



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 30 mars 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. Audition d'inscription : MINJUVI 200 mg (LDGCB) (ATUp) (tafasitamab (CT-19553) INCYTE BIOSCIENCES FRANCE

M. le P^r COCHAT, Président.- On passe à MINJUVI.

M^{me} GATTULLI, pour la HAS.- Il n'y a pas de déport et je vais faire rentrer le laboratoire.

M. le P^r COCHAT, Président.- Bonjour Messieurs, Mesdames de INCYTE BIOSCIENCES. Merci de votre patience. On commence par la présentation par notre chef de projet. Ensuite, vous aurez quinze minutes de présentation, puis dix minutes de discussion.

Un chef de projet, pour la HAS.- Bonjour à toutes et à tous. Vous recevez aujourd'hui le laboratoire INCYTE BIOSCIENCES qui sollicite une audition suite à l'avis de la HAS du 16 février concernant la demande d'inscription en collectivité de la spécialité MINJUVI, tafasitamab, dans l'indication suivante : Le MINJUVI est indiqué en association avec le lénalidomide suivi par MINJUVI en monothérapie pour le traitement des patients adultes atteints d'un lymphome diffus à grandes cellules b, en rechute ou réfractaire, qui ne sont pas éligibles à une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques.

Pour rappel, les conclusions de la CT étaient un avis favorable au remboursement conditionné à la réévaluation de MINJUVI, notamment sur la base des données qui seront soumises à l'EMA dans le cadre de l'AMM conditionnel, un SMR important uniquement en deuxième ligne de traitement chez les patients non éligibles à une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques et en troisième ligne et plus seulement chez les patients non éligibles à KYMRIA et YESCARTA. Le SMR était insignifiant en troisième ligne et plus chez les patients éligibles à KYMRIA et KYMRIA. L'ASMR était de niveau V par rapport à la prise en charge actuelle dans l'attente des données finales qui seront soumises à l'EMA. À noter qu'une autorisation d'accès précoce post-AMM a été octroyée en date du 27 janvier dans l'indication en association avec le lénalidomide suivi par MINJUVI en monothérapie pour le traitement des patients adultes atteints d'un lymphome diffus à grandes cellules b, en deuxième ligne de traitement non éligible à une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques, en troisième ligne et plus seulement chez les patients inéligibles aux médicaments à base de CAR-T.

Je vous remercie et je laisse la parole au laboratoire pour la présentation.

M. FINZI.- Bonjour à tous. Je suis Jonathan Finzi, responsable du Market Access pour le laboratoire INCYTE. Avec moi, Madame Lucila Sackmann, responsable des affaires médicales dans notre laboratoire. Nous sommes venus accompagner de deux experts externes : le Professeure Catherine Thieblemont de l'hôpital Saint-Louis, et le Docteur Clémentine Sarkozy de l'Institut Gustave Roussy, que nous remercions d'être présentes.

Merci à vous d'avoir accepté l'audition. On l'a demandé pour réviser le SMR et l'ASMR, SMR important dans une sous-partie de l'indication de l'AMM. L'ASMR est de niveau V, pas d'amélioration. Pas d'amélioration pour l'association MINJUVI avec le lénalidomide, notamment au regard des traitements d'immunochimiothérapie tout en ayant un périmètre de remboursement restreint justement chez les patients les plus susceptibles de recevoir ces traitements. Cela ne reflète pas, selon nous, les données dont nous disposons et fait obstacle

à la mise sur le marché dans ses prochaines étapes puisqu'il est entendu, avec ce SMR et cette ASMR, que l'association n'apporte pas d'amélioration par rapport à ces traitements historiques.

Nous voulons revenir sur ces points. Je laisse la parole au Docteur Clémentine Sarkozy.

M^{me} le D^r SARKOZY. - Bonjour à tous. Tout d'abord, nous voulions resituer le besoin médical qui est insuffisamment couvert dans le lymphome B diffus à grandes cellules :

- Principalement en deuxième ligne pour les patients qui ne sont pas éligibles à l'autogreffe – toujours considéré comme étant le traitement de rattrapage idéal pour les patients et le traitement qui permettra d'obtenir la curabilité avec un traitement intensif – inéligibles à l'autogreffe du fait de l'âge ou des comorbidités.
- Chez les patients en troisième ligne qui ne seraient pas éligibles aux CAR-T, ceux présentent également un besoin médical non rempli, ainsi que ceux qui sont éligibles, mais qui ne pourraient pas les recevoir pour un contexte, qu'il soit socio-économique ou géographique, parce que les CAR-T ne sont actuellement disponibles que dans 20 centres en France.
- Chez les patients en échec de CAR-T cells.

Les données qui vous ont déjà été présentées, L-MIND et RE-MIND2, un petit rappel bref.

L-MIND est une étude qui inclut des lymphomes b diffus à grandes cellules en rechute ou réfractaire, en deuxième ligne et en troisième ligne chez les patients qui n'étaient pas éligibles à l'autogreffe. Principalement, la raison de non-éligibilité à l'autogreffe, c'étaient l'âge et les comorbidités avec des patients qui étaient en deuxième ligne dans 49 % des cas. Les patients (inaudible son 1 – 03'51'41) de 0 à 2, recevaient du tafasitamab en association avec le lénalidomide des cycles 1 à 12, puis du tafasitamab jusqu'à progression. L'objectif principal était le taux de réponse globale, 57 % avec une durée de réponse de 43,9 mois pour un suivi de 42 mois et une survie globale de 33,5 mois.

Les points que l'on peut resouligner ici, c'est que cette étude incluait des patients correspondant aux patients pour lesquels on a un besoin thérapeutique, à savoir des patients qui ne sont pas éligibles pour l'autogreffe du fait de leur âge ou de leurs comorbidités et qui sont en deuxième ligne de traitement, soit 49 % d'entre eux. Ces patients-là étaient moins couverts dans les études faites de manière concomitante, POLAR-M ou CAR-T.

L'étude RE-MIND2 était une comparaison indirecte sur des données individuelles. Il s'agit de larges cohortes observationnelles multicentriques et internationales, conçue spécifiquement pour servir de contrôle externe. Il s'agit bien de données rétrospectives, mais analysées avec un protocole conçu de manière prospective avant la collecte des données. On peut souligner, comme l'a fait le laboratoire, un effort de recherche conséquent : 3 454 dossiers revus initialement, puis 961 patients qui avaient les critères d'éligibilité à L-MIND ont pu rentrer dans l'analyse pour être appareillés sur un score de propension 1/1 avec les patients de l'étude L-MIND. Les variables rentraient dans le score de propension étaient au nombre de 9, sachant qu'initialement, le *performance status*, c'est important de le souligner, ne faisait pas partie de ces variables, mais une analyse de sensibilité a permis de l'inclure avec un nouveau matching qui a également pu matcher plus de 70 patients.

L'objectif principal est la survie globale par rapport au traitement dit systémique poolé, c'est-

à-dire tous les traitements qu'ont pu recevoir les patients du groupe comparateur, qui correspondait au traitement issu des (inaudible son 1 – 03'53'55). Il y a également des comparaisons qui ont été faites avec des traitements plus spécifiques pour lesquels le nombre de patients était suffisant, à savoir (inaudible son 1 – 03'54'07).

Ce sont les résultats de la survie globale par rapport au traitement systémique poolé, appariement sur neuf co-variables initialement, qui comportent entre autres l'âge, le score EPI, l'ICOG, les antécédents d'autogreffe, le nombre de lignes antérieures. On voit un bénéfice en survie globale avec un p très largement significatif, 34 mois pour le tafasitamab/lénalidomide versus 11 mois pour les traitements systémiques poolés.

Également concerné lorsque l'on a mis 11 co-variables, notamment lorsqu'on inclut l'ICOG dans l'appariement, avec une survie globale de 34 mois versus 15 mois.

Enfin, les bénéfices étaient également retrouvés sur les critères secondaires, taux de réponse, survie sans progression, durée de réponse. Lorsqu'on regarde les spécimens R-GemOx, celui qu'on va préférentiellement utiliser en France, et (inaudible son 1 – 03'54'55) même si on l'utilise moins France.

RE-MIND2 a été un petit peu « validé » avec une MAIC dont l'objectif était de s'assurer, à travers un contrôle externe, des effets prospectifs qui n'avaient pas trop de biais. Les données de RE-MIND2 n'étaient pas complètement incohérentes avec les données de la littérature et essais prospectifs, ce qui n'était pas le cas puisque la survie dans RE-MIND2 pour R-GemOx est comparable avec celle d'un essai prospectif de Mounier en 2013.

Je laisse la parole à Catherine.

M^{me} le P^r THIEBLEMONT. - Bonjour à tous. Je travaille à l'hôpital Saint-Louis. C'est vrai que ces données ont été (coupure son 1 – 03'55'43) des données d'efficacité et de comparaison par rapport à des données historiques ont été présentées à de multiples reprises, notamment en 2021 à différents congrès. L'impact nous semble si important que depuis que nous avons accès, en tant que cliniciens, à cette association tafasitamab/lénalidomide, vous voyez ici les demandes pour traiter ces patients. 205 demandes ont été reçues depuis décembre 2020 jusqu'en janvier 2022 sur l'ATU et en accès précoce à partir de septembre.

L'impact par rapport à cet accès précoce pour notre pratique clinique a vraiment été très important. 113 patients au total ont été traités dans différents centres. On voit ici que la répartition en France est au-delà des centres CAR-T cell avec des centres généraux qui ont accès à ce médicament qui donne une efficacité, comme vous l'a présenté le Docteur Markozy, extrêmement intéressante chez des patients réfractaires à la chimiothérapie.

Quelle place pour nous, en tant que clinicien, pour MINJUVI dans la stratégie thérapeutique des patients présentant un lymphome de grandes cellules b réfractaires à la chimiothérapie ? L'efficacité est importante. La tolérance est bonne, même chez les patients âgés et/ou comorbides, avec un traitement qui se fait en ambulatoire, en hôpital de jour et disponible sans délai, si l'on compare par rapport au CAR-T cell.

Pour les patients inéligibles d'emblée à l'autogreffe parce qu'ils sont âgés, parce qu'ils ont des

comorbidités, ce sera un traitement proposé potentiellement en deuxième ligne, alors que le traitement par R-GemOx donne des résultats pauvres. Le traitement de référence en France est plutôt le R-GemOx par rapport à (inaudible son 1 – 03'58'23). Ce traitement par tafasitamab/lénalidomide pourra vraiment apporter un bénéfice aux patients.

Pour les patients éligibles à l'autogreffe en échec et le traitement de référence en troisième ligne pourra être un traitement par CAR-T cell. Néanmoins, il y a des patients inéligibles au CAR-T cell parce qu'ils ont un *performance status* trop altéré. L'association tafasitamab/lénalidomide pourra être proposée pour ces patients-là.

Je passe la parole au Docteur Finzi.

M. FINZI. - Je vais conclure en reprenant les revendications du laboratoire et en considérant ce qui vient d'être dit. Le profil des patients de l'étude L-MIND est une majorité de patients en deuxième ligne et âgés, des patients qui reçoivent un traitement d'immunochimiothérapie classiquement. La qualité de la comparaison indirecte, je parle de RE-MIND2, est une cohorte conçue spécifiquement pour servir de contrôle externe à l'étude L-MIND, avec un protocole (inaudible son 1 – 03'59'28), des analyses qui suivent un protocole d'analyse statistique très spécifié. La quantité d'effets et la tolérance, notamment au regard des traitements d'immunochimiothérapie, sont re-mesurées dans sur un critère de jugement pertinent, celui de la survie globale, qui se retrouve sur l'ensemble des critères de jugement secondaire confirmés par des analyses de sensibilité que l'on retrouve quand on regarde un traitement, notamment le R-GemOx qui est le plus important en France, on retrouve le même effet. La durée de suivi est de 42,7 mois. C'est important dans ce type de pathologie. C'est une durée de suivi plus longue que les données qui ont servi à l'évaluation d'autres médicaments dans cette indication. Le développement concomitant avec le CAR-T fait que nous n'avons pas de données comparatives directes et ce fait surtout que l'étude L-MIND n'a pas été désignée pour prendre en compte la stratégie incluant le CAR-T.

Sur la base de ces points, nous revenons un SMR important dans l'indication de l'AMM, puisqu'il n'y a pas de données pour restreindre. Il n'y a pas non plus de recommandation. L'éligibilité évolue dans le temps. Elle évolue aussi selon une situation particulière. On a vu que parfois, des patients éligibles ne recevaient pas de CAR-T. Je précise que nous revendiquons un SMR non conditionnel du fait de la robustesse de la démonstration, qui est au moins, voire supérieure à la robustesse de la démonstration d'alternative dans le champ, qui n'est pas la conditionnalité. Pour cette raison, une reconnaissance de l'amélioration au niveau mineur, une ASMR IV dans la stratégie thérapeutique des patients non éligibles au CAR-T ou éligibles mais qui ne peuvent pas les recevoir.

En plus de cela, parce que nous avons aussi pris connaissance de la première évaluation, nous nous engageons à déposer des données de vraie vie à court terme, notamment une cohorte en France pourrait le faire, la cohorte REALYSA, cohorte sponsorisée par le groupe LYSA, qui est déjà en place et qui permettrait d'avoir ces données rapidement et une réévaluation à cinq ans sur la base des données demandées dans l'AMM. C'était déjà précisé par la commission. Seulement, seule l'étude L-MIND2 le permettrait, puisque c'est la seule avec la même association et dans la même indication.

Je vous remercie de votre attention. Avez-vous des questions ?

M. le P^r COCHAT, Président.- On a une question d'Étienne Lengliné. Merci à vous pour le respect parfait du temps de parole.

M. le D^r LENGLINÉ, pour la HAS.- Bonjour. Merci beaucoup pour cette présentation. J'avais deux questions assez courtes. La première, c'est pourquoi ne pas avoir fait un essai randomisé. On serait moins en difficulté, en effet, pour faire l'évaluation de l'apport du médicament dans cette situation où l'on reconnaît tout à fait qu'il y a un besoin médical très important. C'est une situation pour laquelle il y a déjà eu des essais randomisés. C'est la première question. Une étude contrôlée aurait probablement été faisable, éventuellement versus un comparateur qui aurait pu être le choix de l'investigateur si jamais vous considérez qu'il n'y a pas un comparateur univoque.

La deuxième question, c'était sur l'hypothèse statistique qui avait été faite pour l'étude de phase II, qui démontrait un taux de réponse global supérieur à 20 %, le taux de réponse global attendu sous REVLIMID seul. J'ai été étonné par cette hypothèse statistique puisque le REVLIMID seul ne fait pas partie des comparateurs que vous avez considérés pour votre étude de comparaison indirecte. Je me demandais si cette hypothèse n'était pas un peu dégradée. Je voulais avoir votre sentiment sur cette question. Merci beaucoup.

M. FINZI.- Je vais peut-être commencer par répondre sur les éléments en méthodologie et les experts pourront discuter de la pertinence clinique de l'hypothèse de REVLIMID.

Sur l'étude de phase III, effectivement, une étude de phase III aurait été plus forte en termes de démonstration. Il s'agit d'un contexte. Pour avoir l'étude de phase III aujourd'hui, il aurait fallu la lancer en 2016 à la place de la phase II. En 2016, on se posait la question : Quel était l'intérêt d'associer le lénalidomide au MINJUVI, donc il a fallu d'abord s'intéresser à cette question. Le bénéfice n'est pas tant un bénéfice d'ORR, c'est plutôt un bénéfice de survie globale. Cela a pris du temps. On en est aujourd'hui avec ces résultats matures en 2020, 2022 et la question se pose maintenant dans ce contexte, pourquoi une phase III ou pourquoi aller directement auprès des autorités. Il y a plusieurs questions. Quel est le bon bras ? Vous l'avez évoqué au choix de l'investigateur. C'est vrai que dans ce cas-là, les traitements d'immunochimiothérapie la question se pose. Vous avez qualifié ces traitements de non-appropriés. Surtout la différence est une différence de méthodologie. Le traitement MINJUVI/lénalidomide est différent parce que c'est un traitement au long cours. Il y a encore des patients toujours sous traitement quatre ans après. La comparaison vis-à-vis des traitements qui sont sur une durée fixe ici, qui progressent rapidement après, pose la question de comment on gère les patients en progression. Est-ce qu'un crossover est possible ? Mais le crossover va affecter la survie globale qui, ici, est le seul critère pertinent. Finalement, même si on résout tout cela, il faudra le même temps. Il faudra cinq ans pour avoir ces résultats. Est-ce que dans cinq ans, les résultats seront pertinents ? La question est pertinente aujourd'hui, mais est-ce qu'elle le sera dans cinq ans ? Dans ce contexte, on est parti sur l'étude RE-MIND2, non pas pour nier qu'une phase III serait meilleure, mais pour pallier l'absence de cette phase III dans le contexte que je viens de vous expliquer.

La deuxième question qui portait sur le lénalidomide, je précise, on ne parle que de RE-MIND2 parce que c'est la comparaison indirecte versus les traitements pertinents. Une deuxième cohorte a été versée au dossier, qui s'appelle RE-MIND1. Les patients dans le groupe contrôle n'avaient que le lénalidomide en monothérapie. On a exactement la même démarche. Elle

n'est pas décrite ici parce qu'elle n'est pas cliniquement pertinente. Par contre, elle apporte la réponse à : Est-ce que c'est valide d'associer les deux médicaments par rapport à un seul médicament ? Finalement, elle permet de quantifier la contribution de chacun des agents dans l'association.

Par contre, l'hypothèse à 20 % de lénalidomide en monothérapie, je me tourne vers les expertes. Est-ce que vous pouvez commenter ?

M^{me} le D^r SARKOZY.- C'est un traitement qu'on utilisait avant que l'un des CAR-T cell n'arrive et qui pouvait être proposé en troisième et quatrième lignes chez les patients réfractaires à la chimiothérapie. En 2016, je comprends que l'hypothèse pouvait éventuellement se baser sur le lénalidomide qui avait été publié par deux études séparées. Maintenant, le lénalidomide en monothérapie ne serait plus utilisé en 2022. Je suis parfaitement d'accord.

M. le P^r COCHAT, Président.- Est-ce qu'il y a d'autres questions ? A priori pas. On vous remercie beaucoup pour votre présentation et vos réponses à nos questions. Merci de vous déconnecter et au revoir.

Tu n'as pas l'air d'être enthousiaste, Étienne.

M. le D^r LENGLINÉ, pour la HAS.- Je crois que le débat a déjà eu cours. Ils n'apportent pas de nouvel élément. C'est vraiment dommage parce que cela semble être un produit très intéressant, mais pour lequel on a des données précoces. Ils ont reconnu que c'étaient des données précoces et que la suite du développement clinique, c'était une phase III avec un critère d'efficacité cliniquement pertinent. Ils ont reconnu que le taux de réponse global n'était pas un critère cliniquement pertinent. C'était surtout intéressant pour des questions de survie, mais cela ne faisait pas partie des hypothèses de leur essai. On a reconnu un SMR important, ce qui est déjà plus ou moins contraire à notre doctrine. Je rappelle que dans la doctrine, quand on n'a pas de données de comparaisons directes alors que c'était possible, normalement, cela doit conduire à un SMR insuffisant. On est suffisamment enthousiastes pour avoir attribué un SMR important au médicament. Quand il s'agit de quantifier les faits, c'est vraiment plus compliqué.

M. le P^r COCHAT, Président.- Conditionnel. Sylvie Castaigne.

M^{me} le P^r CASTAIGNE.- Juste pour le principe puisque la discussion avait déjà eu lieu. Un élément important a quand même été apporté aujourd'hui et que je ne connaissais pas, c'est la quantité de demandes pour ce médicament. Ceci dit, on peut dire que c'est une mode ou des choses comme cela, mais je pense que cela répond à un besoin. Je l'avais souligné quand j'avais présenté le dossier. La moyenne médiane d'âge des patients était de 72 ans. Ce sont vraiment des patients âgés. On est content de faire autre chose que de leur redonner de la chimiothérapie.

La deuxième chose concernant le fait que ce n'est pas une étude randomisée, la question que je posais lors d'une dernière CT, on dit éventuellement que c'est bien de faire des études contre des méta-analyses et des essais déjà existants. Là, on a une cohorte construite pour ce genre d'essais, c'est-à-dire essayer d'aller plus vite que de faire des essais comparatifs traditionnels. On n'avait pas trop parlé de la méthodologie de cette comparaison lors de la

première évaluation. Je voulais demander à nos méthodologistes ce qu'ils pensaient de ce genre de comparaison. Est-ce que de toute façon, ce n'est pas bon ? Est-ce que cela ne peut jamais être valable ? Est-ce que cette comparaison n'a pas été bien faite ? Ce sont des questions que je pose aux méthodologies parce qu'on retrouvera ce genre de problème, je pense.

M^{me} le P^r CHEVRET, pour la HAS.- Cela peut apporter des éléments intéressants, sous réserve que cela soit bien fait. C'est comme tout dans la vie. La principale limite de ces études, c'est qu'il y a des données manquantes habituellement sur les facteurs de confusion, ce qui fait qu'on ne peut pas les évaluer parce que de toute façon, il en manque. On se réserve un sous-groupe ou un sous-ensemble de facteurs pronostics. De ce fait, on n'est pas assuré que les populations soient comparables sur des facteurs importants, ce qui était le cas ici pour l'ECOG. Il faudrait avoir un niveau d'exigence sur le report de ces analyses parce que souvent, vous m'envoyez ces dossiers. Autant les méta-analyses en réseau sont très bien détaillées, autant je trouve que dans l'analyse sur le fond, la méthode n'est pas décrite clairement, alors que l'algorithme d'appariement, il y en a 150. Quand on n'est pas assuré que la méthode a été bien faite et qu'elle a joué son rôle, c'est-à-dire d'obtenir des groupes comparables, on reste sur notre faim. Les comparaisons ajustées indirectes, leurs limites principales, c'est la taille de l'échantillon que l'on obtient. Et là, autant que je me souviens, c'était de l'ordre de 20 malades, ce qui est très faible pour avoir des résultats satisfaisants en termes de précision. Effectivement, le fait de mettre en œuvre une nouvelle cohorte importante de sujets en prospective, on peut imaginer que cela permettra d'apporter des éléments. Ce que je trouve un peu dommage, c'est qu'ils préfèrent dépenser de l'énergie à faire une cohorte de plusieurs milliers ou plusieurs centaines de patients plutôt que de se lancer dans un essai randomisé.

M. le P^r COCHAT, Président.- Henri Martin.

M. MARFIN, pour la SEM.- Bonjour à tous. J'avais une petite remarque à ce sujet. Vous discutez de la qualité méthodologique ou des comparaisons indirectes. Cela avait été discuté les fois dernière. Je voulais rappeler que généralement, on prend en compte ces comparaisons indirectes quand il n'y a pas de comparaison directe et que l'absence de comparaison directe est quand même justifiée, notamment en cas de développement concomitant. Étienne a questionné le laboratoire sur ce sujet. Je ne sais pas si la réponse vous a convaincus. Il y a quand même une étude de phase III en cours, randomisée et contrôlée dans la même indication par le laboratoire dans une autre association. C'est le tafasitamab/bendamustine versus rituximab/bendamustine chez les patients en rechute réfractaire qui ne sont pas éligibles à la greffe, *a priori* dans la même indication.

M^{me} le P^r CHEVRET, pour la HAS.- Cela veut dire que c'est faisable.

M. le P^r COCHAT, Président.- C'est bizarre qu'ils n'en aient pas parlé.

M. MARFIN, pour la SEM.- Cela rejoint un petit peu ce que vous disiez, que la comparaison directe était faisable. Partant de ce principe-là, est-ce qu'il faut se pencher sur la qualité méthodologique de la comparaison indirecte ? C'est la remarque je voulais faire.

M. le P^r COCHAT, Président.- Nous proposons de maintenir l'évaluation antérieure, c'est-à-dire SMR conditionnel important, ASMR V, mais on voulait reformuler la place dans la stratégie

en troisième ligne chez les patients non éligibles aux CAR-T du fait justement de cette histoire de développement concomitant. Je pense que ce sera plutôt dans la rédaction de l'avis. On ne va pas voter là-dessus.

M^{me} le P^r CHEVRET, pour la HAS.- Ce qui est demandé, c'est qu'ils sont non éligibles ou qu'ils sont éligibles, mais qu'ils ne peuvent pas les recevoir. Qu'est-ce que vous en pensez ?

M. le P^r COCHAT, Président.- Je me tourne plutôt vers Étienne. J'aurais laissé inéligible.

M. le D^r LENGLINÉ, pour la HAS.- Éligibles mais ils ne peuvent pas les recevoir, cela veut dire inéligibles.

M. le P^r COCHAT, Président.- Je propose qu'on vote maintien ou pas et on verra en fonction de cela.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M. le P^r COCHAT, Président.- Nous avons 18 voix pour le maintien des conclusions précédentes.

M. le P^r COCHAT, Président.- Merci.

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