR-T. Mais oui, c'est tout à leur honneur d'avoir une étude de phase 3 en cours. Je pense que cette étude sera intéressante.

M. le P^r COCHAT, Président.- Serge, tu as un commentaire ?

M. le D^r KOUZAN, pour la HAS.- Oui, je voulais faire un commentaire par rapport à la situation qu'on avait vue la semaine dernière dans le cancer du côlon. C'était aussi une phase monobras et on disait qu'il y avait des rémissions complètes qui n'avaient jamais été vues auparavant. J'ai l'impression que cette fois-ci, on est dans le même statut, sauf qu'il y a deux arguments en plus. Un, il y a cette phase 3 en cours et deux, je me demande si l'un des arguments, ce n'était pas la courbe de phase 1 où il y avait un bras avec un nombre de cellules insuffisant qui faisait un genre de contrôle. On voit très bien la différence, il y a une courbe qui plonge. Je ne me rappelle plus si c'est une PFS ou une survie globale, il y a quand même deux arguments de renforcement par rapport à la molécule de la semaine dernière dans le colon.

M. le P^r COCHAT, Président.- Je propose quand même qu'on se prononce et qu'on vote SMR, ASMR.

Pardon, Hugues avait une question, excuse-moi.

M. le D^r BLONDON, pour la HAS.- Ce n'était pas une question, mais je voulais appuyer le commentaire de Serge. C'était vraiment le commentaire que je voulais faire. Nous avons eu, la semaine dernière, dans une pathologie néoplasique en ligne avancée, un traitement tout à fait innovant avec des taux de réponse jamais vus, donc très similaires au dossier présent sur une étude monobras à qui on a octroyé un SMR insuffisant.

Un chef de projet, pour la HAS.- Je me permets d'intervenir sur le dossier de la semaine dernière. Il me semble qu'il y avait des comparateurs cliniquement pertinents qui étaient disponibles à l'époque et toujours aujourd'hui. Et là, on n'a pas vraiment de comparateur de pertinence. Ce qu'on a mis, ce ne sont que des concomitants. Nous n'avons pas de données qui montrent que, dans l'utilisation, (inaudible 04 :36 :17), d'autres molécules.

M^{me} le D^r DEGOS, Vice-présidente.- C'est exact.

M. le P^r COCHAT, Président.- On se prononce sur SMR, ASMR et ISP.

M^{me} GATTULLI, pour la HAS.- Ils demandent un ISP, un SMR important et un ASMR III.

M. le P^r COCHAT, Président.- La pathologie est rare. On est sur un besoin non couvert, on est d'accord ?

M^{me} le D^r DEGOS, Vice-présidente.- Partiellement couvert.

M. le P^r COCHAT, Président.- Il faut un impact supplémentaire sur la morbi-mortalité et une amélioration importante dans le parcours de santé publique.

M^{me} le D^r DEGOS, Vice-présidente.- Ce n'est pas tout à fait démontré non plus.

M. le P^r COCHAT, Président.- *A priori* pas d'ISP. On vote quand même ISP, SMR et ASMR.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} GATTULLI, pour la HAS.- Nous avons 18 voix pour une absence d'ISP, une abstention.

17 voix pour un SMR important, une voix pour un SMR modéré, une abstention.

Concernant l'ASMR, 12 voix pour une ASMR de niveau V, 6 pour une ASMR de niveau IV et une abstention.

C'est donc une absence d'ISP, un SMR important et une ASMR V.

M. le D^r LENGLINE, pour la HAS.- Nous pouvons demander à être destinataires des résultats de l'étude de phase 3 ?

M^{me} le D^r DEGOS, Vice-présidente.- D'ici la réévaluation dans un an, est-ce qu'on peut demander que les données concernant les patients qui seront traités dans l'intervalle soient saisies avec une exhaustivité supérieure à 90 % ? Comme un accès précoce. À l'heure actuelle, il y a un vrai problème de saisie des données des patients qui sont à l'ATU. Je ne sais pas si c'est le LYSARC. Étienne, tu dois savoir que c'est le LYSARC qui s'occupe du myélome. Je ne suis pas certaine pour le myélome.

Une intervenante.- On ne mélange pas les torchons et les serviettes.

M^{me} le D^r DEGOS, Vice-présidente.- La base de données est facilement copiable. Par contre, l'exhaustivité, il faut l'avoir.

M. le P^r COCHAT, Président.- Je suis de cet avis. On n'aura pas des centaines de patients non plus.

Un chef de projet, pour la HAS.- Donc un registre des patients traités.

M^{me} le D^r DEGOS, Vice-présidente.- En attendant la nouvelle réévaluation.

M. le P^r COCHAT, Président.- On l'avait mis pour les autres ?

M^{me} le D^r DEGOS, Vice-présidente.- Oui, mais c'est celle qui pose problème. C'est celle du LYSARC qui pose problème.

Un intervenant.- Quelle est la population cible ?

Un chef de projet, pour la HAS.- En termes de chiffres ? Maximum 740.

M^{me} le D^r DEGOS, Vice-présidente.- En pratique, la fabrication des poches est très limitante.

Un chef de projet, pour la HAS.- Je n'ai pas les ECOG et les comorbidités. C'est vraiment que sur la lignée.

M. le P^r COCHAT, Président.- Ce sera forcément moins.

M^{me} le D^r DEGOS, Vice-présidente.- S'il y a une centaine de personnes, on aura de la chance.

M. le P^r COCHAT, Président.- Même beaucoup moins parce que ce sont les 0 et 1.

Une intervenante.- Étienne, est-ce qu'il existe un registre des personnes pour le myélome ?

M. le D^r LENGLINE, pour la HAS.- Je ne pense pas.

Une chef de projet, pour la HAS.- Je ne sais pas s'il y a, côté ministère, un registre ATIH, comme il a pu y en avoir pour des lymphomes.

M^{me} SIMONIN.- Il y a peut-être les données de l'ATU parce que c'était un ATU. Je ne sais pas.

M^{me} le D^r DEGOS, Vice-présidente.- Catherine, les données de l'ATU, en général, sont d'une qualité relativement médiocre. C'est là-dessus que je veux insister.

M^{me} SIMONIN.- Oui, je suis d'accord, Françoise. Mais là, avec une ASMR V, je pense que les patients auront du mal à l'avoir. Cela me paraît difficile.

M^{me} le D^r DEGOS, Vice-présidente.- Il faut déjà qu'ils se préparent à faire un registre de qualité.

M. le P^r COCHAT, Président.- Tout à fait. On le demandera pour l'accès précoce.

Une chef de projet, pour la HAS.- Pour moi, il y avait un registre ATIH.

Un intervenant.- On met dans la demande, le pourcentage d'exhaustivité ?

M^{me} le D^r DEGOS, Vice-présidente.- Puisqu'on l'a écrit pour l'accès précoce, on peut le dire de la même façon.

M. le P^r COCHAT, Président.- Il faudra leur mettre à tous la même conclusion. On avait dit 90 ?

M^{me} le D^r DEGOS, Vice-présidente.- 90

Une chef de projet, pour la HAS.- Je me demande s'il n'y a pas un registre européen sur le myélome. Dans le cadre de l'AMM, je me demande si le laboratoire ne l'a pas prévu.

M^{me} le D^r DEGOS, Vice-présidente.- À ce moment-là, ils feront une extraction et ils les mettront.