



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 23 novembre 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. POLIVY - Examen – Inscription (CT)

**Pierre Cochat, Président.-** Nous passons donc à POLIVY. Nous faisons entrer Monsieur Quesnel.

**Stéphanie Luzio, pour la HAS.-** Madame Mallat ne peut pas assister à l'examen de ce dossier compte tenu de ses liens. Concernant Monsieur Quesnel, il n'a pas été identifié de lien susceptible de le placer en situation de conflit d'intérêts.

*(Bruno Quesnel rejoint la séance.)*

**Pierre Cochat, Président.-** Merci de nous consacrer un peu de temps. Nous allons démarrer l'étude du dossier POLIVY.

**Un chef de projet, pour la HAS.-** Il s'agit de POLIVY, le polatuzumab védotine en 30 milligrammes et 140 milligrammes. Aujourd'hui, nous voyons une extension d'indication dans le lymphome diffus à grandes cellules B chez les patients non précédemment traités. L'indication d'AMM est la suivante : en association avec le rituximab, le cyclophosphamide, la doxorubicine et la prednisone pour le traitement des patients adultes atteints d'un lymphome diffus à grandes cellules B non précédemment traité. Il a eu cette AMM centralisée le 24 mai 2022.

Le laboratoire revendique pour ce produit un SMR important et une ASMR IV dans la stratégie thérapeutique. Il revendique également une OP.

Dans ce type de lymphome, le traitement de référence est le protocole R-CHOP. Seul le rituximab dispose d'une AMM en association au produit CHOP pour cette prise en charge chez les patients avec CD20 positif.

Le laboratoire se repose sur l'étude POLARIX, qui est une étude de phase 3 multicentrique, randomisée, en double aveugle, qui compare le protocole RCHP — dans lequel on remplace l'ONCOVIN, dans R-CHOP, par le polatuzumab — versus le traitement de référence R-CHOP.

879 patients ont été inclus dans cette étude, des patients non traités. Le critère principal de jugement était la survie sans progression, qui a montré un hazard ratio de 0,73 avec un petit p significatif. Les médianes n'étaient pas atteintes dans les deux groupes. On a ensuite des critères de jugement secondaires avec gestion du risque alpha, à savoir la survie sans événement évaluée par l'investigateur. Les médianes n'étaient également pas atteintes. Le hazard ratio était de 0,75, avec un petit p significatif. Le taux de réponse complète était également un critère secondaire hiérarchisé qui ne sortait pas, avec un petit p non significatif.

La qualité de vie était également un critère exploratoire. En termes de tolérance, on avait des effets indésirables de grade supérieur ou égal à 3 de 60,7 % dans le groupe expérimental versus 59,8 %. On avait des effets indésirables graves de 34 % versus 30,6 % et des effets indésirables ayant entraîné l'arrêt du traitement de 6,2 % versus 16,6 %.

Cette étude POLARIX a permis de démontrer la supériorité de POLIVY en association au RCHP versus le protocole R-CHOP, qui est un comparateur cliniquement pertinent, en termes de survie sans progression et de survie sans événement. C'est une étude où POLIVY n'était pas en add-on mais en remplacement de la vincristine dans R-CHOP.

Cette supériorité de la survie sans progression a été évaluée par l'investigateur et le gain de survie sans progression a été qualifié, par nos experts dont vous allez entendre l'expertise, de modeste. Il y avait :

- une absence de démonstration de supériorité sur le taux de rémission complète avec 78 % versus 74 % ;
- une absence de démonstration de supériorité sur la survie globale sur une analyse intermédiaire ;
- des données qui étaient exploratoires en qualité de vie ;
- un profil de tolérance marqué par des effets indésirables hématologiques, gastro-intestinaux et des neuropathies périphériques.

Pour ce dossier, a été sollicité le Professeur Bruno Quesnel, hématologue au CHU de Lille, que nous remercions, ainsi que le Docteur Etienne Lengliné en expert interne. Nous avons également la contribution d'une association de patients. Sans plus attendre, je passe la parole à nos experts.

**Pierre Cochat, Président.**- Merci. Monsieur Quesnel ?

**Bruno Quesnel.**- Merci beaucoup. Le défi, pour cette molécule, était de démontrer un avantage dans le domaine du lymphome diffus à grandes cellules B en première ligne, où le gold standard depuis plus de vingt ans maintenant est le R-CHOP. C'est un lymphome fréquent, puisqu'il représente 30 % des lymphomes. C'est une population de 5 000 patients nouveaux par an environ.

Le progrès majeur a été l'introduction du rituximab à la fin des années 1990, dans un essai qui a confirmé ensuite sur le long terme l'avantage du rituximab. Depuis, toutes les tentatives qui ont été réalisées ont échoué à démontrer des améliorations significatives, que ce soit des augmentations de dose, d'intensité, l'utilisation d'autres molécules ciblant le CD20 ou autres. Pour l'instant, on reste sur un standard. La seule chose qui a pu être faite, c'est d'affiner un peu la réduction, de faire une petite désescalade thérapeutique puisque le schéma initial était de 8 R-CHOP et maintenant nous sommes plutôt sur 4 ou 6 R-CHOP en fonction des critères pronostiques.

Le défi est important d'arriver à améliorer un standard de traitement qui assure grosso modo 60 % des patients en longue rémission complète, avec toutefois des résultats qui sont médiocres sur les patients les plus graves, les double-hit ou triple-hit, etc. Il y a une catégorie de patients qui répond moins bien. Par ailleurs, ce standard ne porte que sur des patients fit. Les patients les plus âgés ne sont pas traités par R-CHOP, mais par des protocoles moins intensifs qui ont une efficacité moindre.

Le POLIVY se situait en remplacement de la vincristine dans le R-CHOP. Finalement, c'est un ADC qui fonctionne de la même façon, mais qui va adresser via le ciblage un poison du fuseau.

Les data dont nous disposons pour évaluer l'apport de cette molécule sont un essai randomisé de phase 3, l'essai POLARIX, et des données de phase 1-2. Par ailleurs, en termes de tolérance, nous disposons aussi de toutes les données sur les patients en rechute réfractaire pour lesquels nous avons déjà évalué cette molécule il y a deux ans, si je me rappelle bien.

Le principal corpus de données comparatives que nous avons, c'est l'essai POLARIX, qui est un essai important, avec 399 patients par bras, randomisés. Sur le plan méthodologique, elle semble avoir été faite dans les règles de l'art avec une stratification sur les critères pronostiques reconnus du lymphome diffus à grandes cellules B, mais les méthodologistes donneront leur avis après parce qu'il sera extrêmement important pour l'évaluation de cette molécule.

Le choix du critère principal est celui de la PFS, qui aurait été contesté il y a un certain nombre d'années, mais qui ne l'est plus aujourd'hui compte tenu du fait que des lignes thérapeutiques en seconde ligne et en troisième ligne sont apparues, et notamment les CAR-T. L'appréciation de la survie globale, un peu comme dans d'autres hémopathies, devient plus compliquée du fait d'une mise à disposition de thérapies efficaces y compris sur des formes avancées ou chez des patients en rechute réfractaire, ce qui n'était pas le cas il y a quelques années. Le critère principal était donc celui de la PFS.

Si on regarde les résultats en termes d'efficacité, on a certes une différence significative, mais quand on regarde le nombre d'événements sur lesquels cela repose, c'est quelque chose de très faible. Je reprends mes chiffres, mais vous les avez de toute façon. Nous avons une réduction de quelques dizaines d'événements sur l'ensemble de l'essai, en termes de progression.

Pour les patients, une réduction du nombre d'événements peut être significative. Ce sont des patients qui pour un certain nombre sont en seconde ligne et à qui on va peut-être épargner les CAR-T, des choses comme cela. Cela peut être significatif cliniquement, mais la différence est faible. Par ailleurs, sur les autres critères, qui sont les critères d'évaluation plus classiques dans ce type de lymphome, nous n'avons pas d'impact sur le taux de réponse, ce qui est peu étonnant, puisque globalement même dans le bras de référence les taux de réponse sont élevés et il est donc probablement difficile d'avoir des taux de réponse plus élevés, qu'ils soient mesurés en TEP ou d'autres façons, puisque quelle que soit la façon on n'a pas de différence en termes de taux de réponse.

Nous n'avons pas de différence pour l'instant sur la survie globale, mais de toute façon les données ne sont pas matures. Encore une fois, il faudra probablement un follow-up beaucoup plus long pour pouvoir apprécier un impact éventuel sur l'ensemble de la stratégie thérapeutique, puisque les patients qui ont échappé sont probablement partis maintenant sur des secondes lignes de CAR-T ou autres.

En termes de tolérance, il n'y a rien qui soit apparu en première ligne qui n'était déjà connu chez les patients en rechute réfractaire. On est toujours sur des toxicités de type poison du fuseau, avec des polynévrites qui apparaissent un peu plus tardivement, mais il n'y a pas de

différence majeure. Il n'y a ni avantage ni désavantage démontré sur les toxicités habituelles des poisons du fuseau avec l'utilisation de la molécule.

Il y a des données de qualité de vie qui ne montrent pas de différence entre les deux bras, ce qui est peu étonnant finalement compte tenu des toxicités assez comparables. Ce sont des protocoles qui se font en hôpital de jour avec une toxicité modérée. On n'a pas de différence majeure.

Au total, j'ai considéré que l'essai était bien conduit. C'est un essai randomisé de phase 3. Pour évaluer des drogues, en ce moment, c'est bien d'en avoir parce que nous n'en avons pas toujours. Le problème est que nous avons une seule étude qui montre une différence faible. Quelque part, je m'en remets aux méthodologistes pour savoir si, d'après la différence observée en termes de PFS qui est faible, on peut être dans le risque alpha ou pas. Je ne peux pas me prononcer.

Si la différence est réelle, c'est un progrès pour les malades, dans un domaine où encore une fois depuis vingt ans on a eu beaucoup de mal à avancer. Même un gain incrémental peut être quelque chose de significatif compte tenu de la lourdeur des deuxième lignes. Si on peut épargner quelques CAR-T et autres, peut-être qu'on s'y retrouvera, même sur un plan économique, mais je m'interroge sur la signification des résultats.

**Pierre Cochat, Président.** - Merci beaucoup. Etienne ?

**Etienne Lengliné, Vice-Président.** - Je vais essayer de ne pas redire ce qui a été dit parce que globalement je suis assez d'accord. Je ne reviens pas sur la maladie, le lymphome B diffus à grandes cellules. Nous en avons déjà parlé lors de l'examen d'un certain nombre de dossiers récents. En effet, la stratégie est R-CHOP, qui est vraiment un traitement très commun pour les hématologues. Dans tous les hôpitaux de jour de France, on fait des R-CHOP.

Cela se fait sur une durée d'environ cinq heures. C'est un traitement qui prend de la place en hôpital de jour. L'ONCOVIN, le produit que l'on propose de remplacer par le POLIVY, est un nouvel anticorps qui s'administre aussi sur 90 minutes à 30 minutes. Je me suis posé la question éventuellement de l'influence organisationnelle sur les hôpitaux de jour si jamais on venait à donner une place dans la stratégie en première ligne pour une maladie assez fréquente.

Sur l'étude clinique, le design vous a été très bien exposé. On peut peut-être noter que l'hypothèse qui avait été faite était qu'il y avait un taux de survie sans progression à 3 ans qui s'améliorerait de 10 % environ, passant de 62 % à 72 %. C'est sur la base de cette hypothèse qu'avait été fait le calcul d'effectif. Ce qui a été rappelé par Monsieur Quesnel, c'est que la quantité d'effet qui a été observée finalement est quasiment deux fois moindre que ce qui était attendu dans l'hypothèse.

Les critères d'inclusion et d'exclusion dans l'étude sont vraiment conformes. L'étude a été plutôt bien menée. Il faut noter quand même qu'il y a 12 % des patients qui ne reçoivent pas l'ensemble des traitements prévus, soit pour des effets indésirables, soit pour une progression précoce de la pathologie, ce qui était la même chose dans les deux bras. Quand on regarde les

caractéristiques de la population incluse c'est vraiment conforme à ce à quoi on peut s'attendre dans ce type d'essai. C'est ce qui est vu dans la vraie vie.

Pour en venir directement aux résultats, ce qui m'a le plus « déçu », c'est l'absence totale d'effet sur la survie globale, qui est interprétée par le laboratoire comme un suivi immature. Néanmoins, le suivi médian est quand même de 28 mois dans les deux groupes et pour une maladie agressive comme celle-là, on s'attendrait à ce qu'une différence en termes de nombre d'événements de progression ou de rechute se transforme rapidement en un effet sur la survie globale. On voit que les courbes de survie globale se croisent trois ou quatre fois dans les 24 premiers mois. Elles sont vraiment collées. Moi, je pense qu'il n'y a pas d'effet sur la survie globale. En tout cas, ce n'est pas bien expliqué par une immaturité de données, ou seulement partiellement expliqué par cela.

Après, on se pose la question de savoir si éventuellement le produit ne pourrait pas bénéficier plus à certains sous-groupes. Ce n'est pas évident. Dans les analyses en sous-groupes qui ont été effectuées au moins sur les populations qui avaient été stratifiées pour la randomisation, on voit qu'il n'y a pas d'énormes différences entre les groupes. Sur le plan de la toxicité des traitements, il n'y a pas de différence. C'est aussi un peu décevant puisqu'une des raisons d'avoir remplacé l'ONCOVIN est que les toxicités du R-CHOP sont les neuropathies périphériques qui sont très fréquentes sous ONCOVIN, qui peuvent parfois être résiduelles même après l'arrêt du traitement, avec des douleurs neuropathiques. En tout cas, on n'observe pas de différence entre les deux groupes.

En conclusion, c'est clairement une maladie pour laquelle il y a un besoin médical. La rechute est un événement grave. Malgré tout, le R-CHOP est quand même un schéma de traitement qui va guérir la majorité des patients. On ne s'attend pas à ce que les médianes soient franchies y compris dans le groupe contrôle. Le comparateur était totalement justifié, la population est conforme. Il y a une question sur l'impact organisationnel. L'étude a été menée en double insu.

On peut quand même regretter que le critère de jugement ait été évalué par l'investigateur. Nous en avons beaucoup parlé ce matin, il y a une subjectivité. C'est compensé par le fait que ce soit en insu, mais vu la fragilité de l'étude qui est liée à la faible quantité d'effet, on peut se demander si le fait d'avoir classé certaines progressions en rechute pour un ou deux malades différemment n'aurait pas rendu l'étude non statistiquement significative.

La pertinence clinique du critère de jugement principal pose quand même question vu l'absence de translation sur la différence en survie globale qui n'est pas, pour moi, entièrement expliquée par l'immaturité des données compte tenu de l'agressivité de la maladie et de l'aspect des courbes dans les 24 premiers mois. Il n'y a pas de différence sur la toxicité.

Ce qui me pose question dans ce dossier, c'est vraiment la place dans la stratégie que la commission pourrait être amenée à préconiser pour ce médicament. En gros, l'enjeu est de remplacer le R-CHOP, et compte tenu de tout ce qui a été dit précédemment, il ne me semble pas que l'on puisse se baser sur ces données pour préconiser de remplacer le R-CHOP en première ligne de traitement des patients atteints de lymphome B diffus à grandes cellules uniquement sur ces résultats.

Je discuterais donc éventuellement de mettre un SMR insuffisant compte tenu de ce qui a été dit, mais c'est bien évidemment ouvert au débat.

**Pierre Cochat, Président.-** Merci, Etienne. Il y a l'association Ensemble Leucémie Lymphomes Espoir.

**Jean-Pierre Thierry, membre de la CT.-** Nous avons déjà vu ELLyE à plusieurs reprises, c'est une association agréée depuis 2018 qui a 1 000 adhérents à jour. Ils font leur contribution sur le fardeau de la maladie en s'appuyant notamment sur une étude internationale puisqu'ils font partie de la Lymphoma Coalition, sur l'expérience des patients souffrant d'un lymphome ou d'une LLC. Il y a 11 000 répondants et les Français apportent 1 747 réponses, en deuxième position sur les 50 pays. L'impact est important, notamment au niveau de l'annonce, puisque c'est un bouleversement de vie. Nous allons y revenir, ils soulignent d'entrée que le traitement le plus efficace possible en première ligne est fondamental.

Dans l'impact, la fatigue est constante puisqu'ils parlent de 100 % et 92 % au moment du diagnostic, et c'est un symptôme durable avec un retentissement psychologique sur la vie quotidienne, sociale, professionnelle et sur les aidants, puisqu'il y a un impact à ce niveau-là.

Sur les thérapeutiques, ils font évidemment référence au R-CHOP. Ils n'ont pas eu de retour de gens qui auraient eu le POLIVY. Ils font référence ensuite simplement à l'étude POLARIX. Ils disent « semble apporter une meilleure efficacité pour les patients sur la réponse complète et partielle », « semble allonger le temps avant un nouveau traitement et diminuer le risque de rechute », même si « la survie globale à 24 mois semble être équivalente » et « cela semble être un signe très significatif ».

Sur les effets indésirables, il n'y a pas de différence. Ils soulignent qu'ils constatent peu d'effets indésirables de type neuropathies périphériques. Ils ne répondent pas sur la question des inconvénients.

En conclusion, ils soulignent la qualité de vie très dégradée, et encore une fois surtout l'importance perçue du premier traitement pour obtenir la guérison, en sachant qu'il s'agit de 31 % des lymphomes sur l'indication, donc 6 500 personnes diagnostiquées par an, avec un taux de rechute qui s'élève à 30 %. Cela semble être une contribution plutôt favorable.

**Etienne Lengliné, Vice-Président.-** Juste pour rebondir sur les taux de réponse, je ne l'ai pas redit mais il n'y a pas de différence sur le taux de réponse à la fin du traitement, évalué pour le coup par un comité indépendant.

**Pierre Cochat, Président.-** Michel ?

**Michel Clanet, Vice-Président.-** J'ai bien compris que s'il y a un meilleur effet par rapport à R-CHOP, il est faible. J'ai bien entendu que Bruno Quesnel aurait bien aimé avoir une deuxième étude nous le confirmant. Pour savoir si le SMR est faible ou insuffisant, je voudrais savoir si certaines personnes qui pour une raison X ou Y ne peuvent pas recevoir du R-CHOP pourraient bénéficier de POLIVY. Autrement dit, cela peut-il être une alternative parfois dans le cas où l'on ne pourrait pas utiliser le R-CHOP ou est-ce que ce n'est pas le cas ?

**Bruno Quesnel.-** Il y a d'autres études en cours comme l'étude POLAR BEAR, qui est une étude de phase 3 aussi dans le plan de développement, sur les patients qui sont unfit pour le R-CHOP. C'est une question différente. C'est certes une question importante, mais c'est une question différente du défi de se positionner par rapport au gold standard pour les patients fit.

**Etienne Lengliné, Vice-Président.-** Tous les patients qui étaient inclus dans cette étude étaient éligibles pour le R-CHOP par définition. Nous avons déjà vu le médicament chez des patients inéligibles pour avoir du R-CHOP en comparaison avec un traitement par bendamustine et rituximab. Il y avait eu différents problèmes dans cette étude qui avaient aussi conduit à un SMR insuffisant.

**Pierre Cochat, Président.-** D'accord. Serge ?

**Serge Kouzan, membre de la CT.-** J'ai une question pour Monsieur Quesnel. En lisant votre rapport, j'ai été frappé par le fait que vous disiez qu'il suffisait qu'il y ait deux patients qui basculent dans l'évaluation pour que cela change du tout au tout. C'est juste une question naïve. La courbe de PFS qui est en dessous, qui montre une différence de courbe avec quand même 200 ou 300 patients dans chaque bras, me semblait plus « écartée » que de deux ou trois patients. C'est juste une question pour être sûr que j'aie bien compris la faiblesse de la différence.

**Bruno Quesnel.-** Il ne me semble pas avoir écrit un élément quantitatif ou alors je me suis trompé, excusez-moi. C'est tout le problème de l'index de fragilité des études. C'est un vaste débat, encore une fois, mais si quelques patients avaient basculé d'un groupe à l'autre, effectivement, les données auraient été remises en cause.

Il y a tout un tas d'études en cancérologie, que ce soit dans l'hémopathie ou autres, où cela a été amplement démontré, et le long terme a tendance à confirmer la fragilité des résultats. C'était juste une suggestion, mais je ne suis pas méthodologiste. C'est juste un œil de clinicien sur la difficulté soulignée par Etienne de l'évaluation avec une progression comme critère. C'est juste un élément de fragilité. C'est tout.

**Serge Kouzan, membre de la CT.-** Je suis tout à fait d'accord avec vous pour dire que la fragilité des données est un élément clef pour l'évaluation des médicaments, en particulier anticancéreux.

J'avais une deuxième question. Je voulais savoir s'il n'y avait pas quand même un petit avantage de temps d'administration, si j'ai bien compris, qui peut améliorer la faisabilité intrahospitalière de ce médicament par rapport à l'ONCOVIN.

**Etienne Lengliné, Vice-Président.-** C'est l'inverse. L'ONCOVIN se donne en cinq minutes. Le POLIVY, c'est trente minutes. Après, ce n'est pas majeur mais c'est vrai qu'un R-CHOP, ce sont 5 heures d'hôpital de jour. Après, on ajoute 90 minutes à 30 minutes d'administration.

**Pierre Cochat, Président.-** Oui. C'est important, mais pas déterminant.

**Etienne Lengliné, Vice-Président.-** Voilà.

**Pierre Cochat, Président.**- Si vous n'avez pas d'autres questions ou commentaires, je remercie beaucoup Monsieur Quesnel pour sa présentation et sa réponse à nos questions. Bonne journée, merci à vous.

**Bruno Quesnel.**- Merci beaucoup.

*(Bruno Quesnel quitte la séance.)*

**Sylvie Chevret, membre de la CT.**- Puis-je demander comment Etienne comprend le fait qu'il n'y ait pas d'effet sur la réponse et qu'il y ait un effet sur la PFS ? Est-ce usuel dans la maladie de voir cela ? C'est-à-dire que cela n'améliore pas la réponse, mais je trouve cela un peu contradictoire quand même.

**Etienne Lengliné, Vice-Président.**- Je suis d'accord. La PFS tient compte de la réponse et de la rechute. Il faudrait imaginer qu'il y ait un taux de réponse similaire, mais un peu plus de rechutes. Je me suis vraiment demandé si cette différence faible qui a l'air fragile n'a pas été observée un peu par hasard. Cela questionne. Je suis vraiment questionné par l'absence de différence en survie globale. Je vous ai mis les courbes dans mon rapport. Elles sont vraiment superposées.

**Sylvie Chevret, membre de la CT.**- Dans cette étude la médiane de suivi est courte, par rapport à tout à l'heure. Non ?

**Etienne Lengliné, Vice-Président.**- Ce sont des lymphomes B diffus à grandes cellules. C'est une maladie agressive. Les patients qui rechutent sont exposés à un risque de décès assez rapide.

**Sylvie Chevret, membre de la CT.**- Oui, mais regarde, dans la courbe ce n'est pas le cas puisqu'à 18 mois, il y a plus de 80 % des personnes qui n'ont pas d'événement.

**Etienne Lengliné, Vice-Président.**- Oui, heureusement, même le traitement standard est plutôt un bon traitement.

**Pierre Cochat, Président.**- Albert ?

**Albert Trinh Duc, membre de la CT.**- Ce que vient de dire Sylvie reprend du coup la remarque que j'avais faite pour le dossier précédent. Finalement, la différence entre les deux est que l'un est fait par l'investigateur, et que l'autre était centralisé. Quand on voit la taille de l'effet, on peut se poser la question et peut-être que l'explication est là.

**Etienne Lengliné, Vice-Président.**- La différence avec le dossier précédent, c'est que là il y a une évaluation en aveugle et pas en ouvert. Il y avait deux placebos, l'un pour POLIVY et l'autre pour l'ONCOVIN.

**Pierre Cochat, Président.**- Sylvie Chevret, tu voulais commenter ?

**Sylvie Chevret, membre de la CT.**- C'est cela, il y a un double placebo. J'ai vérifié dans l'article. C'était bien fait. C'est ce que je vous ai envoyé l'autre jour. À prendre des décisions trop rapides sur des essais avec des données de survie, on s'expose au fait d'avoir des résultats

trop optimistes. D'ailleurs, on le voit bien en regardant la limite supérieure de l'intervalle de confiance parce qu'on n'est pas loin de 1, donc on imagine que potentiellement, on peut basculer du mauvais côté de Syracuse.

**Pierre Cochat, Président.-** Sylvie Castaigne ?

**Sylvie Castaigne, membre de la CT.-** Concernant la question de Sylvie Chevret qui demandait comment on pouvait avoir des taux de réponse équivalents et des PFS différentes, en général, mais c'est une théorie, pour expliquer cela on dit qu'éventuellement la profondeur de la réponse, qui n'est pas appréciée par les standards, c'est-à-dire par un myélogramme ou bien une étude clinique, est plus importante avec tel bras malgré le taux de réponse apparemment identique et que donc cette profondeur de réponse entraîne le fait qu'il y ait moins de rechutes. C'est une explication.

L'autre chose que je voulais dire en voyant ces résultats, qui sont en plus dans le cadre d'une étude, où par définition les patients sont un peu sélectionnés, c'est que dans la vraie vie, ce ne sera peut-être pas positif. Il n'y aura peut-être pas de différence à la fin. Ce n'est pas très enthousiasmant. Quand on lit l'article, puisque je l'ai relu hier soir, on voit qu'ils ont ramé pour l'écrire.

**Pierre Cochat, Président.-** Serge ?

**Serge Kouzan, membre de la CT.-** J'avais une question à Etienne. Finalement, les résultats, c'est que c'est pareil. Est-ce que cela suffit pour le condamner à un SMR insuffisant ? Est-ce que ce ne serait pas juste une ASMR V ?

**Etienne Lengliné, Vice-Président.-** Le problème est de se positionner sur la place dans la stratégie. Considère-t-on que c'est un traitement de première ligne des patients atteints de DLBCL ? Est-ce que ces données suffisent à préconiser que ce soit un traitement de première ligne ? Je pense que c'est trop fragile pour donner une place dans la stratégie.

**Pierre Cochat, Président.-** J'entends bien, mais j'avais l'impression que Bruno Quesnel, lui, serait peut-être parti pour le faire.

**Etienne Lengliné, Vice-Président.-** Je n'ai pas senti un grand enthousiasme. Je pense que si nous avions la possibilité de définir une population particulièrement mauvaise répondeuse au CHOP qui tirerait un meilleur bénéfice, peut-être, mais là je ne vois même pas. Si demain le produit est disponible, je ne vois pas trop dans quelle situation on va dire « il vaut mieux faire PONY que R-CHOP ».

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

**Etienne Lengliné, Vice-Président.-** Les résultats ne sont quand même pas consistants. C'est quand même potentiellement un impact majeur.

**Pierre Cochat, Président.-** La question clef était celle de Michel, à savoir s'il y a des patients qui sont contre-indiqués au traitement standard.

**Etienne Lengliné, Vice-Président.-** Pour le coup, nous avons déjà vu POLIVY pour les patients inéligibles au R-CHOP. Ce n'est pas ce dossier-là. Ici, c'était des patients qui étaient tous considérés comme éligibles.

**Pierre Cochat, Président.-** Je suis d'accord et de toute façon l'étude ne répond qu'à cela. Je propose que nous commencions par voter entre suffisant et insuffisant. Comme vous le voyez, la revendication du laboratoire était un SMR important, une ASMR IV et un ISP. Malgré cela, je propose que nous votions entre suffisant et insuffisant, avec toutes les incertitudes qu'Etienne a mises en avant notamment sur la survie globale.

*(Il est procédé au vote par appel nominatif.)*

**Stéphanie Luzio, pour la HAS.-** Vous étiez 22 votants. Il y a 15 voix pour un vote insuffisant, 3 voix pour un vote suffisant et 4 abstentions.

**Pierre Cochat, Président.-** Merci.

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