



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 19 janvier 2022

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. MINJUVI – Examen – Inscription / MINJUVI – Examen – Post-AMM – Première demande

Élisabeth Gattulli, pour la HAS.- Nous allons voir le dossier MINJUVI. Il n'y a pas de déport pour ce dossier. Concernant Monsieur Quesnel, il n'y a pas de lien susceptible de le placer en situation de conflit d'intérêts. Je vais le faire entrer.

(Bruno Quesnel rejoint la séance.)

Pierre Cochat, Président.- Bonjour, Monsieur Quesnel. Merci de vous joindre à nous pour l'étude de MINJUVI, que nous allons voir à la fois sous l'angle du droit commun et de l'accès précoce post-AMM. A priori, nous allons commencer par le droit commun. Le chef de projet va nous présenter le dossier.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Bonjour. Il s'agit d'une demande d'inscription aux collectivités, suivie d'une demande d'autorisation d'accès précoce post-AMM, de la spécialité MINJUVI 200 milligrammes, poudre pour solution à diluer pour perfusion, dans l'indication de son AMM conditionnelle obtenue en août 2021, en association avec le lénalidomide suivie par MINJUVI en monothérapie pour le traitement des patients adultes atteints d'un lymphome diffus à grandes cellules B en rechute ou réfractaires qui ne sont pas éligibles à une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques.

MINJUVI est le tafasitamab. C'est un anticorps monoclonal anti-CD19, avec un fragment Fc modifié, qui permet d'augmenter la cytotoxicité.

Ce traitement était disponible en France dans le cadre d'ATU nominatives depuis décembre 2020, puis en accès compassionnel depuis le 1^{er} juillet 2021 avec la réforme. Cette spécialité n'a donc pas fait l'objet d'ATU de cohorte.

Les demandes combinées d'inscription et d'accès précoce post-AMM reposent principalement sur les résultats de l'étude pivot de phase 2 non comparative L-MIND, qui était un essai clinique de phase 2 multicentrique, non comparatif, en ouvert, mené chez des patients adultes atteints de lymphome diffus à grandes cellules B en rechute ou réfractaires et non éligibles à une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques.

Le laboratoire a également fourni plusieurs comparaisons indirectes :

deux comparaisons indirectes formalisées de l'étude L-MIND, donc l'étude pivot, aux données individuelles des cohortes historiques RE-MIND et RE-MIND2, qui sont des cohortes développées spécifiquement pour servir de contrôle externe ;

- une comparaison indirecte ajustée (MAIC) aux données agrégées de la littérature.

Les revendications du laboratoire sont :

- un SMR important ;

- une ASMR III dans la prise en charge des patients non éligibles d'emblée à une intensification thérapeutique suivie d'une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques (en raison d'un âge supérieur à 70 ans et/ou de comorbidités) à partir de la deuxième ligne ;
- une ASMR V dans la prise en charge incluant les CAR-T des patients qui n'ont pas pu recevoir l'autogreffe de cellules souches hématopoïétiques du fait d'une maladie non chimiosensible au traitement de rattrapage, ou des patients qui sont en rechute après l'autogreffe à partir de la troisième ligne.
- un ISP.

Le membre référent de la commission pour ce dossier est le Professeur Castaigne. L'expert externe est le Professeur Quesnel. Vous allez évaluer dans un premier temps la demande d'inscription aux collectivités. Ensuite, vous évaluerez la demande d'autorisation d'accès précoce post-AMM en vous prononçant sur les quatre critères. Je vous remercie.

Pierre Cochat, Président.- Merci. Nous avons aussi une contribution écrite d'une association de patients. C'est cela ?

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Oui, il y a une contribution.

Pierre Cochat, Président.- Monsieur Quesnel ?

Bruno Quesnel.- Bonjour. Je vais vous donner les éléments sur lesquels je me suis basé pour mon rapport, puisque je ferai une conclusion commune entre l'inscription et mon sentiment sur l'accès précoce en même temps.

Pierre Cochat, Président.- Ce ne sont pas totalement les mêmes critères.

Bruno Quesnel.- Oui, je sais. Nous pourrions en discuter, mais j'essaierai de faire une conclusion commune, parce que c'est un peu plus simple.

Ce qui est proposé là, c'est une association du lénalidomide et du tafasitamab, qui est mécaniquement sur le même schéma que les protocoles de type R2, où l'on utilise l'effet du stimulant sur les populations notamment de cellules NK sur une activité ADCC, et donc des imides avec un anticorps monoclonal. Dans le R2 c'est avec le rituximab, qui est largement utilisé dans les lymphomes de faible grade, et là il s'agit d'utiliser la même stratégie, finalement, mais avec une autre cible qui est le CD19, avec un anticorps optimisé pour cette fonction.

La stratégie a du sens, et surtout c'est une stratégie chemo-free. La revendication est sur une population bien caractérisée, qui est celle des lymphomes en rechute et réfractaires, qui ne sont donc pas éligibles à des retraitements intensifs. Ce qui est revendiqué est l'absence de traitement intensif par autogreffe. On peut y inclure, dans la routine, dans la vraie vie en France, actuellement, les patients qui ne sont pas éligibles aux CAR-T cells. Cette population est de pronostic défavorable et n'est a priori pas curable dans cette situation. C'est essentiellement une population de sujets âgés avec des comorbidités importantes.

Pour justifier la revendication, ils utilisent une étude simple bras, ce qui est un peu embêtant. Nous aurions bien aimé avoir une phase 3 comparative, qu'ils ne feront a priori jamais puisque leur développement se positionne surtout maintenant en première ligne. C'est a priori ce qu'on comprend de leur stratégie. Nous n'aurons donc que ces données, pour lesquelles ils ont fait une comparaison avec un appariement sur des cohortes contrôle qui me semble correctement effectuée, mais il faudra l'avis des méthodologistes sur le sujet. La comparaison semble intéressante.

Le critère principal de l'étude était le taux de réponse globale, qui, comme je l'ai dit pour un autre dossier précédent, n'est pas un critère très pertinent pour ces patients en deuxième ligne de pronostic défavorable. Ce qui nous intéresse là, les éléments essentiels, c'est la survie globale. C'est de savoir si l'on gagne en survie globale ou pas sur cette population fragile avec peu d'options thérapeutiques.

Cette comparaison de survie globale a été faite sur ces cohortes contrôle. Si on regarde la population qui a été choisie, ils ont quand même éliminé quelques patients les plus graves, notamment les patients que l'on appelle double-hit et triple-hit, qui sont une sous-population de lymphomes en principe plus défavorables que les autres, et qui n'était pas comprise dans la cohorte, mais aussi dans la cohorte appariée, de même que les réfractaires primaires et les rechutes à moins de 6 mois. Les patients les plus graves ne sont pas dans ces cohortes. Il faut en tenir compte dans le bénéfice obtenu.

Ils n'ont fait une comparaison que sur la survie globale, où la comparaison est effectivement très favorable, parce qu'on passe en gros de 10 mois à plus d'une trentaine de mois, ce qui est tout à fait significatif. Malgré ce bémol sur la composition des cohortes en retirant les patients les plus graves, il est difficile d'imaginer que l'on ait un gain de survie aussi long s'il n'y avait pas un effet intrinsèque, puisque dans les cohortes historiques de ces populations de patients, qu'ils soient traités par BR, GemOx et autres, toutes les options peu satisfaisantes dont nous disposons actuellement donnent des survies de l'ordre de 10 à 12 mois. Il semble quand même y avoir un vrai gain, encore une fois avec un régime chemo-free.

En termes de toxicité, la toxicité semble acceptable. On évite certaines toxicités des options qui sont utilisées de base, par exemple quand on traite ces patients par des régimes à base de platine. On n'a pas les neurotoxicités du platine. C'est un régime chemo-free. La majorité des toxicités semblent liées au lénalidomide, qui est associé, qui est largement maîtrisé par les hématologues dans d'autres indications comme dans le lymphome ou dans la CR2. La toxicité intrinsèque du tafasitamab semble modeste.

J'avais une question qui n'était pas résolue quand j'ai rédigé le rapport, mais j'ai eu la réponse entre temps. C'était éventuellement l'induction d'hypogammaglobulinémie au long cours, parce que cela pouvait poser un problème, ne serait-ce qu'en termes d'organisation des soins si on générait beaucoup de consommation d'immunoglobulines. Sur les données qui m'ont été transmises, sur la cohorte Allemagne, ils ont un seul patient qui nécessite des perfusions d'immunoglobuline au long cours, ce que l'on peut comparer à ce que l'on obtient chez des patients traités par CAR-T cells, où la dépendance aux immunoglobulines est quand même plus fréquente et plus longue. Cela ne semble donc pas être une difficulté particulière a priori sur cette population.

En conclusion, quelle est la place de ce médicament ? Je pense que les options à notre disposition actuellement pour traiter cette population fragile sont limitées. Nous avons des protocoles peu efficaces, de type GemOx ou BR. Ces patients que l'on traitera par cette combinaison ne seront pas éligibles aux CAR-T. La priorité sera de traiter cette population par CAR-T, donc ils ne seront pas éligibles à l'autogreffe et pas éligibles aux CAR-T, donc ce sera vraiment une population âgée et très fragile.

Une interrogation peut être de savoir si l'on n'utilisera pas ce protocole pour bridger des patients vers les CAR-T, c'est-à-dire des patients avec un état général dégradé pour lesquels on veut obtenir une réponse en gardant l'option CAR-T par la suite. Il n'est pas impossible que cette utilisation se fasse. Il y a quelques données sur l'utilisation des CAR-T post-tafasitamab qui ont été publiées récemment. Il y a quelques pertes d'expression du CD19, ce qui peut poser problème pour l'efficacité du CAR-T actuellement, mais aussi des descriptions de réponses aux CAR-T post-tafasitamab.

En termes d'efficacité, je pense que l'efficacité sur la survie globale est intéressante. Elle est peut-être un peu surévaluée par rapport à la population réelle du fait de cette restriction des patients les plus graves. Je pense que c'est une option chemo-free intéressante. Les régimes chemo-free offrent des avantages pour le patient et aussi pour l'organisation des soins, puisqu'il n'y a pas de reconstitution centralisée, etc., donc il y a un certain nombre de choses intéressantes, pour une population pour laquelle nous n'avons pas d'option. Le POLIVY avait été évalué en 2020 avec un SMR insuffisant, donc nous ne disposons pas du POLIVY. La demande d'inscription me semble donc être quelque chose de justifié. En tout cas, on souhaiterait disposer de cette option pour traiter les patients.

En ce qui concerne l'accès précoce, la question est plus difficile. Est-ce que les patients peuvent se passer ou non de la mise à disposition du produit ? Dans la mesure où l'on a un gain de survie assez important, on pourrait imaginer que la mise à disposition du produit permette de bridger les patients vers d'autres options, peut-être d'autres CAR-T qui seraient adaptés, des CAR-T allogéniques qui seront disponibles d'ici deux ans. C'est un peu difficile à dire. Je n'ai pas de conclusion ferme. J'aurais tendance à penser que la mise à disposition précoce serait bénéfique pour les patients.

Voilà.

Pierre Cochat, Président. - Très bien. Sylvie ?

Sylvie Castaigne, membre de la CT. - Je pensais qu'il y aurait d'abord des questions.

Pierre Cochat, Président. - Non, nous allons tout grouper.

Sylvie Castaigne, membre de la CT. - Je suis assez d'accord avec Bruno. Je vais essayer de ne pas tout répéter. En ce qui concerne la maladie, les lymphomes B à grandes cellules sont quand même des maladies relativement fréquentes, et à l'intérieur des lymphomes, les lymphomes B à grandes cellules représentent 40 % des patients.

En ce qui concerne la gravité de la maladie, je reviens tout de suite sur les réfractaires primaires. Bruno a dit qu'il n'y avait pas de réfractaires primaires dans l'étude. C'est vrai que

dans les critères d'inclusion ils ne devaient pas y être, et en fait il y a quand même 18 patients réfractaires primaires sur 80, donc finalement on voit quand même un peu qu'ils ont répondu aussi, mais ce sont de tout petits chiffres.

En ce qui concerne les réfractaires primaires, ils ont un très mauvais pronostic et les rechutes ont également un mauvais pronostic dans le lymphome B à grandes cellules. Je rappelle que les rechutes et les réfractaires primaires vont, en tout, concerner 40 % des patients, donc là aussi ce n'est pas un petit nombre. Les rechutes vont avoir un mauvais pronostic, d'autant plus qu'elles surviennent tôt. Chez ces patients, on peut espérer avoir des deuxième réponses et des survies qui seront en médiane de 6 mois, donc c'est effectivement une maladie grave.

Bruno l'a dit, pour les traitements de référence dans l'indication d'un malade réfractaire ou en rechute, si le patient a moins de 70 ans ou moins de 65 ans, on va avoir tendance à proposer le plus possible des chimiothérapies de rattrapage, mais qui sont lourdes. Ce sont des chimiothérapies avec beaucoup de platine qui sont lourdes et qui peuvent laisser beaucoup de séquelles ou entraîner des complications. Pour aller vers l'autogreffe, celle-ci est là aussi conditionnée par un traitement très lourd avec de fortes doses d'alkylant, donc ce ne sont pas de petits traitements, ce qui fait qu'à la fin il va y avoir simplement un tiers des patients que l'on aura voulu rattraper par chimiothérapie lourde et par autogreffe qui ira jusqu'à l'autogreffe, et là-dessus il y aura peut-être 35 % de longs survivants. On voit donc aussi que ce n'est pas la panacée, même chez le patient jeune.

Chez le patient plus âgé, il va être très difficile d'effectuer un tel programme parce que ce sera trop toxique. En fait, il n'y a pas de traitement de référence pour les patients au-delà de l'âge de l'autogreffe, c'est-à-dire 70 ans pour arrondir, qui sont réfractaires primaires ou ayant rechuté. Il n'y a pas de traitement de référence. Il y a des tas de protocoles de chimiothérapie atténuée, mais finalement aucun n'est devenu un traitement de référence, et on peut dire que ces traitements sont assez anciens. Par exemple, cela doit faire vingt ans que l'on utilise du R-GemOx. Il n'y a donc rien de très intéressant et pas de traitement de référence.

Ensuite, quand on regarde l'essai qui a été soumis, c'est-à-dire un essai de phase 2, comme l'a dit Bruno, c'est l'association synergique in vitro, donc c'est intéressant conceptuellement, d'un anticorps anti-CD19 – et il est bien de cibler le CD19 puisque tous les patients ont reçu un anti-CD20 inutilement, donc on change de cible sur la cellule B – et du lénalidomide, qui par ailleurs a une certaine efficacité montrée dans différentes phases 2 dans le lymphome en général.

Là, on associe les deux. Il y a un an de traitement où il y a à la fois l'anticorps monoclonal plus lénalidomide per os, et ensuite, le traitement est poursuivi, pour ceux qui sont toujours en réponse, avec l'anticorps seul.

Effectivement, je saute sur la toxicité, mais j'y reviendrai, la toxicité est plus importante pendant la première phase de traitement, parce qu'elle est surtout liée à la toxicité hématologique du lénalidomide, qui est très bien connue par les hématologues puisque c'est un médicament très utilisé dans le myélome, par exemple.

La première phase, c'est un an d'association des deux. Ensuite, c'est l'anticorps monoclonal seul jusqu'à progression. C'est comme cela qu'était construit l'essai. Cet essai a montré des

résultats quand même effectivement intéressants, on peut dire, chez 80 patients qui étaient en rechute et quelques-uns réfractaires primaires, qui avaient reçu deux ou trois lignes de traitement, et même de l'autogreffe pour un petit nombre. Il faut dire que la cohorte n'était donc que de 80 patients. Ce n'était pas une très grosse cohorte, mais le résultat intéressant est qu'après une durée médiane de suivi de presque 43 mois, on a une survie globale médiane estimée à 33 mois.

Disons que cela fait deux ans trois quarts. Par rapport à ce que je vous disais tout à l'heure avec une médiane de 6 mois, c'est certainement une augmentation de la survie globale, mais je suis bien sûr d'accord sur les réserves concernant l'inclusion des patients. Une étude comme celle-là, c'est forcément une étude sélectionnée. C'est-à-dire que l'on n'a pas traité les double-hit et triple-hit, qui sont des malades graves sur le plan moléculaire. Ils n'étaient pas inclus. Effectivement, il n'y avait peut-être pas beaucoup de réfractaires primaires, qui sont plus graves. Quand on aborde des patients en rechute, mais je vais y revenir, on a toujours de plus en plus de sélection des patients.

Pour la toxicité, je l'ai dit, c'est essentiellement celle du lénalidomide plus que celle de l'anticorps, puisque dans la deuxième partie du traitement, c'est-à-dire une fois que l'on arrête le lénalidomide, il n'y a pas beaucoup d'effets secondaires. En fait, dans les effets indésirables, il n'y a pas d'effet indésirable qui ait entraîné le décès en étant vraiment relié au médicament, et il n'y a pas non plus beaucoup d'effets indésirables ayant obligé à arrêter le traitement. Il y a eu des adaptations de traitement, c'est sûr, et c'est probablement le lénalidomide.

C'était donc une phase 2, et le développement de ce médicament est assez original, comme l'a dit Bruno, puisque visiblement ils ne veulent pas aller trop à la phase 3 classique. Ils ont comparé en faisant un appariement avec des cohortes de patients qui étaient traités pour lymphome B à grandes cellules réfractaires ou en rechute. Pour cela, ils ont revu des dossiers un peu partout dans le monde, puisqu'il y avait à la fois beaucoup de pays et beaucoup de centres. Ils ont quand même revu 3 954 dossiers. On peut saluer l'effort d'aller rechercher des données sur 3 954 dossiers.

Après, ils ont regardé ce que les patients avaient reçu. On voit qu'ils avaient reçu une vingtaine de protocoles différents, ce qui montre bien qu'il n'y a pas de traitement de référence. Ils ont extrait quand même une première étude qui comparait les résultats de leur association innovante contre le devenir des patients qui avaient reçu R-GemOx ou bien bendamustine-rituximab. Quand ils ont fait la comparaison avec R-GemOx, on a une différence statistiquement significative importante à la fois sur le taux de réponse globale et sur la survie, avec une médiane de survie qui était de 35 mois pour l'association de l'anticorps anti-CD19 + lénalidomide, contre 9 mois pour les autres traitements reçus dans la cohorte contrôle.

Quand ils ont regardé la différence entre leur protocole et le protocole R-GemOx. Pardon, je me suis un peu trompée dans ce que je vous ai dit. La première comparaison, c'était contre tous les types de traitements reçus, mais quand ils ont comparé leur protocole contre R-GemOx, ils ont retrouvé la même chose, là aussi, avec une différence sur la survie très significative. Après, sur bendamustine-rituximab, c'était moins évident. C'est-à-dire qu'une fois qu'ils avaient apparié comme il faut les patients, la différence de survie n'était plus aussi importante. Il n'y avait que 6 mois de différence entre les deux médianes de survie.

Ils ont essayé d'apparier cette comparaison sur 9 covariables. Après, ils se sont aperçus qu'ils avaient oublié l'ECOG dans les covariables, alors qu'il y avait une sélection des patients dans leur étude tafasitamab + lénalidomide, en fonction de l'ECOG. C'est-à-dire qu'ils avaient inclus seulement des ECOG 0, 1 ou 2, alors que dans les études de la cohorte, il y avait aussi des patients avec des ECOG 3 ou 4. À chaque fois, ils ont refait une analyse de sensibilité en ajoutant l'ECOG. Ils ont retrouvé leurs mêmes résultats, sauf justement pour bendamustine-rituximab, où la positivité en termes de différence significative de survie disparaissait quand ils ajoutaient l'ECOG dans l'appariement.

Cela montre bien que ces comparaisons par rapport à des cohortes, même si elles sont bien appariées, n'offrent évidemment pas la certitude que l'on pourrait avoir avec une vraie étude de phase 3.

Ils disent d'ailleurs dans leur dossier « nous n'avons pas voulu faire de phase 3, parce que si nous avions fait une phase 3, nous aurions randomisé notre association contre le meilleur traitement que vous pensez devoir donner à ce patient », donc ça aurait évidemment retrouvé une très grande hétérogénéité dans le bras contrôle, et d'autre part il aurait fallu inclure un très grand nombre de patients, compte tenu d'ailleurs de l'hétérogénéité des traitements reçus et compte tenu de l'hétérogénéité des lymphomes B à grandes cellules. En première rechute ou réfractaires, on sait bien que ce ne sont pas tout à fait les mêmes malades que les patients initiaux et en plus, il est survenu des événements alors le premier traitement.

Le patient a pu faire des complications. Il a pu avoir des toxicités des chimiothérapies antérieures. Il a pu évoluer au niveau des clones de cellules malignes, etc. Plus on avance dans la maladie, plus l'hétérogénéité est grande, surtout quand on s'adresse à des sujets âgés. Ils justifient donc le fait de ne pas avoir fait cette phase 3 parce que cela aurait pris beaucoup de temps et cela n'aurait pas forcément donné des résultats plus probants que leur étude par rapport à des cohortes appariées.

Après, on peut discuter à l'infini de savoir si c'est vrai ou si ce n'est pas vrai.

Ce qui est vrai, c'est que dans la suite de leur développement, ils sautent rapidement. C'est-à-dire que si vous voulez, il n'y aura pas de phase 3 pour recomparer leurs bons résultats obtenus dans cette phase 3. Il y aura une autre phase 3, je pense aux États-Unis, avec bendamustine-rituximab + tafasitamab et lénalidomide contre bendamustine-rituximab, donc c'est original, parce qu'ils font une phase 3 avec des médicaments différents.

Ils sautent aussi une étape, puisqu'ils ont déjà lancé une phase 3 en première ligne des lymphomes B à grandes cellules, et c'est très important parce que jusqu'ici, on sait que la première ligne, c'est toujours R-CHOP. C'est la première ligne de référence pour tous les lymphomes B à grandes cellules, et quasiment 60 % des patients vont obtenir une guérison avec ce protocole, mais jamais personne n'a réussi à faire mieux en première ligne. Là, ils sautent l'étape en faisant ce qui est déjà en cours, c'est-à-dire R-CHOP contre R-CHOP + leur anticorps CD19 + lénalidomide. C'est très ambitieux, évidemment, parce qu'il va falloir voir si cela marche et si cela passe aussi, parce que cela ajoute quand même deux médicaments, donc en termes de toxicité il faudra voir ce que cela donne, mais cela veut dire qu'ils croient en leur produit. C'est ce que je me suis dit en lisant le dossier.

La place dans la stratégie, Bruno l'a très bien définie. C'est chez des patients en première rechute, mais qui ne peuvent absolument pas avoir un traitement intensif par autogreffe et qui ne peuvent pas non plus être éligibles aux CAR-T cells, soit parce qu'ils ont une maladie rapidement proliférative et qu'il n'y aura pas le temps d'organiser la fabrication des CAR-T et leur réinjection, soit parce qu'il faudrait refaire une chimiothérapie à ces patients avant de pouvoir recueillir les lymphocytes pour fabriquer les CAR-T. Ces patients, souvent âgés de plus de 70 ans et qui ont des contre-indications à l'autogreffe ou des contre-indications aux CAR-T cells, sont éligibles pour avoir le traitement à l'étude. Des patients qui auraient eu une autogreffe parce qu'ils sont plus jeunes, et qui auraient rechuté après autogreffe, sont également éligibles.

Finalement, on arrive à deux sortes d'indications, soit en deuxième ligne, soit en troisième ligne. Pour la deuxième ligne, je saute tout de suite au SMR. Le laboratoire demande un SMR important et en deuxième ligne une ASMR III. Par contre, pour la troisième ligne, comme il y a les CAR-T possibles, ils demandent un SMR important et une ASMR V.

C'est tout ce que je voulais vous dire. Voulez-vous que je donne mon avis maintenant ?

Pierre Cochat, Président.- Oui.

Sylvie Castaigne, membre de la CT.- En deuxième ligne, je dirais SMR important et ASMR IV, à cause de l'absence de comparaison, malgré la comparaison avec la cohorte, et du fait que c'est un petit nombre de patients, donc forcément sélectionnés. D'ailleurs on le sait, ils sont sélectionnés. Vous me direz qu'ils sont comparés à des patients qui étaient certainement sélectionnés aussi, mais pas sélectionnés forcément de la même façon, donc il est très difficile de comparer. En troisième ligne, je dirais SMR important et une ASMR V.

Quant à l'accès précoce, je trouve que ce médicament valide l'accès précoce. C'est une maladie grave, il n'y a pas de traitement de référence. C'est un traitement innovant. Il faut rapidement pouvoir donner le traitement, donc on ne peut pas attendre.

Pour moi, c'est quatre « oui » pour l'accès précoce, et je vous ai dit pour le SMR et l'ASMR.

Pierre Cochat, Président.- Très bien. Merci à tous les deux. Nous écoutons l'association, puis nous discutons.

Michel Claret, Vice-Président.- Il y avait Sylvie Chevret, Pierre.

Pierre Cochat, Président.- Je ne sais pas, je la vois dans un programme et pas dans l'autre. Sylvie, tu intervenais aussi.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- J'ai regardé rapidement la demande du chef de projet. Je voulais juste souligner, par rapport à l'enthousiasme des deux médecins précédemment, qu'il y a deux types de comparaisons qui ont été faites, des comparaisons sur données individuelles avec des données dont ils disposaient qui provenaient de cohortes ou d'une étude non comparative à chaque fois. Ils utilisent des scores de propension qui sont des probabilités d'avoir reçu le traitement pour tous les malades, et après ils appartiennent les sujets d'un groupe et de l'autre.

Il ne suffit pas d'apparier pour se dire que l'on a égalisé les deux groupes, et en l'occurrence, après leur appariement, il persiste des différences sur des cofacteurs qui sont considérés comme importants. Je pense que la comparaison des groupes après appariement n'est que relative. C'est ce que souligne aussi un peu Sylvie dans le désordre, mais je pense qu'il est important de dire que l'appariement n'a pas égalisé du tout les deux groupes et que ce que l'on observe comme différence peut être imputé à autre chose qu'uniquement à l'effet du traitement.

Les comparaisons indirectes qui sont faites à partir de données publiées dans la littérature, ce sont des méthodes différentes puisqu'on compare des données individuelles à des données agrégées et là, honnêtement, les tailles d'échantillon obtenues après pondération sont de l'ordre de 15 à 20 sujets, donc ce sont des méthodes pour lesquelles il est absolument connu, reconnu, redit et répété, que ce n'est pas valide. À mon avis, on ne peut rien tirer de ces comparaisons indirectes. Voilà. Je voulais quand même tempérer l'enthousiasme ambiant et le fait que l'on se satisfasse de plus en plus d'absence de comparaison à des comparateurs.

Je pensais que le lymphome n'était quand même pas une pathologie rare qui interdisait tout essai randomisé, contrairement par exemple à ce que nous avons vu ce matin. Il me semble qu'une pathologie qui atteint 25 personnes en France n'a rien à voir avec le lymphome B fût-il à grandes cellules.

Je m'arrête ici.

Pierre Cochat, Président.- Très bien, merci. Il y a des questions ou commentaires. Étienne ?

Étienne Lengliné, Vice-Président.- Du coup, il y a l'association de patients.

Pierre Cochat, Président.- Oui, excuse-moi.

Jean-Pierre Thierry, membre de la CT.- C'est une contribution de France Lymphome Espoir, une association agréée du système de santé qui a un peu plus de 1 000 adhérents, qui travaille en France et aussi au niveau européen avec la Lymphoma Coalition. Elle a trois sources d'informations pour sa contribution.

Il y a une enquête qui a été faite au niveau européen par la Coalition Lymphome sur l'expérience des patients souffrant de lymphome ou d'une LLC. Ils ont pris les réponses de patients atteints de lymphome à grandes cellules B en rechute ou réfractaires. Il y en a 253, dont 17 Français.

Ils ont fait une étude en France aussi à travers le réseau. Ils ont eu 42 patients tét proches en rechute et réfractaires.

Enfin, ils ont essayé de joindre les patients qui étaient sous l'ATU nominative du médicament, mais en fin de compte ils n'ont eu que deux réponses, donc ils étaient un peu déçus à ce niveau-là.

Sur l'impact de la maladie, ils mettent en avant la fatigue, le principal symptôme, pour 80 % des gens interrogés. 60 % des personnes disent en avoir souffert depuis plus de 2 ans, et certains depuis plus de 8 ans. Il y a un impact psychologique sur 61 % des personnes.

Évidemment, il y a une grande crainte des rechutes, avec un état d'angoisse permanent pour 57 % d'entre eux. Il y a un impact sur la vie quotidienne pour 55 % des patients, et un impact sur la vie sociale sur 34 % des répondants en France et 54 % au niveau européen. Il y a donc une vie sociale réduite au ralenti, un éloignement et une solitude.

Sur la vie professionnelle, ce sont 25 % des patients, mais c'est sans doute sous-estimé compte tenu d'une forte proportion de retraités. Il y a évidemment un impact sur la vie sexuelle, affective et familiale. Sont notées également des difficultés financières.

Sur les thérapeutiques, ils mettent en avant le fait que la moitié des patients ne sont pas éligibles à l'autogreffe, avec une moyenne d'âge de 70 ans, et que les rechutes sont fréquentes. S'agissant du traitement de deuxième ligne, ils citent le R-GemOx et le R-DHAP. Ils citent également l'absence de SMR pour le POLIVY en France à partir du 10 juin 2020.

Vient la description des effets indésirables de la chimiothérapie, qui sont très importants pour 77 % des patients avec deux lignes de traitement. Au passage, il y en a 15 % qui étaient à plus de quatre lignes. Ces effets indésirables sont caractérisés comme très handicapants. Il y a non seulement les effets classiques des chimiothérapies, mais il y a plusieurs cas d'infections, d'insuffisance rénale, de douleurs dans les jambes, de neuropathies et paresthésies. Un des patients parle d'« une expérience impossible à décrire avec des mots, l'horreur et la souffrance totale ».

Quant au bénéfice que les patients ont pu en tirer, la plupart des patients évoquent une rémission totale ou partielle temporaire entre 3 et 12 mois, avec seulement quelques patients ayant une rémission durable.

Sur les CAR-T, c'est l'association aux événements indésirables graves qui est rapportée par l'association, avec la neurotoxicité et évidemment la libération de cytokines avec des grades supérieurs à 3, et une efficacité quand même limitée à 1 patient sur 2, avec quand même un fort retour sur les effets indésirables qui ressortent du questionnaire.

Ce qui ressort aussi sur les CAR-T, avec YESCARTA ou KYMRIA en 2020, c'est que la problématique de la distance avec le centre de soins est également mise en avant, avec 4 semaines de surveillance, en dehors du traitement, pour rester à proximité du centre de soins. Il faut savoir que deux tiers des personnes traitées résident à plus de 100 kilomètres de l'hôpital. Ce qu'ils attendent, évidemment, c'est moins d'effets indésirables et un accès à un traitement de deuxième ou troisième ligne efficace pour les personnes qui seraient non éligibles à l'autogreffe et aux CAR-T.

Ce qui ressort de la contribution aussi, c'est l'impact qu'a pu avoir l'efficacité du traitement mesurée au CHU de Clermont-Ferrand dans l'étude L-MIND, puisqu'ils rapportent que 3 patients sur 4 étaient encore en réponse complète respectivement 4 ans et 5 ans après le début du traitement, avec un traitement globalement bien toléré et peu d'effets secondaires.

Comme inconvénients, il y a la fréquence des injections tous les quinze jours et l'absence de perspective d'arrêt du traitement, et ils y reviendront.

Ils y reviennent tout de suite. Ils passent le message à la commission de la transparence d'inviter le laboratoire à promouvoir et financer une étude sur l'effet de l'interruption du traitement après une durée à déterminer chez les patients en réponse complète afin d'améliorer le schéma d'administration et son impact sur la qualité de vie des patients.

En conclusion, ils rappellent que chez 30 % à 40 % des patients touchés par un lymphome B à grandes cellules et réfractaires, l'espérance de vie est inférieure à 6 mois. Ils citent encore l'impact de la maladie, ils rappellent que la moitié des patients n'est pas éligible à l'autogreffe que les CAR-T ont visiblement des limites et que l'immunochimiothérapie est rarement efficace, avec trop d'effets secondaires. Ils concluent donc en disant qu'il y a un besoin urgent de nouvelles options de traitement plus faciles à administrer et avec moins d'effets indésirables. À partir de l'exemple de Clermont-Ferrand, ils indiquent qu'ils attendent l'accès à cette nouvelle molécule.

Pierre Cochat, Président. - Très bien. Merci. Étienne ?

Étienne Lengliné, Vice-Président. - Je voulais juste partager quelques commentaires ou quelques questions sur le dossier. Le premier élément qui m'a un peu interrogé, c'est sur les hypothèses qu'ils ont faites. En fait, l'étude et le calcul de la taille de l'échantillon ont été faits sur une hypothèse d'obtention du critère de jugement principal, c'est-à-dire un taux de réponse globale, donc réponse complète plus réponse partielle, versus une hypothèse nulle qui aurait été un taux de réponse complète qui aurait été obtenu avec lénalidomide seul.

Cela m'a posé question. Je ne sais pas ce qu'engagent Sylvie et Bruno. Ils considèrent que si on démontre que cela fait mieux que 20 % de réponse globale, l'étude sera positive. Du coup, s'ils faisaient plus de 35 % de réponse globale, on obtenait une significativité statistique. Je me demandais d'où venait ce pourcentage, parce qu'il y a quand même deux phases 2 prospectives avec REVLIMID seul, dans des phases plus avancées, qui montrent des taux de réponse globale qui sont globalement de 30 %, et même une cohorte rétrospective de plus de 100 patients qui montrait plutôt des taux de réponse globale de 40 % avec REVLIMID seul.

En plus, je trouve que le fait d'avoir choisi cela comme hypothèse était quand même dégrader un peu le traitement que l'on considère comme traitement de référence, puisqu'en pratique ce n'est pas REVLIMID seul qui est fait à ces patients à ce stade de la maladie. En plus, il me semble que c'est questionner l'efficacité du REVLIMID dans les lymphomes B à grandes cellules de type centre germinatif. Cela ne bénéficie probablement pas à tous les patients. C'était la première remarque et interrogation. Peut-être qu'il y aura des réponses. Je trouve que les hypothèses de base sont quand même un peu « light ».

Ensuite, il y a la question du comparateur. En gros, vous avez compris qu'il y a deux grandes situations pour ne pas être éligible à l'autogreffe. Soit ce sont des patients âgés ou comorbides et qui sont en première rechute, et dans ce cas on sait que de toute façon on ne va pas leur faire une autogreffe, soit on avait un projet d'autogreffe, voire même on a réalisé une autogreffe, et le patient n'est pas en réponse à sa chimiothérapie de rattrapage ou a rechuté après son autogreffe, donc il est en troisième ligne. Il y a vraiment deux populations de patients, donc cela pose la question du comparateur. Dans la situation de première rechute pour les patients qui sont âgés ou comorbides, je suis d'accord qu'il n'y a pas d'étude de phase 3 qui a permis de considérer qu'un traitement est la référence. Néanmoins, il y a des

protocoles de chimiothérapie qui sont mentionnés dans les recommandations NCCN et de l'ESMO, qui sont quand même réalisés en pratique. Le R-GemOx a été évalué dans une étude de phase 2 prospective, qui est certes ancienne, et qui est d'ailleurs une étude française, mais qui avait montré un taux de réponse globale de 61 % avec 44 % de réponse complète, ce qui quand même n'est pas très loin de ce qui est observé ici. C'était certainement des taux de survie globale qui étaient bien moindres, mais en termes de réponse il y avait quand même probablement une comparaison qui était possible avec ce qui est fait en pratique.

D'ailleurs, pour répondre à la question de savoir si une phase 3 était réalisable ou pas, nous avons quand même récemment vu POLIVY, qui dans la même population s'était comparé à bendamustine + REVLIMID, et POLIVY a une étude de phase 3 en cours dans exactement cette population, avec POLIVY + R-GemOx versus R-GemOx chez les patients en rechute de lymphome B diffus à grandes cellules, non éligibles à une autogreffe. Probablement qu'une phase 3 était réalisable.

Pour les patients qui sont en troisième ligne, qui ne sont pas éligibles parce qu'ils sont en rechute après autogreffe ou qui étaient réfractaires à une chimiothérapie de rattrapage, le comparateur ce sont les CAR-T cells. En effet, il est assez compliqué de mener une étude versus CAR-T cells parce qu'aujourd'hui, ce n'est pas tellement consensuel de savoir quels sont les patients qui seraient éligibles ou pas aux CAR-T cells du fait de la rapidité d'évolution de la maladie, de la difficulté d'accès et notamment d'attente de la production de CAR-T cells, voire même chez les patients qui sont comorbides ou âgés qui ne seraient pas forcément considérés pour des CAR-T cells.

En gros, ce sont les questions que je me pose. Je suis d'accord qu'il y a un vrai besoin médical. Le besoin médical est réel, puisque les traitements dont on dispose ne sont pas des traitements extrêmement satisfaisants. Sur les données de survie globale de cette étude de phase 2, je partage un certain degré d'enthousiasme, néanmoins attention, ce sont des données qui sont exploratoires. Le critère de jugement principal, c'est la réponse. C'est une phase 2, donc c'est quand même un développement assez précoce, avec toutes les limites qui ont été évoquées, les biais de sélection, le mix de populations qui sont à la fois des populations en première rechute ou des rechutes réfractaires, donc ce ne sont pas les mêmes populations.

Enfin, sur les comparaisons indirectes, je crois que les limites ont été exposées. Il est quand même difficile de les prendre en compte pour l'évaluation. En tout cas, ce n'est pas ce que nous faisons d'habitude et cela remet quand même en cause un certain nombre de nos évaluations de prendre en considération autant de données exploratoires.

Voilà. Encore une fois, je pense que c'est un dossier d'évaluation très difficile, lié à la grande incertitude du fait que nous n'avons pas un essai comparatif que d'autres mènent et qui était probablement faisable.

Sylvie Castaigne, membre de la CT.- Je ne sais pas si tu veux répondre à Étienne, Bruno. Tu demandais pourquoi avoir comparé au lénalidomide, et tu disais que les patients répondaient bien aussi. J'avais regardé aussi la revue de la littérature sur lénalidomide seul. Dans les lymphomes B à grandes cellules, tu peux espérer entre 20 % et 30 % de réponse environ. Ce n'est pas beaucoup plus. C'est ce que j'avais lu, mais Bruno va peut-être dire autre chose.

Ensuite, pour l'intérêt par rapport au R-GemOx, pour moi ce n'est pas du tout la même chose. Sous R-GemOx, les malades sont quand même réhospitalisés, ils ont des cures de chimiothérapie, ils ont des toxicités importantes, surtout chez cette population de sujets âgés au-delà de 70 ans, tandis que le protocole tafasitamab-lénalidomide, ils viennent en hôpital de jour simplement pour recevoir l'anticorps. Ils viennent trois fois, puis deux fois par semaine au début, le premier mois, et ensuite ils viennent deux fois par mois simplement en hôpital de jour, et ils prennent le lénalidomide à la maison, donc cela n'a rien à voir et puis il n'y a pas la toxicité hématologique aussi importante, plus les autres complications du platine.

Pour moi, c'est un protocole qui est quand même beaucoup plus adapté aux patients au-delà de 70 ans ou patients fragiles. C'est un peu pour cela que ce protocole paraît plus attractif. Par rapport à la mise en route de CAR-T, plus acrobatique dans ces conditions là, c'est un protocole que tu peux mettre en route très facilement. C'était les avantages. Le protocole paraissait à la fois séduisant sur le plan théorique, puisque comme je l'ai dit au début il y a la cible CD19 et l'association avec le REVLIMID, et puis il paraissait intéressant pour des sujets fragiles.

Bruno Quesnel.- Si je peux ajouter un petit mot, puisque tu as fait référence au POLIVY, et comme j'avais vu le dossier POLIVY aussi, justement, l'un des problèmes de leur évaluation lors du POLIVY est qu'ils avaient fait une étude randomisée de phase 2, mais avec 40 patients par bras simplement, avec une comparaison par rapport à BR.

On avait justement insisté sur le fait que le comparateur n'était pas bon, puisque c'était peu intensif, et sur un critère de jugement de taux de réponse globale. Là, ils font une comparaison non randomisée, mais avec le fatras habituel des traitements que l'on va utiliser dans cette population, dont des chimiothérapies relativement intensives de type DHAP, etc., qui vont forcément induire un taux de réponse globale plus élevé sans forcément augmenter la survie. La comparaison n'est donc pas randomisée, certes, mais quelque part elle me semble plus pertinente ici, en tout cas pour ce qui concerne le taux de réponse globale, que ce qui avait été fait pour le POLIVY, où justement cela avait été une faiblesse. On s'était dit qu'ils ont comparé par quelque chose que l'on n'utilise pas ou peu en France et qui allait maximiser leurs chances d'observer un résultat sur leur critère de réponse globale. P

Par ailleurs, je renouvelle l'idée que pour ces patients en rechute et réfractaires que l'on ne va pas guérir, la seule chose à regarder est la survie globale. Est-ce qu'on a quelque chose qui est actif ou pas, voire, est-ce qu'on a de longs survivants qui pourraient laisser penser que l'on a offert une deuxième chance à ces patients ? Cela me semble être un critère tout à fait essentiel. Qu'il y ait 30 %, 40 %, 50 % de réponse globale, si c'est pour ne pas se transformer en avantage de PFS et surtout de survie, peu importe.

Étienne Lengliné, Vice-Président.- Je suis totalement d'accord, mais le critère de jugement de l'étude est le taux de réponse globale. On est obligé de regarder ce qu'on a. Je suis complètement d'accord que la pertinence clinique des critères de réponse globale, surtout qui mélangent des réponses complètes et des réponses partielles, qui globalement n'ont pas la même évolution, ce sont des données de phase précoce, normalement.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Manifestement, le choix du taux de référence pose aussi question.

Étienne Lengliné, Vice-Président.- Oui, parce qu'en fait, le taux de référence sur lequel ils se basent est la réponse avec lénalidomide, alors que je crois quand même que personne ne fait, en première rechute d'un lymphome, lénalidomide seul. Cela me paraît être une hypothèse qui n'est pas totalement conforme à la pratique.

Pierre Cochat, Président.- Le Bureau avait discuté de ce que l'on pourrait conclure. Je sais bien que normalement c'est une discussion que nous avons après le départ de l'expert, mais j'aimerais quand même son avis sur le fait qu'on limite le périmètre aux patients de troisième ligne, Monsieur Quesnel.

Bruno Quesnel.- Par rapport à rien ce serait une situation où l'on ne dispose de rien, mais cela me semble plus risqué parce que quelque part on a un bénéfice qui est bien démontré sur une population. Cela pourrait se justifier si nous étions en attente de données nouvelles, je trouve, c'est-à-dire s'ils avaient une phase 3 en cours ou une analyse intermédiaire qui pourrait nous faire dire « temporairement, on considère vraiment en troisième ligne cette population de patients qui n'a aucun recours, et on va attendre des données supplémentaires », mais le problème, c'est que nous n'allons pas les avoir. On limite à la troisième ligne, et so what ? Que fait-on dans trois ou quatre ans ?

Cette population de 70 ans en première rechute, en mauvais état, de quelle option va-t-elle disposer ? Ce serait mieux que rien, mais ce n'est pas optimum. Ce sera toujours une population sans traitement. Encore une fois, je rejoins ce que disait Sylvie Castaigne tout à l'heure. L'élément essentiel est aussi la tolérance. C'est très, très important. Chez cette population des gens à qui on va mettre des sels de platine, qui vont se retrouver avec des polynévrites, des troubles auditifs, etc., la qualité de vie est quand même un élément très important. Là, vous avez juste une perfusion et l'imide est per os.

Sylvie Castaigne, membre de la CT.- En termes de santé publique, cela économise des besoins en lits. Souvent, dans les services d'hématologie, il est difficile de trouver des lits.

Pierre Cochat, Président.- Il est dommage que nous n'ayons pas de données de qualité de vie consistantes.

Bruno Quesnel.- Oui.

Sylvie Castaigne, membre de la CT.- Oui.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Je voulais juste faire un commentaire, parce qu'on parlait justement des études prévues. Dans le cadre de l'AMM conditionnelle, il a été demandé au laboratoire, au niveau du CHMP, une étude confirmative pour confirmer les résultats d'efficacité et de sécurité qui sont présentés, dans la même indication, avec un protocole qui cette fois est approuvé par le CHMP. Pour l'instant on ne sait pas si le protocole a été soumis et s'il a été validé par le CHMP, mais il y a une demande d'étude confirmative qui a été faite. Les autres données demandées dans l'AMM conditionnelle sont les données de sécurité des études prévues, que ce soit celle de phase 3 qui est prévue avec tafasitamab + lénalidomide avec l'ajout de R-CHOP, versus R-CHOP, ou l'autre étude de phase 3 de tafasitamab avec bendamustine. Ce sont des résultats qui seront apportés par le laboratoire en 2025-2026 pour confirmer l'AMM complète ou non de tafasitamab.

Bruno Quesnel.- Ce sont des schémas qui sont différents. Là, ce n'est plus un schéma « chemo-free ». C'est autre chose.

Pierre Cochat, Président.- Merci beaucoup, Monsieur Quesnel. Nous avons aussi l'accès précoce, mais vous n'avez pas de point particulier à ajouter sur le versant accès précoce ?

Bruno Quesnel.- Non.

Pierre Cochat, Président.- D'accord. Sur ce côté accès précoce, avez-vous des questions à Bruno Quesnel du côté de la CT ? Merci beaucoup pour votre expertise. Merci de vous déconnecter. Bonne fin de journée.

Bruno Quesnel.- Bonne journée, bon courage. Au revoir.

(Bruno Quesnel quitte la séance.)

Pierre Cochat, Président.- Étienne, sous couvert de ce que tu diras, la position du Bureau, qui consistait pour le droit commun à restreindre le périmètre aux patients de troisième ligne, est peut-être à rediscuter au vu de ce que nous venons de dire.

Sylvie Castaigne, membre de la CT.- Je ne suis pas pour.

Étienne Lengliné, Vice-Président.- Ma crainte est que là, nous prenons quand même en considération des données qui sont exploratoires et que d'habitude nous ne prenons pas en considération.

Pierre Cochat, Président.- Je suis d'accord.

Étienne Lengliné, Vice-Président.- Je trouve qu'il y a quand même une certaine forme d'iniquité vis-à-vis d'un laboratoire qui fait un développement clinique. Je partage l'enthousiasme de mes collègues, ce produit semble un bon produit. Néanmoins, d'habitude, nous prenons en considération des données qui sont des données confirmatoires. Nous ne prenons pas en compte ce genre de données.

Pierre Cochat, Président.- Albert ?

Albert Triff-Duc, membre de la CT.- Pour aller dans la continuité de ce que vient de dire Étienne, on a l'impression que le laboratoire nous tord un peu le bras, entre un besoin réel et une preuve qu'ils n'ont pas voulue, qu'ils n'ont pas voulu nous apporter, parce qu'Étienne nous dit bien que c'était possible. Cela nous met en situation très inconfortable, car on sait que les besoins sont là et la preuve est loin, loin, loin d'être certaine. Je ne sais vraiment pas quelle position nous devons adopter, si ce n'est qu'il semblerait que les effets indésirables ne soient pas très importants par rapport à la chimiothérapie, donc au moins on ne fait pas courir trop de risques au patient, mais pour quel intérêt ? Je n'en sais rien.

Pierre Cochat, Président.- Je me tourne vers Sophie et les adjointes. Pourrions-nous concevoir un vote sur une troisième ligne avec en miroir la deuxième ligne conditionnelle, pour le SMR ?

Étienne Lengliné, Vice-Président.- Il reste le problème de savoir à quoi on conditionne.

Pierre Cochat, Président.- Aux données que nous attendons. Lise, tu veux intervenir là-dessus ?

Lise Alter, pour la HAS.- Je vais laisser Sophie répondre. Elle va vous dire ce qu'elle en pense. Comme vous le soulignez, nous sommes typiquement dans des cas, et ce n'est certainement ni le premier ni le dernier, où nous sommes un peu dans l'entre-deux. Nous serions certainement plus à l'aise d'avoir une proposition qui permette à la fois aux patients d'y avoir accès, et en même temps qui acte le fait qu'il y a des limites méthodologiques que vous souhaitez souligner, et notamment comparativement à des plans de développement qui permettraient de conclure formellement sur la base de données comparatives.

Du côté du service, nous allons évidemment réfléchir à des solutions à vous proposer, et assez rapidement, pour pouvoir répondre à ce genre de situation et pouvoir éventuellement faire évoluer la doctrine. Dans l'attente, nous pouvons vous proposer une formulation qui puisse permettre un accès aux patients d'une part, puis on sait bien que contrairement à la ville il y a un sujet d'accès dès lors qu'une ASMR est donnée, c'est très clair, et d'autre part qui puisse en même temps bien acter noir sur blanc le fait qu'il y a des réserves sur le plan méthodologique et qu'il va falloir que le laboratoire apporte des éléments complémentaires dans un horizon temporel que vous pouvez définir, notamment sur la base de données comparatives.

Après c'est à vous de voir ce que vous souhaitez demander.

Pierre Cochat, Président.- Là, je parlais de la problématique du SMR, pour la deuxième ligne.

Lise Alter, pour la HAS.- Pardon, Pierre. Je pensais que tu parlais de l'ASMR.

Pierre Cochat, Président.- Non, je parlais du SMR. Je suggérais, et je demandais s'il était plausible, dans cette situation précise, d'envisager un SMR conditionnel dans ce qui n'est pas la troisième ligne, finalement.

Lise Alter, pour la HAS.- Je pense que tout est possible. Après, la question est de savoir comment cela va être traduit et quel impact cela va avoir. Je ne sais pas si tu veux intervenir par rapport à cela, Sophie.

Sophie Kelley, pour la HAS.- On s'éloigne peut-être un peu de la doctrine parce qu'à ce stade, la doctrine pour le SMR conditionnel est que le besoin n'est pas couvert, mais dans le cadre des réflexions qui vont être menées et qui sont en train d'être menées côté service, nous pourrions l'intégrer.

Pierre Cochat, Président.- Il n'est pas couvert.

Sophie Kelley, pour la HAS.- Il y a quand même des petites choses en deuxième ligne, mais nous pouvons aller vers un SMR conditionnel.

Claire Brotons, pour la HAS.- Si je peux intervenir, je ne comprends pas sur quels arguments on scinderait le conditionnel en deuxième ligne et le non-conditionnel en troisième ligne. On est presque dans la même situation.

Pierre Cochat, Président.- En termes de robustesse de données, oui.

Claire Brotons, pour la HAS.- Si c'est conditionnel, je pense que c'est toute l'indication, sinon c'est juste une restriction à la troisième ligne.

Sylvie Castaigne, membre de la CT.- Au contraire, en deuxième ligne il n'y a pas de traitement de référence. Personne ne le connaît, à part l'autogreffe chez les jeunes. Sinon, après cela, il n'y a pas de traitement de référence, même si comme le dit Étienne il y a des recommandations, mais parce qu'on met des recettes de cuisine dans les recommandations, si tu veux, avec R-GemOx ou R-DHAP. En troisième ligne, par contre, on peut dire qu'il y a un traitement « homologué », à savoir les CAR-T, bien qu'effectivement cela n'ait pas grand-chose à voir comme centre de traitement quand on compare les deux.

Je ne vois pas comment nous pourrions le mettre en troisième ligne et pas en deuxième ligne. Ce serait à l'envers et je pense qu'à ce moment-là, nous aurions aussi besoin du laboratoire qui reviendrait nous voir pour nous expliquer que nous n'avons pas compris que c'était qu'une deuxième ligne et une troisième ligne. Je ne le vois pas dans ce sens.

Par contre, effectivement, nous pouvons essayer de dire « il y a quelque chose qui ne nous va pas », et comment pouvons-nous le dire ? Finalement, nous sommes devant une espèce de pari, et c'est vrai que c'est désagréable. On peut avoir l'intuition que c'est peut-être un traitement innovant, que c'est un traitement qui est peu toxique et qui peut rendre service, mais c'est vrai que nous rentrons presque dans la croyance, compte tenu du peu de données que nous avons. C'est vrai que nous sommes gênés.

Que pourrions-nous demander au laboratoire pour le pénaliser, si l'on peut dire, sans trop pénaliser les patients ? C'est très compliqué. Je n'ai pas la solution non plus. Je m'étais dit, en regardant les données, que le SMR paraissait important parce qu'il y a des données. Après, c'est vrai qu'on ne pouvait pas aller au-delà de IV dans l'ASMR, c'est sûr, et l'ASMR IV était en deuxième ligne évidemment, avec une ASMR V en troisième ligne à cause des CAR-T cells. Maintenant, vous voudriez descendre à une ASMR V, mais alors autant dire que l'on ne donne pas l'accès au médicament.

Si nous faisons cela pour l'indication, comment considère-t-on l'accès précoce ? On ne peut pas donner un accès précoce à un médicament tout en disant qu'il a une ASMR V. Est-ce que c'est possible ?

Étienne Lengliné, Vice-Président.- Je crois que le rôle de la commission est quand même de faire l'évaluation scientifique sur la base de notre doctrine. Après, l'accès au médicament est un sujet qui normalement n'est pas tellement de notre ressort.

Jean-Pierre Thierry, membre de la CT.- Sauf si nous demandons une étude post-inscription, ce que l'association suggère dans sa contribution sur l'accès précoce. Elle suggère une réévaluation de la molécule à brève et moyenne échéance avec la mise en place d'un registre, et par ailleurs de privilégier dans le suivi du PUT-RD les données de qualité de vie.

Pierre Cochat, Président.- Actuellement, nous vous l'avons un peu dit, nous avons une réflexion qui ne peut pas encore être applicable pour ce produit, mais que nous pouvons

quand même discuter. C'est d'introduire la notion d'ASMR conditionnelle. C'est une réflexion qui est en cours, sur laquelle Lise et Sophie travaillent. Il y a des problèmes réglementaires, bien sûr, mais c'est vrai que cela pourrait nous sortir de certaines impasses. En tout cas ce n'est pas applicable, mais nous pouvons peut-être trouver des formulations, dans l'établissement de notre ASMR, qui permettent de dire que la porte reste ouverte, sans oublier non plus les retombées que cela peut avoir sur la liste en sus.

Michel Clanet, Vice-Président.- J'ai une petite question. Je suis d'accord avec les indications que propose Sylvie, parce que je ne vois pas vraiment, dans l'indication, comment l'on peut faire la différence entre la deuxième et la troisième ligne chez les malades dont le périmètre a été parfaitement défini et clairement identifié. Je voudrais savoir si nous sommes inéquitables par rapport à POLIVY, par exemple, pour lequel nous avons donné un SMR insuffisant sur des données qui finalement n'étaient pas plus pertinentes que celles-ci. Avons-nous une cohérence dans nos évaluations par rapport à cela ?

Étienne Lengliné, Vice-Président.- Je peux peut-être répondre, parce que pour l'évaluation de POLIVY nous avons plus de réserves. Ils avaient pour eux qu'ils avaient fait une comparaison. Après, le comparateur posait des problèmes. En fait, leur cohorte était un mélange de plusieurs cohortes assez hétérogènes, en tout cas qui étaient plus hétérogènes.

Le critère de jugement était la réponse complète, mais en tout cas ce n'était pas non plus très pertinent. Surtout, il y avait un certain nombre de patients dans l'étude qui avaient reçu comme formulation un lyophilisat alors que l'AMM a été obtenue pour une autre formulation, donc il y avait aussi une question de transposabilité entre le produit commercial et le produit qui avait été utilisé dans l'étude. En tout cas, il y avait un certain nombre d'autres limites.

Sylvie Castaigne, membre de la CT.- Et puis il y avait des neuropathies chez 46 % des patients traités. 46 % de fréquence de neuropathies, c'était quand même important.

Michel Clanet, Vice-Président.- Nous ne serions donc pas inéquitables. Merci.

Pierre Cochat, Président.- Quelqu'un peut-il me redire quelle évaluation nous avons donnée pour POLIVY ?

Michel Clanet, Vice-Président.- Un SMR insuffisant.

Pierre Cochat, Président.- Je suis un peu embêté pour conclure. Je vous redonne ce que le Bureau avait dit, mais je suis très sensible aux arguments de Sylvie, que je vous rappelle. Elle proposait un SMR important et une ASMR IV en deuxième ligne et un SMR important avec ASMR V en troisième ligne pour le droit commun. Le Bureau proposait de restreindre le périmètre aux troisièmes lignes — qui ne pourraient pas recevoir les CAR-T, parce que sinon ce n'est pas la peine -, avec une ASMR IV chez ceux qui ne sont pas éligibles aux CAR-T.

Michel Clanet, Vice-Président.- Pierre, chez les patients qui ont plus de 70 ans, je ne vois pas bien. Ils ne peuvent pas avoir d'autogreffe.

Pierre Cochat, Président.- Oui, et ils ne peuvent pas avoir de CAR-T.

Michel Clanet, Vice-Président.- Qu'est-ce qui les différencie ? C'est le problème de la ligne, le problème du périmètre de ces patients.

Pierre Cochat, Président.- Je suis entièrement d'accord avec toi. Je suis totalement de ton avis.

Étienne Lengliné, Vice-Président.- La justification de séparer les populations, c'est juste que ce ne sont pas les mêmes patients. C'est-à-dire qu'un patient jeune et en première rechute qui a une chimiothérapie de référence R-DHAX ou R-ICE et qui est en échec de cette ligne théoriquement, est dans l'indication de tafasitamab, et il est aussi dans l'indication des CAR-T cells. Ce n'est pas la même chose que le sujet âgé de 80 ans qui est en première rechute dont tu sais que tu ne pourras pas lui faire une autogreffe de toute façon. Dans ce cas, la question qui se pose est de savoir s'il y a une comparaison possible avec ce qui aurait été fait actuellement. Les patients de 70 ans, dans la plupart des services d'hématologie, ne reçoivent pas des soins palliatifs quand ils sont en première rechute de leur lymphome.

Michel Clanet, Vice-Président.- J'entends bien, mais si tu dis que l'on réserve cette indication pour les patients qui ne sont pas éligibles à l'autogreffe, ou qui ont eu une autogreffe et qui ne sont pas éligibles aux CAR-T cells, tu te retrouves quand même avec un groupe de patients chez lesquels il n'y a plus de ressources. C'est exactement ce que nous essayons d'identifier. Qu'ils soient jeunes ou vieux, ils ont eu plusieurs lignes quand ils étaient plus jeunes, ils en ont moins quand ils sont vieux, mais on se retrouve avec des patients chez lesquels d'après ce que vous dites, les ressources thérapeutiques sont devenues très limitées. Par conséquent, même s'ils ne sont pas homogènes sur le plan de la façon dont ils y arrivent, quand ils y sont, ils ne me paraissent pas complètement différents.

Pierre Cochat, Président.- Je marche sur des œufs, mais est-ce que le cadre ne pourrait pas être, quelle que soit la ligne, uniquement ceux qui ne sont pas éligibles aux CAR-T, et c'est tout ?

Sylvie Castaigne, membre de la CT.- Les CAR-T n'ont pas l'indication en deuxième ligne.

Pierre Cochat, Président.- Oui, ils n'ont pas l'indication en deuxième ligne, donc cela exclut la deuxième ligne.

Sylvie Castaigne, membre de la CT.- C'est à cause des CAR-T qu'il y a cette histoire de séparer les patients en deuxième ligne et les patients en troisième ligne. En deuxième ligne, il n'y a pas de traitement de référence. Par contre, en troisième ligne il y a un traitement qui est indiqué.

Pierre Cochat, Président.- Pas pour tout le monde. C'est cela, le problème.

Sylvie Castaigne, membre de la CT.- Non, mais il est indiqué sur le plan théorique. Il a reçu un assentiment de la CT. C'est pour cela qu'il est considéré comme indiqué, mais il n'est pas toujours réalisable.

Pierre Cochat, Président.- Il y a les deuxièmes lignes d'un côté, et d'un autre côté les troisièmes lignes non éligibles aux CAR-T.

Sylvie Castaigne, membre de la CT.- Exactement, et c'est d'ailleurs ainsi que le laboratoire a présenté son truc, avec une indication en deuxième ligne et une indication en troisième ligne, donc j'ai donné une ASMR différente, mais je vous comprends.

Par contre, je vais vous dire un truc. Cela ne se dit peut-être pas, mais si nous disons que c'est simplement en troisième ligne que l'on peut recevoir ce traitement, je connais les cliniciens, chez les sujets âgés ils vont dire « le patient est en rechute de son lymphome, alors on va lui donner un petit traitement de chimiothérapie, une petite ligne, PC-VP per os », on a des comprimés comme cela, et on va dire « il est résistant, il ne répond pas, ça y est, il est en troisième ligne ».

Simplement, le patient aura attendu deux ou trois mois avec des traitements dont on sait qu'ils ne vont pas donner grand-chose, pour pouvoir accéder au traitement nouveau. Je ne devrais peut-être pas dire des choses comme cela.

Pierre Cochat, Président.- Donc il faut l'évaluer en deuxième ligne.

Catherine Simonin, membre de la CT.- Si je peux me permettre, effectivement nous n'avons pas de données. Dans l'accès précoce, cela ne me dérange pas qu'avec une information complète du patient, on lui donne accès parce qu'on est en attente de données sur des données précoces, mais là il n'y a pas de données, donc comment va-t-on faire pour que l'oncologue explique au patient que l'on n'a pas de données, que c'est une croyance et que l'on n'a vraiment pas la certitude que cela va marcher ?

C'est quelque chose qui m'interroge aussi sur la sécurisation des parcours et l'information du patient. Après, j'estime que le patient est libre de choisir, s'il veut continuer à tenter quelque chose, s'il est accessible. En revanche, dès l'instant où la CT va donner l'autorisation, cela veut dire que l'on cautionne cette prescription sans avoir de données. Dans la sécurisation des patients, je rejoins Jean-Pierre et l'association, qui demandent qu'on donne peut-être quelque chose de conditionné à une étude post hoc qui soit menée par le laboratoire, et à ne pas donner une autorisation comme celle-là sans avoir la sécurisation des parcours, ceci devant entraîner que les oncologues puissent expliquer et donner toute l'information complète aux patients. Une fois que le patient est informé, il décide, en décision partagée avec son oncologue, s'il veut ou non continuer avec toutes les réserves liées à ce traitement.

Pierre Cochat, Président.- C'est pour cela que je proposais un SMR conditionnel, sauf pour les troisième lignes non éligibles aux CAR-T.

Catherine Simonin, membre de la CT.- Conditionné à avoir l'étude post hoc et à ce que le laboratoire nous la fournisse.

Pierre Cochat, Président.- Oui. Hugues ?

Hugues Blondon, membre de la CT.- J'ai une question plutôt pour Lise ou Sophie. Qu'est-ce qui est le plus sensible à la qualité de la démonstration, entre le SMR et l'ASMR, pour faire un choix ? Est-ce plutôt le SMR ou l'ASMR que l'on pondère en fonction de la qualité de la démonstration ?

Lise Alter, pour la HAS.- Tout dépend de ce que vous voulez « montrer ». Le SMR, c'est le niveau de prise en charge. Est-ce que vous considérez que ce traitement mérite d'être pris en charge par la solidarité nationale ou pas ? C'est la première question.

Le niveau d'ASMR, c'est à quel point la plus-value réelle ou présumée de ce traitement est montrée.

Hugues Blondon, membre de la CT.- J'entends bien, Lise. Ce n'est pas exactement ma question. Le SMR n'est pas monolithique entre insuffisant et suffisant. Il y a aussi une pondération du SMR. Si nous avons à pondérer sur le niveau de la démonstration, est-ce que cela consisterait plutôt à abaisser le SMR ou à abaisser l'ASMR ? C'est un peu cela ma question.

Pierre Cochat, Président.- Le niveau de démonstration d'efficience, c'est le SMR.

Claire Brotons, pour la HAS.- En fait, il intervient dans les deux.

Pierre Cochat, Président.- Oui, cela intervient dans les deux, mais fondamentalement c'est le SMR d'abord. Ensuite, c'est la démonstration de l'efficacité par comparaison aux autres thérapeutiques disponibles, qui correspond à l'ASMR.

Lise Alter, pour la HAS.- Le SMR, c'est quand même quelque chose d'absolu, si vous êtes convaincu que le traitement apporte quelque chose de façon absolue au regard de l'efficacité que vous êtes en mesure d'évaluer sur la base de ce qu'on vous a dit et de la tolérance. En l'occurrence, d'après ce que vous avez l'air de dire et d'après ce que je comprends depuis le début des discussions, vous n'avez pas tellement de doute par rapport au bénéfice absolu du traitement, au vu notamment de la tolérance. La question est plutôt celle de la place dans la stratégie et de la façon dont vous l'évaluez par rapport aux autres.

Michel Clanet, Vice-Président.- Le bénéfice absolu, ce n'est pas la tolérance, Lise.

Lise Alter, pour la HAS.- Non, ce n'est pas que la tolérance.

Michel Clanet, Vice-Président.- Pour le SMR, nous mettons quand même l'efficacité.

Lise Alter, pour la HAS.- Oui, c'est ce que je dis. C'est l'efficacité au regard de la tolérance. C'est les deux et la balance des deux.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Ce qu'a dit Étienne n'est pas très en faveur d'une démonstration claire d'une efficacité absolue, puisque c'est basé sur un critère de réponse par rapport à un pourcentage qu'il nous a dit être trop bas.

Pierre Cochat, Président.- Je suis d'accord, mais c'est pour cela que je reviens sur cette proposition de conditionnalité du SMR. Je ne sais pas ce que vous pensez, Étienne et Sylvie, d'un SMR conditionnel sauf pour les troisièmes lignes éligibles aux CAR-T.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Ce serait conditionné à quoi ? Ils vont encore faire une étude comparative indirecte de mauvaise qualité. Vous voyez ?

Pierre Cochat, Président.- Tout dépendra de cela et dans ce cas c'est vite vu, la conditionnalité se soldera par la perte du SMR.

Hugues Blondon, membre de la CT.- Cela n'arrivera pas, je pense.

Pierre Cochat, Président.- Je ne sais pas. Pourquoi ? Tu sais, en peu de temps, le milieu évolue vite. Non, je ne sais pas, je ne suis pas sûr. En tout cas, dans mon esprit, cela doit rester une éventualité possible.

Albert Trinh-Duc, membre de la CT.- La conditionnalité est-elle limitée dans le temps ?

Pierre Cochat, Président.- Tout à fait, nous pouvons très bien la limiter dans le temps. Nous en avons parlé aussi récemment avec Lise et Sophie, et l'idée était de limiter. C'est vrai qu'actuellement, dans la doctrine, ce n'est pas limité à trois ans. Il semble qu'il y ait malgré tout une temporalité, je ne sais plus dans quel texte, Lise. Nous en avons parlé hier. Je ne sais plus si c'est dans l'arrêté.

Lise Alter, pour la HAS.- Oui, c'est dans les décrets. Après, c'est quelque chose que nous allons peut-être préciser dans la doctrine pour que les choses soient bien claires et vous permettent d'avoir ce levier qui soit clair sur le plan de la temporalité. Ce n'était peut-être pas suffisamment le cas jusqu'à présent.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- J'insiste sur le fait que je n'ai pas tellement envie qu'on nous accuse d'être des Marseillais, si vous voyez ce que je veux dire. Parfois, j'ai un peu l'impression que notre enthousiasme par rapport à la croyance dans le produit dépasse les données objectives que nous avons de son efficacité. Je tenais juste à le rappeler. C'est tout.

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- Je suis assez d'accord.

Sylvie Castaigne, membre de la CT.- Tout à l'heure, j'ai dit « croyance ». Ma position est que quand tu lis les 80 patients qu'ils ont mis, je crois tout à fait au résultat. Je ne me dis pas « je ne crois pas au résultat ». Par contre, je le dis et je l'ai mis dans mon rapport, ces patients sont sélectionnés.

L'autre chose c'est qu'après 70 ans, en rechute ou réfractaires d'un lymphome B à grandes cellules, ceux qui vont recevoir le traitement sont sélectionnés, mais il ne faut pas croire, ils ont été sélectionnés de même pour l'autogreffe, ils ont été sélectionnés pareil pour les CAR-T. Les CAR-T, vous les avez octroyés et tout le monde a dit « c'est la révolution », mais c'est pareil, ce sont des patients sélectionnés. Ils sont sélectionnés ne serait-ce que parce qu'ils arrivent à attendre d'avoir les CAR-T.

On est toujours dans des populations sélectionnées, et plus on avance dans une maladie maligne, plus il est difficile de faire des groupes de patients homogènes. Au début du lymphome B à grandes cellules, tu mets R-CHOP à tout le monde et tu arrives à faire quelque chose. Après, si tu veux, je ne dirais pas que chaque malade est différent, mais presque.

C'est là que l'on arrive dans des choses qui deviennent très difficiles, et le seul moyen de s'en sortir serait d'avoir de très grandes cohortes, des randomisations avec un grand nombre de patients des deux côtés. C'est vrai qu'à ce moment-là on aurait quelque chose de

statistiquement significatif, et nous aurions travaillé théoriquement bien. Est-ce qu'on aurait travaillé bien, quand on propose de nouveau de randomiser de vieilles lignes de chimiothérapie ? Je sais que je suis une clinicienne enthousiaste, mais je pense aux patients. C'est-à-dire que les protocoles dans lesquels tu as un bras contrôle que tu fais depuis vingt ans et où tu sais que tu n'as pas énormément de résultat et beaucoup de toxicité, ce n'est pas fun. Tu vois ?

Là, je suis d'accord, ils brûlent des étapes. Je suis entièrement d'accord. C'est un développement différent, comme tu l'as dit tout à l'heure, c'est avoir des espoirs dans des médicaments nouveaux, tout cela, mais bon. Si je dis cela ce n'est pas pour vous convaincre, c'est pour dire que les situations sont difficiles, et elles sont même difficiles pour mener des études.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Oui, mais il me semblait que mon rôle ici était de vous rappeler qu'il y a la médecine basée sur les preuves. Je pensais que cette commission était censée utiliser un minimum de ces éléments. Maintenant, si vous n'êtes que des cliniciens face aux malades, je répète ce que j'ai dit, parce que j'ai été médecin aussi dans une première vie, je trouve que nous devenons des Marseillais.

Jean-Pierre Thierry, membre de la CT.- Je pense que la référence à Raoult n'a pas lieu d'être.

Lise Alter, pour la HAS.- Je pense que la commission a pour mission d'avoir une doctrine et une rigueur méthodologique qui nous est chère à tous, et je pense qu'il ne faut pas nous opposer, mais au contraire essayer de nous réunir par rapport à cela. On rencontre des difficultés, mais on ne peut pas oublier les patients derrière non plus et c'est tout l'enjeu. C'est pour cela que c'est compliqué. Il n'y a pas de bonne et de mauvaise réponse, mais effectivement il faut prendre position et les deux aspects sont extrêmement importants, les aspects de méthode et les aspects de perspective patient.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Oui, mais la perspective patient n'est pas de leur donner des médicaments dont on ne connaît pas l'efficacité. Je suis désolée, je pense aussi aux patients. Il y a quelques histoires dans le passé qui ont montré que se précipiter à donner des médicaments sans avoir la preuve de leur innocuité et de leur efficacité...

Lise Alter, pour la HAS.- Nous sommes d'accord, mais il ne faut pas non plus oublier que ce sont des traitements qui ont l'AMM.

Hugues Brondon, membre de la CT.- L'AMM conditionnelle.

Sophie Kelley, pour la HAS.- Du coup, est-ce qu'une possibilité, en prenant un peu tout cela, ne serait pas de rendre un avis conditionnel avec SMR important et ASMR IV ? Comme cela, nous faisons un peu aussi écho à l'AMM et à toutes les questions qui ont pu être soulevées.

Sylvie Castaigne, membre de la CT.- Si nous diminuons le SMR, que nous le passons à faible, que se passe-t-il ?

Pierre Cochat, Président.- Cela veut dire que l'on a considéré que l'évaluation était valable, mais qu'elle était faible, si tu veux, alors que là, les éléments qu'on nous fournit sont incomplets et nécessitent d'être précisés. Ce n'est pas la même démarche.

Michel Clanet, Vice-Président.- Avec un SMR faible, on n'est pas sur la liste en sus.

Pierre Cochat, Président.- On se met en difficulté, là.

Sylvie Castaigne, membre de la CT.- Il faut donc garder un SMR important, puis manifester notre mauvaise humeur au niveau de l'ASMR, mais une mauvaise humeur que je comprends, y compris de la part de Sylvie.

Hugues Blondon, membre de la CT.- Ce n'est pas de la mauvaise humeur. C'est de l'évaluation.

Sylvie Castaigne, membre de la CT.- C'est une manière de parler.

Pierre Cochat, Président.- Je veux quand même réagir à ce qu'a dit Sylvie Chevalier. Notre ADN, c'est l'evidence-based. Nous sommes tout à fait d'accord, sauf qu'il y a des situations qui ne rentrent pas totalement dans l'evidence-based. C'en est un exemple. J'en a eu ce matin aussi et il y en a eu d'autres par le passé. Je maintiens que la commission est hétérogène dans sa composition, et c'est bien comme cela. Je pense qu'il faut des Sylvie comme toi et des Sylvie comme l'autre Sylvie.

Michel Clanet, Vice-Président.- Conditionne-t-on le conditionnel aux données de l'AMM, et vont-elles répondre à nos questions ?

Pierre Cochat, Président.- Idéalement, ce serait le mieux, oui.

Sylvie Castaigne, membre de la CT.- Normalement, ils ont deux études de phase 3 en cours, bendamustine + rituximab contre tafasitamab-lénalidomide. Ils ont cette étude en cours dans les rechutes et réfractaires, et ils ont l'étude en première ligne. C'est vrai que la première ligne c'est autre chose. S'ils ont un effet en première ligne, tout le monde dira « c'est formidable », mais nous n'y sommes pas non plus.

Claire Brotons, pour la HAS.- Je rappelle qu'il y a une étude non comparative, avec le même schéma et la même indication, attendue pour 2026. Il y a une autre étude de phase 3 en cours, frontMIND, qui compare tafasitamab + lénalidomide associés au protocole R-CHOP par rapport à R-CHOP seul. Bruno Quesnel disait que c'était en association à la chimiothérapie. Il y a l'étude que vous avez citée, Sylvie, en association à la bendamustine, et effectivement, en décembre 2026 il y a une étude qui est prévue pour le placer en première ligne. C'est donc le même thing.

Albert Trinh-Duc, membre de la CT.- Est-ce que l'ANSM n'avait pas un rôle ? Finalement, c'est elle qui a accepté les études avec le protocole sur lequel nous nous cassons les dents aujourd'hui. En plus, la pathologie n'est pas franchement rare, donc il était tout à fait possible de faire une étude correctement. Quelle est notre place et quelle est la place de l'ANSM, justement pour éviter ce genre d'écueil à l'avenir, et pour globalement interdire ces essais, ou en tout cas dire « si vous faites ces essais-là, ne venez pas nous les présenter parce que la méthodologie ne sera pas acceptée » ?

Lise Alter, pour la HAS.- Là-dessus, l'ANSM se réfère à l'EMA, si vous voulez. C'est une procédure d'évaluation européenne, donc l'ANSM est rapporteur sur un certain nombre de dossiers, mais elle partage les postures de l'EMA. Elle n'a pas de posture spécifique.

Albert Trinh-Duc, membre de la CT.- Je suis d'accord, mais l'EMA, c'est un peu l'ANSM aussi, normalement.

Lise Alter, pour la HAS.- Oui, mais elle n'aura pas de posture différente par rapport à l'EMA. C'est très clair, nous l'avons d'ailleurs vu sur les vaccins.

Pierre Cochat, Président.- Rapidement, la parole est à François et Julien, et ensuite je pense qu'il faut que nous votions parce que nous avons de nouveau pris du retard.

François Lacoïn, membre de la CT.- Juste très vite, je veux dire d'une part que je suis complètement d'accord avec ce qu'a dit Catherine Simonin. D'autre part, par rapport à la proposition que fait Pierre sur l'ASMR conditionnelle, je suis d'accord, mais je n'ai pas compris si nous avons le droit ou non de mettre un délai à un SMR conditionnel et une durée. S'il n'y a pas de durée, cela n'a pas d'intérêt.

Lise Alter, pour la HAS.- Si, vous pouvez le faire, bien sûr, et c'est ce que nous allons proposer. Le service va mettre un délai, bien évidemment. Nous allons le préciser.

Pierre Cochat, Président.- Je suis d'accord avec toi pour considérer que toute conditionnalité doit aussi avoir une temporalité. Sinon, cela ne vaut pas la peine, en général.

Michel Clanet, Vice-Président.- Si nous le conditionnons avec les données de l'AMM, il est évident qu'il y a aussi un délai qui est celui du retour des deux études.

Pierre Cochat, Président.- Oui. Julien ?

Julien Péron, membre de la CT.- C'est une question de doctrine sur le SMR conditionnel, que nous ne manions pas tant que cela, donc j'ai tendance à oublier à chaque fois. Il me semblait que cela avait une implication sur l'ASMR. C'est-à-dire que quand on disait que le SMR est conditionnel, du coup on mettait forcément une ASMR V.

Pierre Cochat, Président.- Oui, j'ai un peu cette notion aussi.

Sophie Kelley, pour la HAS.- Ce n'est pas spécifiquement indiqué dans la doctrine, mais c'est vrai que la coutume est de mettre une ASMR V.

Lise Alter, pour la HAS.- Mais rien n'empêche dans la doctrine de ne pas le faire, du coup. Par ailleurs, comme le disait Pierre, nous allons effectivement vous proposer certainement des ajustements de la doctrine dans les semaines qui viennent pour ne pas nous retrouver boqués dans certaines situations. En l'occurrence, rien ne vous empêche de donner une ASMR autre que V, en tout cas.

Pierre Cochat, Président.- Nous allons les voter séparément, mais pour résumer, pour le droit commun, l'idée serait peut-être la proposition de Sophie, que je rejoins, d'un SMR

conditionnel avec une ASMR IV ou V selon la façon dont vous l'aurez estimé, mais finalement sans segmenter.

Sylvie Castaigne, membre de la CT.- Oui.

Claire Brotons, pour la HAS.- Incluez-vous les patients éligibles aux CAR-T de la troisième ligne, ou faisons-nous un vote miroir pour ces patients, puisque finalement le besoin est couvert, si on arrive à identifier ces patients ?

Pierre Cochat, Président.- Oui, nous pouvons mettre les troisièmes lignes éligibles aux CAR-T en miroir, tu as raison.

Sylvie Castaigne, membre de la CT.- Donc une ASMR V.

Pierre Cochat, Président.- Non, en miroir, ce serait un SMR insuffisant.

Michel Clanet, Vice-Président.- Ce serait insuffisant pour les patients éligibles aux CAR-T.

Jean-Pierre Thierry, membre de la CT.- Excusez-moi, mais cela est une préférence patient, et cela me gêne un peu.

Pierre Cochat, Président.- Pourquoi ? Je ne comprends pas.

Jean-Pierre Thierry, membre de la CT.- Parce qu'un patient peut se voir proposer les CAR-T et un traitement alternatif et choisir en toute connaissance de cause, en sachant l'efficacité limitée des CAR-T et les effets secondaires.

Catherine Simonin, membre de la CT.- Les CAR-T, ce n'est pas une mince affaire dans l'éloignement du patient du centre de soins, dans les effets indésirables et les relargages de cytokines possibles.

Michel Clanet, Vice-Président.- Attendez, les CAR-T sont acceptés en troisième ligne, quand même. C'est le médicament que l'on propose. Là, vous êtes en train de dire que le patient ne veut pas aller aux CAR-T parce qu'il ne veut pas aller aux CAR-T, finalement, alors qu'il y a probablement une perte de chance, si l'on considère que les CAR-T sont quand même mieux que cela, puisqu'il n'y a pas eu d'étude. Là, je suis un peu gêné aussi.

Jean-Pierre Thierry, membre de la CT.- C'est un peu le sens de la contribution de l'association d'avoir le choix, quand même.

Michel Clanet, Vice-Président.- Nous écoutons la contribution de l'association, mais nous avons quand même des données, nous avons tous accepté l'idée, et nous avons été ici pour le dire, nous avons donné aux CAR-T un SMR, une ASMR, etc. À mon sens, si on ne propose pas d'abord les CAR-T à ces patients, il peut y avoir une perte de chance tout au moins avec ce que nous avons aujourd'hui.

Jean-Pierre Thierry, membre de la CT.- Je suis d'accord, Michel, mais s'ils n'ont pas les CAR-T, ils ont accès à l'autre option. Si nous mettons un SMR insuffisant dans l'indication CAR-T, nous leur coupons cette possibilité, a priori. Il faut faire attention.

Michel Clanet, Vice-Président.- Non, attends. S'ils ne peuvent pas avoir les CAR-T, automatiquement ils ont cela, mais s'ils peuvent avoir les CAR-T, ils vont vers les CAR-T.

Pierre Cochat, Président.- Nous n'avons pas dit « contre-indiqué aux CAR-T », nous avons dit « non éligible ». Si le patient refuse les CAR-T, c'est une forme de non-éligibilité et cela ne me pose pas trop de problèmes. Il faut bien maintenir la terminologie « non éligible ». Je répète. Nous votons le droit commun sur cette proposition d'un SMR conditionnel dont nous verrons la durée de la conditionnalité, mais nous pouvons dire trois ans pour que cela colle avec l'AMM.

Claire Brotons, pour la HAS.- Il faudrait le conditionner aux données attendues dans le cadre de l'AMM, peut-être, plutôt que de mettre trois ans, sinon cela va nous bloquer.

Pierre Cochat, Président.- Tout à fait, et c'est assez logique de le présenter comme cela, avec une ASMR IV ou V, et chacun verra ce qu'il pense. Nous faisons en miroir de SMR insuffisant pour les troisièmes lignes éligibles aux CAR-T.

Nous voterons l'accès précoce après. Allons-y, Elisabeth.

Élisabeth Gattulli, pour la HAS.- Apparemment, ils demandent un ISP aussi.

Sylvie Castaigne, membre de la CT.- Cela concernait à peu près 1 700 patients par an.

Michel Clanet, Vice-Président.- Est-ce qu'un SMR conditionnel justifie l'ISP ? Je ne suis pas d'accord.

Claire Brotons, pour la HAS.- C'est quand même une situation d'incertitude.

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- Absolument.

Pierre Cochat, Président.- C'est vrai.

Élisabeth Gattulli, pour la HAS.- Nous votons l'ISP, le SMR et l'ASMR dans le premier périmètre, puis le miroir. Nous rappelons peut-être le périmètre du vote, du SMR et de l'ASMR que nous votons.

Pierre Cochat, Président.- C'est tous les patients sauf ceux éligibles aux CAR-T. Ce sont les deuxièmes lignes et troisièmes lignes, sauf les troisièmes lignes éligibles aux CAR-T cells.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Élisabeth Gattulli, pour la HAS.- Compte tenu de son statut, Madame Fatiha Barka ne prend pas part au vote. Dans le périmètre défini, nous avons 22 voix pour une absence d'ISP, 18 voix pour un SMR important, 3 voix pour un SMR modéré et 1 voix pour un SMR insuffisant. Concernant l'ASMR, nous avons 11 voix pour une ASMR V et 11 voix pour une ASMR IV. Monsieur Cochat ?

Pierre Cochat, Président.- J'avais voté pour une ASMR IV. Deux fois dans une même CT, cela fait beaucoup.

Clémence Basse, membre de la CT.- C'est rare. C'est exceptionnel.

Pierre Cochat, Président.- Oui.

Élisabeth Gattulli, pour la HAS.- Nous avons 22 voix pour un SMR insuffisant en miroir. Dans le périmètre, c'est donc une absence d'ISP, un SMR important et une ASMR IV.

Clémence Basse, membre de la CT.- Le SMR est-il conditionnel du coup ?

Élisabeth Gattulli, pour la HAS.- Oui, c'est conditionnel.

Claire Brotons, pour la HAS.- Et c'est un SMR insuffisant en miroir.

Pierre Cochat, Président.- Nous passons à l'accès précoce. Peut-être que le chef de projet peut nous remettre une diapositive pour le vote.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Oui, je vais diffuser un diaporama pour l'accès précoce. Voulez-vous revenir sur tous les critères, ou est-ce que je projette la dernière diapositive de vote au vu de l'heure ? Voulez-vous revenir sur chaque critère individuellement ?

Pierre Cochat, Président.- Non, nous allons faire tous les critères en même temps. Tu mets juste la diapositive finale de vote. Nous avons quand même abordé tous les points avec les experts.

Élisabeth Gattulli, pour la HAS.- Nous y allons.

Pierre Cochat, Président.- Oui.

Claire Brotons, pour la HAS.- Pardon, je me permets d'intervenir. Est-ce que les CAR-T sont considérés comme des traitements appropriés ?

Jean-Claude Daubert, membre de la CT.- Chez certains patients.

Sylvie Castaigne, membre de la CT.- Les CAR-T ne sont qu'en troisième ligne, donc en deuxième ligne il n'y a pas de traitement de référence.

Claire Brotons, pour la HAS.- Là, nous sommes sur la deuxième et la troisième ligne.

Pierre Cochat, Président.- Cela correspond à la même segmentation.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Nous ne pouvons pas découper ?

Albert Trinh-Duc, membre de la CT.- Étienne nous a bien dit qu'il y avait des recommandations pour la deuxième ligne, qui ne sont certes pas homogènes, mais qui existent quand même.

Sylvie Castaigne, membre de la CT.- Oui, mais il n'y a pas de traitement de référence au sens où vous l'entendez habituellement, d'après ce que j'ai compris dans les dossiers de la commission de transparence. Il n'y a pas de comparateur pertinent.

Albert Trinh-Duc, membre de la CT.- Je ne sais pas s'il y a un traitement de référence, mais en tout cas, dans les recommandations, il y a bien des protocoles qui sont proposés.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Et dans le dossier, il y a des comparaisons à d'autres alternatives thérapeutiques, Sylvie. Non ?

Sylvie Castaigne, membre de la CT.- Oui, bien sûr. Dans les dossiers qu'ils ont revus, ils ont trouvé une vingtaine de protocoles différents, ce qui veut bien dire qu'il y a évidemment toujours des possibilités de donner des protocoles de chimiothérapie plus ou moins atténués, mais il n'y a pas de protocole dit de référence au sens où tout le monde dit « c'est ce protocole qu'il faut faire ». Tu vois ?

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Je peux diffuser une slide avec ce qui peut être proposé en deuxième et en troisième ligne, que nous avons repris dans les rapports d'experts et dans les recommandations.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Tout dépend ce que l'on appelle « approprié ».

Sylvie Castaigne, membre de la CT.- Oui.

Claire Brotons, pour la HAS.- Si l'on fait le parallèle avec ce que vous avez voté pour le droit commun, vous avez considéré que le besoin n'était pas couvert en deuxième ligne et en troisième ligne chez les patients qui ne sont pas éligibles aux CAR-T, donc cela voudrait dire que les chimiothérapies n'étaient pas considérées comme des comparateurs ou comme des traitements appropriés. Par contre, ils seraient considérés un traitement approprié en troisième ligne pour les patients éligibles. Du coup, cela implique pour le vote, si vous êtes d'accord avec cette réflexion, que vous scindiez le vote en deux parties.

Pierre Cochat, Président.- Nous faisons la même segmentation que pour le droit commun, tout à fait.

Claire Brotons, pour la HAS.- C'est cela.

Albert Trinh-Duc, membre de la CT.- Le laboratoire a quand même bien utilisé ces protocoles au sein de la cohorte pour établir une comparaison, donc personnellement je ne comprends pas.

Pierre Cochat, Président.- Je ne comprends pas ce que tu ne comprends pas.

Albert Trinh-Duc, membre de la CT.- Sylvie dit « il n'y a pas de traitement de référence ». Le laboratoire n'a pas fait d'étude comparative. Ils ont fait une étude par appariement avec un score de propension avec une cohorte de 3 900 patients qui avaient les protocoles qui nous ont été présentés, qui sont les protocoles des Américains multiples et variés, donc de là à dire que rien n'est possible pour ces patients-là, personnellement, je ne comprends pas que vous puissiez dire le contraire.

Sylvie Castaigne, membre de la CT.- En fait, c'est sur ce que veut dire « un traitement de référence » ou un « traitement possible » ou un « traitement approprié ». Tu vois ? C'est simplement des nuances.

Albert Trinh-Duc, membre de la CT.- À partir du moment où il est dans les recommandations, pourquoi devrait-on supprimer le terme « approprié » ? S'il est dans les recommandations, c'est qu'il a un petit bout de preuve et qu'en deuxième ligne ces protocoles-là ont leur place. Ils n'ont peut-être pas la référence en termes de niveau de preuve, mais ils existent, ils sont utilisés et le laboratoire les a utilisés pour pouvoir faire sa comparaison et pour essayer de montrer que leur protocole était meilleur que les chimiothérapies, donc on ne peut pas dire après que cela n'existait pas.

Catherine Simonin, membre de la CT.- Oui, mais le traitement approprié n'est pas un comparateur cliniquement pertinent. Le but de l'essai clinique est de prouver qu'il y a un effet supérieur, une meilleure réponse et une meilleure tolérance. Les sels de platine, cela peut être un traitement approprié en oncologie sur beaucoup de cancers, mais si l'on a un traitement qui est mieux toléré, avec moins d'effets indésirables et qui est plus efficace, je ne vois pas pourquoi on se réfère à une guideline qui n'est pas appropriée pour certaines personnes qui ont plus de 70 ans et qui ne peuvent pas être éligibles à ces chimiothérapies.

Albert Trinh-Duc, membre de la CT.- Nous sommes donc bien d'accord que rien ne les empêchait de le faire comme cela, et comme cela ils auraient certainement montré qu'en termes de bénéfice/risque, ils étaient supérieurs aux fameuses chimiothérapies standards.

Pierre Cochat, Président.- Oui, c'est vrai.

Jean-Pierre Thierry, membre de la CT.- Oui, mais ce n'est plus du tout demandé par la FDA et l'EMA, et les phases 3 ne sont plus demandées pour avoir des autorisations de mise sur le marché, donc nous sommes en situation d'incertitude et nous ne changerons pas grand-chose. Nous ne reviendrons pas en arrière.

Albert Trinh-Duc, membre de la CT.- C'est pour cela que j'ai voté insuffisant, parce que les études qui sont demandées dans le cadre de l'AMM conditionnelle, d'après ce que j'ai compris, probablement n'apporteront pas le niveau de preuve que l'on attendrait pour pouvoir avoir un peu plus de certitudes.

Jean-Pierre Thierry, membre de la CT.- Nous n'en sommes pas sûrs, et c'est pour cela que l'on invente maintenant des données en vie réelle de confirmation.

Albert Trinh-Duc, membre de la CT.- On dégringole, en termes de niveau de preuve.

Jean-Pierre Thierry, membre de la CT.- Oui, mais c'est une évolution des dix dernières années, et nous sommes obligés de faire avec.

Pierre Cochat, Président.- Oui, et le niveau de preuve de l'accès précoce n'est pas le même que celui du droit commun. Je le dis souvent. Évidemment, tu as tout à fait raison, Albert, mais dans l'évaluation du rapport bénéfice/risque, qui n'est pas notre job, mais auquel tu fais quand même allusion ici, il y a une part de subjectivité, c'est évident.

Albert Trinh-Duc, membre de la CT.- Ce que je reproche au laboratoire, c'est qu'ils avaient les moyens, en termes de prévalence de la maladie, de faire une vraie étude. Ils ne l'ont pas faite parce qu'ils ont utilisé les techniques qui les autorisent à faire des essais qui n'en sont pas,

pour après nous tordre le bras pour nous forcer à mettre quelque chose qui serait présumé être efficace. C'est cela qui me gêne et qui, quelque part, justifie mon vote.

Pierre Cochat, Président.- Oui, mais tu vois, Sophie nous a rappelé dans le tchat la définition du traitement approprié. On peut dire que tous les critères sont à peu près remplis sauf le dernier, pour lequel il y a une part de subjectivité, et pour lequel on peut avoir une perception différente des alternatives proposées. Moi, je le comprends comme cela.

Michel Clanet, Vice-Président.- C'est ainsi que nous avons essayé justement de pondérer ce critère quand nous avons construit les critères.

Pierre Cochat, Président.- Oui, tout à fait. Par contre, je pense qu'il faut quand même segmenter comme nous l'avons fait pour le droit commun.

Michel Clanet, Vice-Président.- Nous n'avons pas segmenté pour le droit commun, ou alors je n'ai rien compris.

Pierre Cochat, Président.- Si, avec le SMR insuffisant en miroir.

Michel Clanet, Vice-Président.- Oui.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- J'ai un dernier commentaire, puisque vous révoquez le plan de développement. Le laboratoire prévoit aussi de se positionner en première ligne avec son étude de phase 3, toujours dans la même population, avec tafasitamab-lénalidomide + R-CHOP versus R-CHOP. C'est une étude de phase 3 qui a déjà débuté, et dont les données sont prévues en 2025. C'est un petit complément sur le plan de développement prévu par le laboratoire dans cette indication.

Sylvie Castaigne, membre de la CT.- C'est en première ligne.

Albert Trinh-Duc, membre de la CT.- Cela prouve bien que quand ils le veulent, ils peuvent le faire. Là, oui, il y a un vrai essai, c'est du randomisé en add-on avec le R-CHOP. Je suis d'accord, mais pourquoi le font-ils là et pourquoi ne l'ont-ils pas fait en deuxième et troisième lignes ?

Pierre Cochat, Président.- Je suis d'accord, Albert, mais je pense que nous ne pouvons pas reprendre la discussion maintenant, honnêtement.

Albert Trinh-Duc, membre de la CT.- Je ne veux pas la reprendre. C'est simplement pour justifier.

Pierre Cochat, Président.- Tu as raison, je suis d'accord. Patrick a une dernière question.

Patrick Niaudet, membre de la CT.- Je ne comprends plus grand-chose. Ce que nous avons voté pour le droit commun, est-ce en deuxième ligne et troisième ligne ou uniquement en deuxième ligne ?

Pierre Cochat, Président.- C'est en deuxième et troisième lignes.

Patrick Niaudet, membre de la CT.- Pourquoi est-ce qu'en troisième ligne on le met en conditionnel ?

Pierre Cochat, Président.- C'est pour ceux qui sont non éligibles aux CAR-T, puisque pour ceux qui sont éligibles aux CAR-T nous avons fait le miroir et nous avons voté un SMR insuffisant.

Patrick Niaudet, membre de la CT.- Bon, ok.

Pierre Cochat, Président.- Je propose donc la même segmentation, à savoir les deuxièmes lignes plus troisièmes lignes non éligibles aux CAR-T d'un côté, et les éligibles aux CAR-T d'un autre côté en troisième ligne. Par contre, dans la formulation, je me tourne vers Sophie et Claire, pouvons-nous découper l'accès précoce ?

Sophie Kelley, pour la HAS.- Oui, complètement.

Élisabeth Gattulli, pour la HAS.- Nous allons faire huit votes. Nous allons d'abord faire les quatre critères chez les deuxièmes et troisièmes lignes non éligibles.

Pierre Cochat, Président.- Je te suggère que chaque votant vote les deux en même temps, les deuxièmes lignes et troisièmes lignes non éligibles, puis les troisièmes lignes éligibles dans un même tour, pour ne pas faire deux tours.

Élisabeth Gattulli, pour la HAS.- Ok.

Pierre Cochat, Président.- Pour ne pas perdre de temps, je vous propose que l'on appelle « vote A » ce qui est la première partie, à savoir les deuxièmes lignes et troisièmes lignes chez les non éligibles, et « vote B » les troisièmes lignes éligibles aux CAR-T.

Élisabeth Gattulli, pour la HAS.- J'ai un tableau énorme. Pour moi, il aurait été plus simple de les séparer. Cela va mettre plus de temps, le temps que j'aie au bout de mes colonnes, si cela ne vous ennuie pas.

Pierre Cochat, Président.- Alors séparons-les. Allons-y.

Élisabeth Gattulli, pour la HAS.- Nous votons d'abord chez les deuxièmes et troisièmes lignes non éligibles s'il vous plaît.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Élisabeth Gattulli, pour la HAS.- Madame Barka ne peut pas prendre part au vote compte tenu de son statut. Chez les deuxièmes et troisièmes lignes non éligibles, nous avons 20 voix pour les quatre critères et 2 abstentions pour les quatre critères.

Nous continuons le vote des quatre critères avec les troisièmes lignes éligibles.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Élisabeth Gattulli, pour la HAS.- Compte tenu de son statut, Madame Barka ne prend pas part au vote. Chez les troisièmes lignes éligibles, nous avons :

- 21 voix pour et 1 abstention concernant le premier critère ;
- 21 voix contre et 1 abstention concernant le deuxième critère ;
- 9 voix pour, 12 voix contre, 1 abstention concernant le troisième critère ;
- 1 voix pour, 20 voix contre et 1 abstention concernant le quatrième critère.

C'est donc un avis défavorable dans ce périmètre.

Seul l'avis de la CT fait foi - Occultations sous la responsabilité du laboratoire