



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 17 novembre 2021

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

AVERTISSEMENT

En application des articles L. 1451-1-1 et R. 1451-6 du Code de la santé publique, la HAS réalise un enregistrement des séances de la commission de la transparence (CT), de la Commission d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé (CNEDIMTS) et de la Commission évaluation économique et santé publique (CEESP). Pour en faciliter la communication et la compréhension, la HAS a fait le choix de recourir à une transcription des débats par l'intermédiaire d'une société prestataire

Cette prestation associe une saisie directe des débats par sténotypie et une transcription assistée par ordinateur ainsi qu'une relecture médicale. L'objet de cette transcription est de permettre de tracer le déroulé des débats dans un souci de transparence et non de fournir une information scientifique validée. En effet, malgré le professionnalisme de cette prestation, il peut persister dans le texte final des incongruités ou des inexactitudes liées à l'usage d'un vocabulaire hautement spécialisé ou à la nature même des échanges verbaux. La HAS n'effectue aucune validation de ces documents.

La HAS rappelle que les seuls documents validés et opposables sont le procès-verbal de la séance et l'avis définitif de la Commission qui sont mis en ligne sur le site de la HAS.

Pour la publication des transcriptions, et dans un but de protection du secret industriel et commercial, certains mots peuvent avoir été occultés. Les occultations éventuelles sont de la responsabilité de l'entreprise exploitant le produit évalué.

Toute reprise d'un ou plusieurs extraits d'une transcription doit être accompagnée d'une mention en précisant la source et respecter la législation sur la publicité.

Les membres des commissions s'expriment à titre personnel dans le cadre de leur mission d'expertise. Les agents de la HAS (chefs de service, adjoints, chefs de projet) représentent l'institution et s'expriment en son nom.

La HAS rappelle que la connaissance des propos tenus en séance par les membres des commissions et les agents de la HAS ne peut en aucun cas justifier des contacts directs de quelque nature que ce soit avec ces personnes, lesquelles sont tenues à une obligation de confidentialité conformément à l'article R. 161-85 du Code de la sécurité sociale.

**COPIKTRA 15 - 25 mg (LLC / LF)* (duvélisib) (CT-19495) SECURA BIO Examen
Inscription (CT)**

M. COCHAT, Président.- OK, on reste en hémato, on va passer à COPIKTRA, avec un expert qui est Bruno Quesnel. On le fait rentrer ?

M^{me} GATTULLI, pour la HAS.- Oui. Pour ce dossier, nous n'avons pas de départ des membres de la commission. Concernant Monsieur Bruno Quesnel, il n'a pas été identifié de lien susceptible de le mettre en situation de conflit d'intérêts. Je le fais rentrer.

(Monsieur Quesnel rejoint la séance)

M. COCHAT, Président.- Bonjour Monsieur Quesnel, désolé pour le petit retard qu'on vous a imposé. Merci de nous consacrer un peu de temps pour l'évaluation de COPIKTRA qui va nous être présenté d'abord par le chef de projet. Ensuite, on vous laissera la parole. Ensuite, notre expert interne, Etienne Lengliné. Je te passe la parole.

Un chef de projet pour la HAS.- Merci. Bonjour à toutes et tous. Vous examinez maintenant la demande d'inscription sur les listes Sécurité sociale et collectivités de la spécialité COPIKTRA, duvélisib, qui a eu une AMM en mai 2021, dans le traitement en monothérapie des patients adultes atteints de leucémie lymphoïde chronique, récidivante ou réfractaire, après au moins deux traitements antérieurs, donc à partir de la troisième ligne de traitement, et des patients atteints de lymphome folliculaires réfractaires à également au moins deux traitements systémiques antérieurs.

Le duvélisib, c'est un inhibiteur de tyrosine kinase d'un inhibiteur de PI3 kinase. C'est le second inhibiteur de PI3K disponible dans ces indications et que vous voyez, après l'idélalisib, le ZYDELIG, qui a été évalué en 2015. Je pourrais vous rappeler un peu plus tard, si vous le souhaitez, les conclusions relatives à ce produit. Je laisserai les experts présenter la stratégie thérapeutique et la maladie dans ses indications précises.

A l'appui de sa demande, le laboratoire a déposé les résultats de deux études cliniques : l'étude comparative DUO dans l'indication LLC et l'étude non comparative DYNAMO dans l'indication du lymphome folliculaire.

L'étude DUO dans un premier temps et rapidement. C'est une étude de phase III de supériorité, multicentrique, randomisée, contrôlée versus ofatumumab et qui a été menée en ouvert. A savoir que les patients avec un antécédent de traitement par inhibiteur de PI3K, ou par un inhibiteur de tyrosine kinase ne pouvaient être inclus. Les patients ont été randomisés selon un ratio 1:1 et la randomisation était stratifiée selon l'existence d'une délétion 17p, d'une progression dans les douze mois suivants un traitement par analogue de la purine et d'une cytopénie de grade 4.

319 patients ont été randomisés, en majorité des hommes d'âge médias 69 ans. Les caractéristiques démographiques et cliniques étaient plutôt comparables entre les groupes. A noter qu'il y avait 31,7 % des patients qui présentaient une délétion 17p, et/ou une mutation TP53. Un nombre médian de traitements systémiques antérieurs de deux avec soit un peu plus de 61 % des patients qui avaient reçu plus de deux traitements antérieurs, soit en troisième et plus, ce qui correspondait à l'indication validée par l'AMM.

Le critère de jugement principal était la survie en progression, évaluée par un comité de revue indépendant. La médiane était de 13,3 mois dans le groupe duvélisib versus 9,9 mois dans le groupe ofatumumab, donc une différence de 3,4 mois statistiquement significative. A noter qu'il y a eu des analyses *post-hoc* exploratoires réalisées par le laboratoire à la demande de l'EMA dans le cadre de la procédure d'AMM, spécifiquement chez les patients qui ont reçu au moins deux traitements antérieurs. Nous avons une survie sans progression de 16,4 mois versus 9,1 mois.

Il y avait deux critères de jugement secondaires hiérarchisés : le taux de réponse globale, 73,8 % dans le groupe duvélisib versus 45,3 % dans le groupe ofatumumab, et la survie globale qui n'a pas montré de différence. Il y avait d'autres critères de jugement secondaires, notamment de qualité de vie, qui sont exploratoires.

Enfin, l'étude DYNAMO dans le lymphome folliculaire. C'est une étude de phase II non comparative, qui a été menée plus largement chez les patients qui étaient atteints de lymphomes non hodgkinien indolents, dont des lymphomes folliculaires. 129 patients ont été inclus et traités dans cette étude.

Le critère de jugement principal, c'était le taux de réponse globale. A la date de l'analyse actualisée, la dernière analyse disponible, avec un suivi médian de 32 mois, le taux de réponse globale était de 42 %, avec une seule réponse complète.

Un tout petit mot sur les données de tolérance, mais les experts y reviendront. Elles étaient plutôt cohérentes entre les études et cohérentes avec le profil de tolérance connu de l'idélalisib. Parmi les événements indésirables les plus fréquents, on note des diarrhées et des colites, des cytopénies, de la fièvre, de la toux. A noter qu'il y avait des pourcentages de patients qui avaient eu au moins un événement indésirable sévère, au moins un événement indésirable grave, un événement indésirable ayant entraîné l'arrêt du traitement, et un événement indésirable ayant entraîné le décès qui était plus important dans le groupe duvélisib, par rapport au groupe ofatumumab, dans l'étude DUO. On note aussi des infections graves et notamment des pneumonies, ainsi que des réactions cutanées.

J'ai terminé. Je laisse la parole aux experts.

M. QUESNEL.- OK, je vais très rapidement d'abord vous dire un mot sur le PI3K delta et rappeler un peu puisque cette drogue, le duvélisib, est, comme on l'a rappelé tout à l'heure, un inhibiteur de PI3K, mais il y en a de nombreux en développement. Il y a déjà l'idélalisib qui est déjà sur le

marché depuis un moment. Il y a le copanlisib qui a déjà l'agrément par la FDA. Il y en a à peu près une dizaine qui sont en développement de cette classe inhibiteur de PI3K.

C'est important parce que le mode d'action de la molécule va faire sa toxicité et son inefficacité. Pour l'évaluation, il faut bien retenir qu'on aura du mal à distinguer ce qui va être activité de la molécule et distinguer les molécules entre elles, en termes de toxicité et d'efficacité, du fait justement du mode d'action.

Les inhibiteurs de PI3K delta vont cibler une voie de survie cellulaire importante et de prolifération qui va être effectivement active dans la possibilité de BNK, mais aussi dans d'autres tissus. On va avoir des petites variations en fonction de la spécificité de la molécule. Ces toxicités sont bien connues déjà avec l'idélalisib. Je reviendrai ensuite sur la stratégie de traitement. On fait enregistrer cette molécule depuis un moment, et on fait qu'elle est moins utilisée aujourd'hui. Et le duvelisib a été développé un peu plus tard, et on va retrouver les mêmes (*inaudible 0.28.20 / audio 5*).

Un autre point important pour bien comprendre l'ensemble, c'est qu'il n'y a pas de mécanisme de résistance identifié aux inhibiteurs de PI3K delta actuellement. Il y a des suggestions, mais il n'y a pas des mutations, par exemple, ou des choses comme cela, qui permettraient de dire que tel inhibiteur va être actif alors que l'autre ne l'est pas. On n'est pas dans les LMC ou dans d'autres hémopathies, dans lesquelles on va pouvoir justifier l'utilisation d'un nouvel inhibiteur parce qu'il est actif, sur un spectre de mutations. Dans le cas des inhibiteurs de PI3K delta, ce n'est pas le cas pour l'instant. On est sur des développements parallèles de molécules dans les mêmes indications. Il va falloir les comparer entre elles de cette façon.

Pour le duvelisib, l'indication revendiquée, je vais commencer par la LLC se fait avec deux lignes. Pour bien comprendre la leucémie lymphoïde chronique après deux lignes, c'est l'ensemble qui est aujourd'hui hétérogène. Les patients qui se présentent ont une histoire de traitement qui est différente parce que le traitement a évolué beaucoup sur la dernière décennie. Les régimes de type chimiothérapie, EPR ou RFC, qui étaient un peu la référence, le *gold standard* de première ligne il y a une dizaine d'années, sont progressivement en train de se réduire, voire de disparaître. Beaucoup de patients, du fait des PFS longues obtenues en première ligne, ont reçu ce type de chimiothérapie et se retrouvent en deuxième ligne et maintenant traités souvent par les inhibiteurs de BCR, des molécules qui sont arrivées entre-temps, ce qui fait qu'il reste des options en troisième ligne pour ces patients, par exemple, ou des régimes à base de vénétoclax.

Pour les patients les plus récents, par contre, vous allez avoir, souvent beaucoup ont été traités par des inhibiteurs de kinase inhibiteurs de BCR, principalement en première ligne, vont avoir du vénétoclax en deuxième ligne. Le champ d'option va donc être différent en troisième ligne. On va avoir une population qui va être par nature hétérogène. Ce n'est pas de la faute du labo. C'est forcément entre le moment où ils ont fait leurs essais et le moment où on évalue, il y a eu une évolution des pratiques thérapeutiques et donc une population qui va être hétérogène et dont le bénéfice d'un nouveau médicament va être différent.

Dans l'essai DUO qu'ils présentent, je ne vais pas rappeler les résultats, ils ont été présentés. Le critère qui a été retenu est celui de la PFS, c'est celui qui avait été retenu pour l'idélalisib, si l'on veut comparer. C'est un critère dans la leucémie lymphoïde chronique, qui est parfaitement pertinent en première ligne, puisque vous avez des survies longues. On peut considérer que la PFS est un critère pertinent plutôt que la survie globale en première ligne. C'est nettement plus discutable sur des patients qui ont déjà échoué à deux lignes. Parce qu'on peut raisonnablement penser que ces patients qui sont déjà très avancés dans l'hémopathie, un bénéfice d'une drogue devrait normalement donner des améliorations de survie globale. La difficulté dans l'essai, c'est qu'ils ont permis un *cross-over*, ensuite. Les patients qui étaient dans le bras contrôle, qui n'ont reçu que l'ofatumumab ont pu ensuite être inclus, switcher et recevoir l'idélalisib ce qui complique l'analyse de survie globale. Sur la période de *follow* sur laquelle on peut l'analyser, on n'observe pas de différence. Il est donc difficile de se prononcer sur le gain réel de cette molécule pour les patients en troisième ligne.

Si l'on regarde les données et les résultats qu'ils ont obtenus, finalement, ils sont proches, en comparaison historique, de ce qui avait été obtenu à l'idélalisib. Je rappelle que l'idélalisib à l'époque avait été comparée par rapport à un placebo, ce qui était un peu limite. Mais finalement, c'est comme ça que cela s'est fait à l'époque. Je pense, mais c'est un avis personnel, que pour un essai randomisé de phase III sur les patients de troisième ligne en LLC, le meilleur comparateur sera aujourd'hui du (*inaudible 0.02.37 audio 6*) *investigator choice*. Puisqu'on a un panel, un ensemble hétérogène de patients qui vont avoir des options variées sur la troisième ligne. Si on fait une comparaison pertinente, il faut que le clinicien puisse s'adapter aux différentes situations, et donc d'avoir essayé de voir le meilleur traitement possible.

Ils ont choisi l'ofatumumab qui à l'époque était une des rares molécules dont on disposait, qui a depuis démontré... On a fait mieux depuis, tout simplement. Ce n'était pas très différent d'une comparaison, par exemple, par rapport à un placebo. Le gain obtenu en termes de survie sans progression dans l'essai DUO, il est obtenu finalement avec un comparateur faible.

C'est la même chose l'idélalisib, puisqu'il a été comparé par rapport à un placebo, simplement, on est un certain nombre d'années plus tard. Cela ne veut pas dire que la différence n'est pas intéressante. Cela veut dire que peut-être que le gain de l'idélalisib à l'époque était peut-être surestimé.

Je parlerai de données sollicitées pour les deux molécules ensuite.

Autre élément d'ailleurs, il y a la sous-population des patients 17p-. Les leucémies lymphoïdes chroniques, 17p-, ce sont des leucémies lymphoïdes chroniques qui ont une labellisation de la voie P53. Ce sont des patients graves, beaucoup plus graves que les autres, qui sont chimio-résistants. Pour eux, de toute façon, les options sont limitées. Elles se sont ouvertes avec l'arrivée des inhibiteurs de BCR, avec les inhibiteurs de PI3K, et maintenant, on se retrouve avec l'arrivée du vénétoclax. Ces patients, par contre, ont rapidement épuisé les options en troisième ligne. Eventuellement ils ont pu être traités par inhibiteur de BCR, par exemple en première ligne. Ils

auront le vénétoclax ensuite. Après, cela ne sert absolument à rien de leur faire des chimiothérapies, quelles qu'elles soient, ils ne répondront pas. Ce sont des patients qui sont peut-être plus homogènes que la population globale. C'est pour la LLC.

Je passe rapidement au lymphome folliculaire, et j'essayerai de conclure au global après. Pour le lymphome folliculaire, par contre, ils ne présentent qu'une étude de phase II sur laquelle ils évaluent avec un taux de réponse globale. C'est un peu embêtant, mais c'est comme cela qu'ils évaluent à l'époque, un peu pareil. Ils se positionnent dans tous leurs essais, tout leur développement, finalement, ils collent à ce qui a été fait pour l'idélalisib, mais de façon décalée en termes de *timing*.

Ils observent des taux de réponse, et quand on regarde ces taux de réponse du lymphome folliculaire, ils sont finalement en comparaison historique avec la limite de cette comparaison possible. Ils sont un peu par équivalents. Ce qui m'a frappé, c'est que l'on n'obtient pas de rémission complète. C'est un problème. C'est d'ailleurs la même chose pour la leucémie lymphoïde chronique. On a finalement essentiellement des réponses partielles qui explique probablement les gains de PFS relativement faibles obtenus, même en comparaison et le peu d'impact finalement sur la survie globale d'ailleurs, dans les deux indications. Si vous avez une réponse partielle, vous devez avoir un effet accordéon sur la base tumorale et un gain assez modeste.

M. COCHAT, Président.- Normalement votre temps de parole est terminé, si vous pouvez...

M. QUESNEL.- Excusez-moi, je ne savais pas que j'avais un temps de parole.

M. COCHAT, Président.- Ce n'est pas grave, mais si vous pouvez accélérer.

M. QUESNEL.- On ne m'avait pas prévenu. Si je peux encore dire deux ou trois mots.

M. COCHAT, Président.- Allez-y, rapidement.

M. QUESNEL.- Un problème particulier m'a gêné pour l'essai DYNAMO, c'est que la biopsie ganglionnaire n'était pas systématique. Vous savez que ces lymphomes folliculaires peuvent évoluer dans des lymphomes diffus à grandes cellules B. Un des marqueurs, cela peut être l'élévation des LDH, et quand on regarde sur les données, on a une proportion non négligeable de patients qui ont des élévations de LDH. N'a-t-on pas sous-estimé la transformation d'un centre de nombre de lymphomes folliculaires sur cette partie ?

En termes de toxicité, la toxicité observée est la toxicité de classe : diarrhée, hépatite. Je ne reviendrai pas là-dessus. C'est la toxicité de classe qui est relativement proche de l'idélalisib, avec peut-être une toxicité hépatique moindre. Sauf que comme on n'a pas de données comparatives versus l'idélalisib en essai contrôlé, c'est difficile d'être affirmatif. Mais il est possible qu'il y ait un peu moins de toxicité sur la partie hépatique une toxicité à peu près identique pour le reste. Là, il y a donc une petite fenêtre.

Pour conclure sur les deux molécules, je pense que cette drogue est doublon 0.07.56 de l'idélalisib. Clairement, cela fait partie de la classe. On a les mêmes toxicités. En comparaison historique, sur les mêmes indications, on a à peu près les mêmes niveaux d'activité finalement, avec des gains surtout de réponses essentiellement partielles et des petits gains de PFS.

La question à laquelle c'est à vous de répondre, c'est : y a-t-il intérêt à avoir une molécule supplémentaire presque identique à une molécule qui est déjà présente, à savoir l'idélalisib dans les mêmes indications ? C'est certain pour les patients interrogés, qu'ils souhaiteraient disposer d'un panel de molécules éventuellement accessibles.

Quelque chose que je n'ai pas mis dans mon rapport, mais que j'aurais dû mettre, juste sur une situation particulière où des molécules comme cela pourraient être utiles, c'est éventuellement en bridging B quartile qui arrivent dans les indications folliculaires ou des patients qui ont eu un nombre important de lignes et pour lesquels on souhaite avoir une stabilisation tumorale. Ces molécules pourraient être éventuellement intéressantes. Les quartiles sont moins avancés dans les LLC, mais on pourrait imaginer aussi que l'on pourra avoir cette situation.

J'ai terminé.

M. COCHAT, Président.- Merci beaucoup. Je passe la parole à Etienne Lengliné.

M. LENGLINE, Vice-Président.- Merci. Je fais très court. Je ne reviens pas sur la maladie et les données des essais. Simplement cinq petits points de discussion. Je suis d'accord avec l'évaluation qui vient d'être dite. En gros, l'évaluation de ce médicament dans la LLC ne permet pas, comme cela a été rappelé, de déterminer l'éventuel plan de la stratégie thérapeutique. Parce que la stratégie a évolué, comme cela a été dit, avec des traitements qui sont disponibles maintenant, et notamment les inhibiteurs de BTK et l'inhibiteur de BCL2, l'autre inhibiteur de PI3K. Les patients inclus dans cette étude n'avaient pas reçu le traitement qui est habituellement fait dans un contexte de rechute.

Le bras comparateur de l'étude DUO, à la date de l'essai, c'était ofatumumab, c'était probablement justifié dans la population de l'étude, mais comme vous avez remarqué, c'est un traitement qui n'était réalisé que pendant six mois, avec un nombre de perfusions limitées. Comme c'est un traitement qui n'est pas très actif, qui ne provoque pas de rémission complète, les patients progressent de leur LLC dès lors que le traitement est interrompu. C'est ce qu'on observe sur la courbe de survie sans progression avec un décrochage au bout de six mois.

Alors qu'en 2015, c'était une étude qui montrait à l'époque qu'une maintenance pendant deux ans avec l'ofatumumab, à l'époque, on l'utilisait, était bénéfique en termes de survie sans progression. Le protocole, à ce moment-là, n'a pas été amendé dans ce sens pour faire un traitement de maintenance par ofatumumab. Dès lors, la quantité d'effets apparaît assez faible, avec un gain en survie sans progression de 3,5 mois, dans ce contexte d'incertitude. Il n'y a pas de différence en survie globale.

C'est dans ce contexte que l'EMA a choisi de limiter l'AMM à une population en troisième ligne, alors que cette étude n'avait pas été désignée et n'a pas inclus que des patients en troisième ligne. Puisque 40 % des patients de l'étude n'étaient qu'en première chute, ils étaient en deuxième ligne. Et surtout, il ne s'agissait pas d'un critère de stratification de la randomisation, donc on ne peut pas être certain que le groupe d'AMM est comparable entre le bras standard et le bras expérimental. Il n'y a pas eu d'ajustements, pas de vérification que les groupes étaient comparables.

Ensuite, l'étude a été menée en ouvert, alors que c'est mal justifié.

Enfin, et c'est peut-être le point finalement le plus important, c'est qu'en effet, il y a une toxicité de classe qui est importante, et qui était déjà connue avec l'autre inhibiteur de PI3K avec des effets secondaires immunologiques, notamment des colites ou des pneumopathies immunologiques qui peuvent survenir à tout moment du traitement, qui ne sont pas forcément au début du traitement. Il y a des effets secondaires infectieux, notamment avec un déficit de l'immunité cellulaire T, des réactivations CAV, beaucoup plus d'évènements indésirables de grade 3 dans le bras duvelisib, avec un taux très important d'arrêt du traitement non précédé de rechute en raison d'un effet secondaire quasiment. Je crois que c'est 36 % des patients qui ont arrêté le traitement du fait de la survenue d'un effet indésirable, y compris une mortalité toxique qui était plus importante dans le bras duvelisib.

Dans l'indication lymphome folliculaire, les points de discussion, c'est évidemment que l'on ne dispose pas de données de comparaison par rapport éventuellement au choix de l'investigateur, alors que cette étude aurait été réalisable même au moment où elle a été prévue. Le critère de jugement principal est assez peu pertinent, sans démonstration d'un bénéfice clinique ou d'amélioration de la qualité de vie, avec en effet un taux de réponse complète qui est nul. Egalement on a une toxicité qui est marquée dans les deux essais et qui est similaire.

Je crois que c'est assez concordant avec ce qui a été dit précédemment.

M. COCHAT, Président.- Merci Etienne. Avez-vous des questions ou des commentaires pour nos experts ? Serge Kouzan.

M^{me} CASTAIGNE, membre de la CT.- Je voudrais juste ajouter un petit mot, c'est que c'est un médicament, si on se rapporte ZYDELIG, et on a l'impression que c'est la même histoire, là, qui est très difficile à manier cliniquement. C'est essentiellement en raison des troubles digestifs, mais qui vraiment peuvent être majeurs et mortels, comme tu l'as dit. D'autre part, c'est en raison des risques de neutropénie et d'infection. Ce sont des patients qui, en troisième ligne, sont déjà fragiles. C'est vraiment un médicament très difficile, et c'est pour cela d'ailleurs que le ZYDELIG, petit à petit, a été abandonné. Là, on ne voit pas d'amélioration avec cet inhibiteur de PI3 kinase.

M. COCHAT, Président.- Merci. Serge Kouzan.

M. KOUZAN, membre de la CT.- J'ai deux questions. La première c'est : parmi les nombreux MITOU qui sont en développement, y en a-t-il qui se singularisent par un ratio efficacité-tolérance qui serait plus discriminant. Première question.

Deuxième question. Je note que ce sont des datas de 2017. N'y a-t-il pas eu une actualisation depuis quatre ans en ce qui concerne, par exemple, la survie ?

M. LENGLINE, Vice-Président.- Comme l'a dit Bruno Quesnel, la toxicité est essentiellement liée à l'inhibition de PI3K, c'est une toxicité de classe et probablement que pour cette raison, on ne pourra pas faire un traitement plus actif sans que ce soit un traitement plus toxique. La toxicité est totalement similaire à celle qui a été observée, comme vient de le dire Sylvie, sous l'idélalisib.

Sur la question de la survie globale et de l'actualisation des données, je n'ai pas vu ces données. Peut-être que le chef de projet, oui.

Un chef de projet pour la HAS.- Dans l'étude DYNAMO, on n'a pas de données actualisées et dans l'étude DUO non plus. L'analyse finale de la survie globale n'est pas encore disponible. En tous les cas, il y a eu un *cross over*. Les patients du bras ofatumumab ont reçu le duvélisib.

M. COCHAT, Président.- OK. J'avais une petite question pour Bruno Quesnel. Vous avez fait référence au LDH. C'est un marqueur que je croyais relativement grossier. Vous le considérez comme discriminant ?

M. QUESNEL.- Ce n'est pas inaudible discriminant, mais c'est un avis. Si vous avez une proportion importante de patients qui ont des... Comme en clinique, en routine, sur les patients avec que ce soit des hémoclotiles lymphoïdes indolentes, l'élévation des DLH est un signe d'alerte. Cela peut être lié à la masse tumorale sur un lymphome qui reste indolent, c'est tout de même un élément qui vous fait lever les yeux et qui va envoyer le patient au TEP rapidement, éventuellement rebioopsé, pour une suspicion de Richter ou pour la transformation à un diffus grandes cellules B dans le cadre d'un lymphome indolent.

Quand on regarde les données, il y a, je ne sais plus combien, mais il me semblait qu'il y avait 40 % des patients qui avaient des LDH élevés ou quelque chose comme cela. C'était des patients avancés, certes, mais ce qui me gênait, c'est de ne pas avoir de biopsies systématiques. Parce que je parle du lymphome folliculaire, ils pouvaient ne pas avoir de biopsie, si la rechute datait de moins de 36 mois. Elle n'est pas toujours possible, ou pas faisable, ou autre, mais pour un essai de phase II, non comparatif sur une population hétérogène, parce que dans cette population il n'y avait pas que des lymphomes folliculaires.

C'est un élément de plus qui rend un peu difficile l'interprétation. Mais les LDH en routine, c'est quelque chose d'important pour surveiller, même si c'est effectivement grossier.

Un chef de projet pour la HAS.- C'est 68 % des patients qui avaient des LDH élevés, dans l'étude DYNAMO.

M. COCHAT, Président.- C'est le côté un peu discriminant. La masse tumorale OK, mais au point d'être discriminant, je ne savais pas.

Y a-t-il d'autres questions ou commentaires ? A priori pas. Je vous remercie beaucoup, Monsieur Quesnel, pour votre intervention. Merci de vous déconnecter pour que l'on puisse discuter encore un peu et voter. Bonne journée.

M. QUESNEL.- Merci. Bonne journée au revoir.

(Monsieur Quesnel quitte la séance)

M. COCHAT, Président.- Je ne sais pas si vous avez besoin de compléments d'information ? Etienne.

M. LENGLINE, Vice-Président.- Juste pour conclure, mais j'étais plutôt favorable à octroyer un SMR insuffisant dans les deux indications, étant donné que dans les déterminants du SMR, il y a le fait d'avoir une place dans la stratégie thérapeutique. Les données dont on dispose ne permettent pas de l'établir. L'efficacité au regard de ces effets indésirables est assez fragile dans ce type de molécules. C'est sûr qu'il y a un besoin médical, mais il est aujourd'hui partiellement couvert par les aides alternatives qui sont disponibles. S'il doit y avoir une place pour cette molécule, elle doit faire l'objet de la poursuite de son développement.

M. COCHAT, Président.- D'autres commentaires ? Je propose qu'on vote sur SMR suffisant et suffisant, puis on verra ensuite.

M^{me} CHEVRET, membre de la CT.- On ne va pas dissocier les deux indications ?

M. COCHAT, Président.- Oui, les LLC et le lymphome folliculaire, on peut les dissocier comme vous voulez. OK. Ce sont deux maladies bien différentes. OK. On fait LLC suffisant, insuffisant. Ensuite, le lymphome folliculaire, suffisant, insuffisant.

M^{me} GATTULLI, pour la HAS.- Concernant le vote, Mesdames ASLANGUL, EIDEN, LOCHER et BARKA ne peuvent pas prendre part à ce vote. Nous allons commencer dans l'indication LLC.

(Il est procédé au vote.)

M^{me} GATTULLI, pour la HAS.- J'ai trois voix pour un SMR suffisant, 18 voix pour un SMR insuffisant et une abstention. Dans cette indication, c'est un SMR insuffisant.

Nous recommençons pour le lymphome folliculaire.

(Il est procédé au vote.)

M^{me} GATTULLI, pour la HAS.- Nous avons 21 voix pour un SMR insuffisant et une abstention. C'est également un SMR insuffisant dans cette indication.

M. COCHAT, Président.- OK, dans ce cas, on ne vote pas l'ASMR.

Un chef de projet pour la HAS.- Voulez-vous adopter cette table ?

M. COCHAT, Président.- Non, puisque c'est insuffisant.

Index

Nous vous informons que nous n'avons pas pu vérifier l'orthographe des termes suivants :

au TEP	10	hémoclotiles.....	10
BNK	5	MITOU	10
bridging B quartile	8		