



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 17 novembre 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.

**BLINCYTO 38 µg (LAL pédiatrique en tt de consolidation en 1e rechute)
(blinatumomab) (CT-19415) AMGEN S.A.S. Examen Extension d'indication**

M. COCHAT, Président.- On démarre par BLINCYTO.

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

Un chef de projet pour la HAS.- Vous examiniez la demande d'inscription de BLINCYTO. C'est le blinatumomab sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans une extension d'indications, à savoir en monothérapie, dans le traitement des patients pédiatriques à partir de l'âge d'un an présentant leucémie aiguë lymphoblastique à précurseurs B exprimant le CD19 avec chromosome Philadelphie négatif et qui sont en première rechute à haut risque dans le cadre du traitement de consolidation. BLINCYTO a obtenu son AMM dans cette indication le 20 mai 2021.

Pour rappel, le blinatumomab, c'est un anticorps bispécifique anti-CD3, anti-CD19, qui se fixe à la fois aux cellules cancéreuses exprimant le CD19 et aux lymphocytes T du patient. BLINCYTO, a déjà été évalué par la commission dans deux autres indications de la leucémie aiguë lymphoïde B Philadelphie négatif pour lesquelles il avait obtenu un SMR important, une ASMR IV par rapport à la chimiothérapie. La première indication avait été chez l'adulte en rechute ou réfractaire, et la seconde avait été chez l'enfant réfractaire ou en rechute, après au moins deux traitements intérieurs, ou en rechute après allogreffe.

Pour cette extension indication, le laboratoire revendique un SMR important, une ASMR II dans la stratégie et un ISP.

Brièvement, la stratégie thérapeutique habituelle de la première rechute repose sur une polychimiothérapie en deux phases : une phase d'induction suivie d'une phase de consolidation, elle-même divisée en trois blocs. Les données pour cette extension d'indication se basent sur une étude de phase III, randomisée, en ouvert, de supériorité, qui comparait le blinatumomab à la chimiothérapie intensive conventionnelle comme traitement du troisième bloc de consolidation.

Il était ensuite prévu que tous les patients ayant atteint la rémission complète reçoivent une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques. Le critère de jugement principal dans cette étude en ouvert, c'était la survie sans évènement qui était évaluée par l'investigateur. Les évènements pouvaient être notamment : une rechute, un décès ou une non-atteinte de la rémission complète et les critères de jugement secondaire qui incluaient la survie globale, la proportion de patients répondeurs sur la MRD, l'incidence cumulée des rechutes et la survie à J100 après allogreffe étaient exploratoires, car ils n'avaient pas fait l'objet d'un contrôle du risque alpha. Au cours de cette étude, il n'avait pas été prévu d'évaluation de la qualité de vie.

C'est Etienne notre référent sur ce dossier. Je le laisse présenter les résultats. Pour ce dossier, nous n'avons ni expert externe ni contribution de patients.

M. COCHAT, Président.- Merci.

M. LENGLINE, Vice-Président.- Merci. Je m'excuse de ne pas avoir pu produire un rapport écrit que je vais vous faire par oral. J'en avais deux autres dans la même commission.

Le contexte, c'est la leucémie aiguë lymphoblastique de l'enfant qui correspond à la première cause de cancer chez l'enfant, à peu près 30 % des cancers chez l'enfant. Cela va être la première cause de mortalité par cancer chez l'enfant, avec des leucémies qui sont pour la grande majorité de la lignée B lymphoblastiques, et pour lequel il y a des progrès importants qui ont été faits sur les 20 dernières années, avec la majorité des enfants qui aujourd'hui vont être guéris par le traitement de première ligne, qui est essentiellement basé aujourd'hui sur la chimiothérapie.

Il y a environ 15 à 20 % des enfants, néanmoins, qui continuent de rechuter. La rechute peut se manifester, soit sous la forme d'une rechute médullaire, avec des blastes dans la moelle, des blastes extra-modulaires ou la combinaison des deux.

La stratification du risque, c'est-à-dire le principal déterminant de la mortalité en cas de survenue d'une rechute, dans ce contexte, c'est la durée qui s'est écoulée entre la rémission complète numéro un et le moment de la rechute. Les autres déterminants de la mortalité, c'est la lignée de la leucémie T versus B, et le site éventuel de rechute. C'est ce qui a conduit la plupart des groupes coopératifs qui étudient les leucémies aiguës à établir une stratification du risque, en cas notamment de rechute dite à haut risque, les rechutes les plus précoces ou de la ligne T, et des rechutes dites à risque standards pour les rechutes plus tardives ou extra-médullaires isolé.

Là, on est dans un contexte où on ne parle que des rechutes à haut risque. Dans le contexte de rechute à risque standard, on peut considérer qu'un certain nombre d'enfants pourront être guéris avec la reprise d'une chimiothérapie, et en cas de bonne réponse, pas forcément de la réalisation d'une greffe de moelle. En cas de rechute à risque élevé, pour les rechutes les plus précoces, comme c'est le cas dans le dossier, la stratégie thérapeutique considérée, c'est d'essayer de réaliser une allogreffe de moelle. Parce qu'on considère qu'en l'absence d'allogreffe de moelle, le risque de rechute subséquente et de décès liés à la leucémie est quasiment constant.

La stratégie thérapeutique habituelle, c'est, au moment de la rechute, de reprendre une chimiothérapie. Ce sont des chimiothérapies intensives qui sont suivies d'une période d'aplasie. Le but est d'obtenir une deuxième rémission complète. Cette cure de rattrapage ou de nouvelle induction est suivie de cures de chimiothérapie de consolidation, qui restent de la chimiothérapie très intensive, suivie de périodes d'aplasie. En gros, dès que les enfants sortent d'aplasie, on leur fait le bloc de chimiothérapie suivante, ce qui fait que grosso modo, ils passent à peu près tout leur temps à l'hôpital jusqu'au moment où on fait la greffe allogénique.

Malgré cela, on observe encore un certain nombre de rechutes qui surviennent après greffe. On sait aujourd'hui qu'un des principaux déterminants du risque d'avoir une deuxième rechute après greffe, c'est la quantité de maladies qu'il y a avant la greffe. Cela a été montré dans plusieurs séries : la quantité de maladies évaluées, notamment par la maladie résiduelle avant la greffe, était un facteur pronostic très important de survenue d'une nouvelle rechute après la greffe.

La survenue d'une deuxième rechute après la greffe, c'est un évènement qui est extrêmement péjoratif, avec des propositions thérapeutiques qui sont aujourd'hui très limitées. Éventuellement, les CAR-T cells ont leur place dans cette indication pour une population sélectionnée. On a déjà discuté de ces dossiers. Sinon, cela va être plutôt des chimiothérapies dont l'objectif de soins sera palliatif. Il y a un intérêt important d'améliorer les résultats en première rechute.

Le blinatumomab, c'est un anticorps bispécifique qui cible un antigène sur le blaste de la LLB, qui est le CD19, et qui cible en même temps un antigène de lymphocytes T. Le but, en gros, est de ramener un lymphocyte T auprès du blaste pour le détruire par des mécanismes de cytotoxicité à médiation cellulaire qu'on connaît. En gros, on cherche à avoir le même mécanisme qu'on aurait par exemple avec un CAR-T cell, sauf qu'on utilise les lymphocytes du patient en tant qu'agent thérapeutique.

Ce mécanisme d'action fait que le médicament est d'autant plus efficace que la maladie est en rémission complète. On a montré dans les études où blinatumomab est utilisé, dans un contexte de rechute, qu'il y avait plus ou moins d'efficacité en fonction de la quantité de blastes dans la moelle, et également une très bonne efficacité pour la négativation de la maladie résiduelle qui a permis d'obtenir une AMM dans cette indication chez l'adulte.

Le produit, comme je viens de le dire, a déjà été évalué, dans un premier lieu dans un contexte de rechute chez l'adulte. C'était une randomisation entre blinatumomab et chimiothérapie standard qui avait montré un bénéfice en termes de durée de survie globale, mais pas vraiment en termes de quantité de guérison. Mais chez l'adulte, le contexte est un peu différent parce que la rechute de LAL est généralement mortelle.

Il a ensuite obtenu une AMM chez l'enfant, avec une étude non comparative pour laquelle on avait octroyé une ASMR IV, principalement pour aligner sur l'adulte, parce que les résultats semblaient comparables. Ensuite, une AMM a été octroyée dans un contexte de persistance de la maladie résiduelle, qui est un facteur pronostic important dans ce contexte. Le laboratoire n'a pas sollicité de remboursement dans cette indication. Le dossier n'a donc pas été évalué.

Le dossier actuel repose sur cette étude de phase III qui a randomisé les patients qui avaient une rechute à haut risque, et qui avaient obtenu une rémission complète après une chimiothérapie d'induction. Ces patients ont été randomisés entre la stratégie thérapeutique totalement habituelle, c'est-à-dire de recevoir une succession de blocs de chimiothérapie intensive jusqu'au

moment où la greffe est effectuée, versus le remplacement d'un bloc de chimiothérapie par le traitement par blinatumomab.

Le traitement par blinatumomab est administré en continu pendant 28 jours. Généralement, la tolérance est maintenant bien connue, parce que ce médicament est utilisé assez largement. C'est une hospitalisation qui dure environ trois jours pour vérifier qu'il n'y a pas d'effets secondaires qui surviennent dans les premiers jours, ensuite une administration qui se poursuit dans un contexte d'hôpital de jour, qu'on fait une à deux fois par semaine, simplement pour remplir la poche de la petite pompe à blinatumomab. Cela permet aux enfants d'être, à ce moment-là, à leur domicile, versus un traitement exclusivement hospitalier.

Le critère de jugement principal, c'était l'EFS, avec une étude qui montre un gain en termes de nombre d'évènements d'EFS, puisqu'il y avait 31 % de patients qui avaient l'évènement dans le groupe blinatumomab et 57 % dans le groupe chimiothérapie. Ces évènements étaient principalement des évènements de rechute qui survenaient après la greffe. Tous les patients quasiment, 90 % des patients avaient une greffe, après, soit la chimio, soit le blinatumomab. Il y a eu l'observation d'une différence en survie globale, mais qui n'est pas analysable du fait de la méthodologie de l'étude. Puisque la survie globale n'était pas prévue au protocole d'analyse statistique.

En conclusion, le besoin médical est important dans ce contexte, puisque la stratégie thérapeutique habituelle est encore responsable d'un certain nombre de deuxièmes rechutes, qui sont des évènements extrêmement péjoratifs chez ces enfants. La stratégie habituelle est conforme au bras comparateur de l'étude, avec des successions de chimiothérapie qui ont une toxicité muqueuse et hématologique, qui est notable. Cela fait que quasiment, entre le moment de la rechute jusqu'à la sortie de la greffe, les enfants passent très peu de temps en dehors de l'hôpital.

L'étude correspond à la question qui est posée par les cliniciens. Il y a un bénéfice en termes de survie sans évènement qui est relativement important. Après, la grosse faiblesse de cette étude, c'est de ne pas avoir la possibilité méthodologique d'analyser la survie globale qui est évidemment le critère de jugement qu'on attend dans ce contexte de maladie mortelle. Ce n'est pas tellement en termes de durée de survie, mais plutôt en termes de nombre de survivants à long terme. Parce que le but du traitement est de guérir les enfants, pas forcément d'augmenter de quelques mois leur survie.

Avais-je d'autres choses à dire ? Je ne vois pas. Je vais peut-être laisser la parole à Sylvie, notre deuxième hématologue.

M^{me} CASTAIGNE, membre de la CT.- Je suis tout à fait d'accord avec ce que tu as dit. C'est vrai que cela peut paraître anecdotique d'utiliser tout d'un coup un anticorps monoclonal bispécifique

en troisième cure de consolidation après un traitement par induction. Consolidation pour une rechute chez des enfants ayant une leucémie aiguë lymphoblastique.

C'est vrai que ce sont des situations qui ne sont pas très fréquentes, heureusement, mais qui existent et qui sont très graves. Mais ce n'est pas anecdotique. D'abord, quand on voit les résultats, parce que les résultats sont bons. La PFS est différente, à peu près deux fois supérieures dans le bras blinatumomab. Après, c'est corrélé, non-méthodologiquement, de façon satisfaisante peut-être. Sylvie nous le dira après, ou quelqu'un qui a regardé la méthodologie de près, puisque la survie globale n'était pas prévue pour être analysée. On voit qu'il y a une survie qui est améliorée. D'autre part, la maladie résiduelle est bien diminuée dans le bras blinatumomab. Toutes les choses vont dans le même ordre.

Là où ce n'est pas anecdotique, c'est pour des enfants qui effectivement passent un parcours du combattant, il faut voir ce que c'est qu'une réinduction pour une rechute, c'est lourd. Consolidation par chimiothérapie, c'est très lourd. Comme l'a dit Etienne, les enfants ne sortent pas de l'hôpital. C'est-à-dire que dès qu'ils récupèrent sur le plan hématologique, ils ont la cure suivante de chimiothérapie. Ce sont des toxicités très importantes.

On sait aussi que ce n'est pas bon d'utiliser à force tout le temps des chimiothérapies. Vous savez que cela a un potentiel ontogénique à long terme. Là, il y a un anticorps monoclonal qui est donné en troisième consolidation, qui leur permet de sortir de l'hôpital, de retourner chez eux. Pour des enfants, vous comprenez que c'est important. En plus pour nous, quand on regarde les résultats, cela donne des résultats positifs.

Après, ces enfants sont allogreffés, donc on retombe dans le problème des leucémies. C'est-à-dire qu'on a, tout d'un coup un traitement qui n'a rien à voir avec le premier traitement. C'est un traitement très différent l'allogreffe dans les deux bras et qui va évidemment avoir un effet un peu confondant pour les analyses à long terme, par exemple, comme tu dis, sur la survie, etc.

Mais je considère que c'est un traitement qui est important, qui est logique parce que c'est un mode d'action différent de la chimiothérapie. On sait qu'il est efficace par d'autres études. Là, il est logiquement efficace. Pour moi, c'est un traitement que je recommanderai.

M. COCHAT, Président.- Très bien. Est-ce qu'il y a d'autres commentaires ?

M. LENGLINE, Vice-Président.- Je veux faire juste une toute petite précision que je n'ai peut-être pas apportée tout à l'heure. Il faut bien comprendre que la greffe allogénique a un effet important dans cette maladie. Néanmoins, elle est suivie d'un nombre de rechutes qui est important. On sait qu'il y a vraiment un bénéfice à ce que la maladie soit la plus basse possible avant la greffe. C'est pour cela qu'on fait autant de chimiothérapie avant. Eventuellement, on peut proposer d'autres stratégies, comme c'est le cas dans ce dossier. C'est vraiment parce que la greffe allogénique, finalement, a un effet, mais qui n'est pas optimal.

M. COCHAT, Président.- OK. Jean-Christophe Lega.

M. LEGA, membre de la CT.- Dans le document de la HAS, il y a une discordance entre le nombre de décès de la table 1, 4 versus 2, si je ne m'abuse, et le rabat qui est juste après sur la survie globale. Je pense qu'il faut prendre bien le paragraphe sur la survie globale. Tout est détaillé, mais je pense que c'est plus un point de raccordement qu'autre chose. Ma question surtout, c'était sur les premières censures. Pensez-vous que les rechutes sont tellement rapides que ce n'est pas un souci ? Ou si on voulait asseoir encore plus cette molécule qui me paraît intéressante, il faudra avoir un suivi un peu plus long sur l'histoire naturelle de la maladie. Il y a pas mal d'arrêts de suivi à trois mois, six mois dans les deux bras.

M. LENGLINE, Vice-Président.- J'essaye de retrouver, je crois que la durée médiane de suivi était autour de suivi de 34 mois. C'est acceptable dans un contexte où la plupart des deuxièmes rechutes vont arriver dans l'année qui suit l'allogreffe.

M. LEGA, membre de la CT.- Et les premières censures ?

M. LENGLINE, Vice-Président.- Je ne sais pas. Je n'ai pas la réponse.

M. COCHAT, Président.- Serge Kouzan.

M. KOUZAN, membre de la CT.- Oui, je voudrais que tu me précises les rapports entre l'allogreffe et les traitements. Si je comprends bien, il y a 85-89 % des enfants qui ont une allogreffe dans un délai médian de 1,9 mois. Si l'on reprend la courbe de PFS qui est juste un peu au-dessus, où il y a un suivi sur 42 mois, c'est tout au début de l'histoire clinique. Si je comprends bien, en dépit du fait qu'il y a une allogreffe dans les deux bras selon les mêmes proportions et dans les mêmes délais, il y a toujours cette divergence. Cela veut dire, si je comprends bien, que l'allogreffe, dans ce cas précis, n'est pas un genre de traitement définitif, qui a une même activité anti-leucémique des deux côtés. Apparemment, le pré-traitement favorise ? J'aimerais comprendre.

M. LENGLINE, Vice-Président.- C'est ce que j'ai essayé de dire peut-être maladroitement, juste avant. En effet, le bénéfice de l'allogreffe va être d'autant plus important que les patients sont arrivés au moment de la greffe avec une maladie la plus basse possible, pour des raisons assez logiques, immunologiques, de rapport entre la quantité de cibles et la quantité d'effecteurs. Si vous avez un kilo de blastes et 100 grammes de lymphocytes T pour les détruire, cela ne va pas marcher. Le but théorique de ce traitement c'est d'essayer d'amener les enfants avec la maladie la plus basse possible au moment de la greffe.

Après, cela ne répond pas à la question : peut-il se substituer à la greffe ? Mais personne, à ma connaissance, jusqu'à présent, n'a produit de données ou a randomisé les gens entre ce type de traitement et la greffe. Cela va avoir lieu dans les prochaines années, mais on ne sait pas si cela pourrait remplacer la greffe.

M. COCHAT, Président.- Patrick Niaudet.

M. NIAUDET, membre de la CT.- Je voulais savoir si les effets secondaires étaient en rapport avec un certain nombre de lyses. Étaient-ils transitoires ? Survenaient-ils au début ? Ou survenaient-ils aussi au cours de la poursuite du traitement ?

M. LENGLINE, Vice-Président.- Les patients inclus étaient tous en rémission complète. Il n'y a pas de syndrome de lyse tumorale, ils sont dans des contextes de maladie en rémission. Dans ces contextes, on n'observe pas de syndrome de lyse tumorale.

Les effets secondaires qui sont observés avec le blinatumomab sont maintenant assez bien connus. C'est essentiellement des épisodes de fièvre qu'on appelle maintenant syndrome de relargage des cytokines, avec généralement des grades très modérés. C'est-à-dire que cela se limite souvent à avoir de la fièvre, et peut-être un peu de tachycardie. Surtout, la grosse différence du syndrome de relargage des cytokines par rapport à ce que l'on observe après les CAR-T cells, c'est que l'on peut arrêter facilement la perfusion. La demi-vie est extrêmement courte, donc au bout de quelques heures, l'anticorps n'est plus dans le sang.

On observe également une toxicité qui est plutôt rare, mais très spécifique. C'est une toxicité neurologique qui peut se manifester par des céphalées et un peu la même sorte de toxicité neurologique qu'on a vue avec les CAR-T cells, avec des agraphies, aphasies, des dysgraphies, dysphasies, voire des épisodes un peu épileptiques qui sont aussi extrêmement rapidement réversibles à l'arrêt de la perfusion, et qui récupèrent toujours ad integrum et qui sont observés au moment de l'initiation du traitement. C'est pour cela qu'on observe à l'hôpital pendant trois jours les enfants avant de les autoriser à rentrer chez eux. Cela ne survient pas pour en cours de perfusion.

Si par malchance, le traitement s'arrête parce que la pompe est dérégulée pendant le cycle, on réhospitalise les enfants pour reprendre le traitement à nouveau pendant trois jours, et observer le début de..., probablement lié au trafic des lymphocytes T.

M. COCHAT, Président.- OK. Finalement tes propositions, puisque tu représentes aussi le bureau ?

M. LENGLINE, Vice-Président.- J'étais favorable à un SMR important et une ASMR IV versus la chimiothérapie de consolidation, compte tenu de la démonstration d'un bénéfice en survie sans événement, et que la survie globale n'est pas un critère analysable. C'est difficile de mettre au-delà en comparaison au dossier qu'on a l'habitude d'évaluer.

Après, j'étais plutôt favorable à donner un ISP compte tenu de la modification du parcours de soins chez ces enfants qui vont tout de même avoir leur seule période en dehors de l'hôpital, pendant leur épisode de traitement de rechute. Mais c'est éventuellement à discuter. Ce n'est pas non plus conforté par les données du dossier.

M. COCHAT, Président.- C'est hypothétique. La proposition, c'est SMR important, ASMR IV, ISP. Si vous êtes d'accord, on peut passer au vote.

M^{me} GATTULLI, pour la HAS.- Compte tenu du nombre de présents et de leur statut, Mesdames ASLANGUL, EIDEN, LOCHER et BARKA ne prennent pas part au vote. Nous allons commencer par l'ISP.

(Il est procédé au vote.)

M. COCHAT, Président.- Je suis désolé, Sylvie, je n'avais pas vu que tu avais une question. On peut peut-être l'intercaler entre l'ISP et la suite.

M^{me} CHEVRET, membre de la CT.- C'était juste pour bien comprendre. Quand je regarde la courbe de PFS, on s'aperçoit que la différence provient de marges d'escalier très précoce dans les trois premiers mois. Mais si j'ai entendu ce qu'en disent Etienne et Sylvie, je me demandais si vous aviez le détail de ces événements. Parce que comme il y a la même proportion d'enfants qui sont allés à l'allogreffe, dans un délai qui est identique, je me suis dit que sûrement ces différences de courbes provenaient de malades qui n'étaient pas en rémission, c'est mon explication. Ce qui explique ce que dit Sylvie, c'est que le bénéfice du traitement passe par le fait que les enfants arrivent dans un meilleur état à la greffe.

Parce que si c'était des progressions, les auriez-vous greffés quand même ? Cela ne peut pas être des décès sinon il y aurait moins de greffes. C'était pour comprendre. C'était plus un commentaire qu'une question. La question, c'est : y avait-il le détail de ces événements dans les deux premiers mois ? Parce que si ces marches n'existaient pas, les deux courbes seraient pareilles.

M. LENGLINE, Vice-Président.- Je comprends la question. Je n'ai pas vu l'analyse de types d'événements en fonction de ceux qui arrivent très précocement et ceux qui arrivent ensuite.

M^{me} CHEVRET, membre de la CT.- C'est un critère général. Quand il y a une EFS, c'est vraiment recommandé d'avoir le détail des événements qui portent l'EFS, c'est pour comprendre. Ce n'est pas faire les analyses stats sur chaque composant, mais avoir un détail. C'est ce qui permet la compréhension de l'origine de la différence.

M. LENGLINE, Vice-Président.- La plupart des événements, ce sont des événements de rechute.

M^{me} CHEVRET, membre de la CT.- Les enfants qui rechutent dans les trois premiers mois sont allogreffés ?

M. LENGLINE, Vice-Président.- Qui rechutent avant la greffe ?

M^{me} CHEVRET, membre de la CT.- Oui, parce que le délai de greffe, c'est marqué que c'est deux mois en moyenne. Là, je me suis dit les évènements sont juste au moment de l'allogreffe, non ? Je me suis demandé qui c'était ces évènements.

M. LENGLINE, Vice-Président.- C'est possible que des enfants aient rechuté avant la greffe. Ce sont des choses qui sont malheureusement habituelles.

Un chef de projet pour la HAS.- Les rechutes avant de greffe, il y a eu huit patients qui ont rechuté avant greffe dans le groupe chimiothérapie et zéro patient dans le groupe blinatumomab. Sinon, on a le détail des évènements dans le tableau 1 du document préparatoire.

M. LENGLINE, Vice-Président.- Mais c'est global.

Un chef de projet pour la HAS.- Oui, on n'a pas la chronologie.

M^{me} CHEVRET, membre de la CT.- C'était juste pour comprendre pourquoi on n'avait pas de différence. Je pensais qu'on allait avoir une différence sur la proportion d'enfants qui atteignaient l'allogreffe. Je pensais que c'était un des bénéfices que vous attendiez de ce traitement, c'est qu'il y ait plus d'enfants allogreffés, ou c'est simplement qu'ils soient en meilleur état. Je trouvais que c'était étonnant qu'il n'y ait pas eu d'impact de cette PFS différentes en termes d'allogreffe, c'est tout. C'est un commentaire.

M^{me} SIMONIN, membre de la CT.- Mais c'est très possible que les enfants qui ont rechuté pendant qu'ils étaient traités par chimiothérapie en troisième consolidation, ou juste après la troisième consolidation, ont reçu un traitement ensuite par blinatumomab pour les remettre en rémission et aient été allogreffés. Parce que souvent, en pédiatrie, les allogreffes sont hyper fréquentes. Les enfants sont suffisamment costauds pour supporter tout cela.

Effectivement, on voit que les courbes décrochent pendant les cures de consolidation. C'est là où se produisent des rechutes dans le bras standard, dans le bras blinatumomab, il y a tout de même des évènements aussi.

Ensuite, on voit qu'après, au moment où se fait l'allogreffe, on a des courbes qui sont effectivement parallèles. C'est-à-dire que l'allogreffe vient vraiment comme un traitement différent du reste. C'est pour cela que cela devient très difficile d'analyser les survies globales après, par rapport au blinatumomab, évidemment.

M. COCHAT, Président.- OK.

M^{me} GATTULLI, pour la HAS.- Nous allons maintenant voter le SMR. Le laboratoire sollicitait un SMR important. Nous avons commencé par un SMR important.

(Il est procédé au vote.)

M^{me} GATTULLI, pour la HAS.- Nous avons 22 voix pour SMR important.

Je dis les votes pour l'ISP : nous avons 29 voix pour la reconnaissance d'un ISP et 3 voix contre.

Concernant l'ASMR, le laboratoire sollicitait une ASMR II. Nous allons commencer par l'ASMR II, puis l'ASMR III, et l'ASMR IV.

(Il est procédé au vote.)

M^{me} GATTULLI, pour la HAS.- Nous avons 18 voix pour une ASMR de niveau IV et 4 voix pour une ASMR de niveau III.

Une intervenante.- C'est l'ASMR IV versus chimiothérapie ?

M^{me} GATTULLI, pour la HAS.- Oui. Donc, pour ce dossier, nous avons la reconnaissance d'un ISP, nous avons un SMR important et une ASMR IV versus chimiothérapie.

L'intervenante précédente.- Juste pour la sténo, les votes sur l'ISP, je crois que tu t'es trompée, Elizabeth, quand tu les as énoncés.

M^{me} GATTULLI, pour la HAS.- 19 voix pour la reconnaissance d'un ISP et 3 voix contre.

L'intervenante précédente.- C'est cela, OK. Tu avais dit 22 et 3.

M^{me} GATTULLI, pour la HAS.- 19 et 3.

M. COCHAT, Président.- Très bien. Merci. On l'adopte sur table ou pas ? Le chef de service est partant ? OK.

M. LENGLINE, Vice-Président.- Je veux bien le relire.

M. COCHAT, Président.- Oui, bien sûr.