



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 8 mars 2023

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. ADCETRIS - Examen – Réévaluation suite à résultats étude post-inscription

Pierre Cochat, Président.- Nous attendons que l'experte se connecte et nous démarrerons sur ADCETRIS.

Stéphanie Luzio, pour la HAS.- Sur ce dossier, il n'y aura pas de déport et il n'a pas été identifié de lien susceptible de placer Madame Vignon en situation de conflit d'intérêts.

Pierre Cochat, Président.- Très bien.

(Marguerite Vignon rejoint la séance.)

Pierre Cochat, Président.- Bonjour, Madame Vignon. Merci de nous rejoindre pour la réévaluation d'ADCETRIS, qui va d'abord nous être présentée par notre chef de projet. Nous vous passerons ensuite la parole. En tant que rapporteurs internes, nous aurons le Professeur Sylvie Chevret et le Docteur Etienne Lengliné.

Un chef de projet, pour la HAS.- Bonjour à tous. Vous allez examiner la spécialité ADCETRIS, le brentuximab vedotin, en poudre pour solution à diluer pour perfusion dans le cadre de sa réévaluation sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités. Une extension d'AMM a été octroyée le 15 mai 2020 dans le traitement du lymphome anaplasique à grandes cellules systémique chez les patients adultes non précédemment traités, en association avec le cyclophosphamide, la doxorubicine et la prednisone, donc le protocole CHP.

L'indication revendiquée par le laboratoire dans le cadre de cette réévaluation est dans le traitement des LAGCs non précédemment traités, en association avec ce même protocole, uniquement en absence de mutation ALK ou en présence de mutation ALK chez les patients ayant un score IPI supérieur ou égal à 2.

L'évaluation initiale a été réalisée le 9 septembre 2020. La commission a octroyé un SMR important et une ASMR III par rapport au protocole CHOP, à savoir le protocole CHP + vincristine, dans l'indication faisant l'objet de la réévaluation. Un SMR insuffisant a été octroyé chez les patients ayant une mutation ALK avec un score IPI inférieur à 2.

Ainsi, les revendications du laboratoire sont la conservation des conditions d'inscription dans l'indication ayant fait l'objet d'une ASMR III.

Lors de l'évaluation initiale, le laboratoire a fourni les données de l'analyse principale de l'étude clinique de phase 3 ECHELON-2, qui est une étude de supériorité réalisée en double aveugle, comparant le groupe ADCETRIS + le protocole CHP versus le protocole CHOP chez les patients atteints d'un lymphome T périphérique non prétraités. Il est à noter que seuls 70 % des patients inclus correspondent à une population ayant le sous-type LAGCs, correspondant à notre population d'intérêt.

Le critère primaire, qui était la survie sans progression dans la population en ITT, évalué par un CRI, était significatif. Concernant la survie sans progression dans la population d'intérêt évaluée par un CRI, celle-ci aussi était significative avec un hazard ratio de 0,59 et un p de

0,0031. En ce qui concerne la survie globale dans la population en ITT, le pourcentage de décès était de 23 % dans le groupe ADCETRIS versus 32 % dans le groupe CHOP, mettant en évidence une différence statistiquement significative.

Néanmoins, les médianes de survie globale n'ont pas été atteintes. Enfin, la survie globale dans la population d'intérêt n'est évaluée qu'à titre exploratoire et montre que les médianes ne sont pas atteintes non plus.

Au regard de cette réévaluation, le laboratoire nous a transmis une analyse de suivi en date du 5 novembre 2020. Il est à noter que les résultats d'imagerie médicale n'ont pas été transmis au comité indépendant. Ainsi, les résultats fournis par le laboratoire concernent uniquement l'évaluation de la survie sans progression selon l'investigateur et non selon un CR comme dans l'analyse principale.

Concernant le critère de jugement primaire, le hazard ratio évalué par l'investigateur sur la survie sans progression dans la population ITT est de 0,70. La survie sans progression dans le sous-groupe LAGCs évaluée par un CRI, donc sur notre population d'intérêt, n'est pas disponible. Néanmoins, pour l'investigateur, le hazard ratio est de 0,55. Nous disposons de données de survie globale dans la population en ITT avec un hazard ratio de 0,72 et des médianes de survie globale toujours non atteintes. Concernant la survie globale dans le sous-groupe d'intérêt, qui est une analyse exploratoire, les médianes ne sont pas atteintes et le hazard ratio est de 0,66.

Enfin, aucune donnée de qualité de vie n'est disponible et les données de tolérance sont similaires entre les deux analyses. Pour terminer, il est à noter que le laboratoire nous a transmis pour cette réévaluation une étude en vie réelle observationnelle rétrospective sur la cohorte REALYSA ainsi qu'une étude réalisée à partir du PMSI.

Les points de discussion soulevés pour ce dossier concernant l'analyse de suivi ECHELON-2, sont :

- que la SSP est évaluée par l'investigateur et non par un CRI, comme dans l'analyse principale, donc il y a un certain biais d'évaluation ;
- que les données sur la survie globale dans l'indication de l'AMM attendues pour la réévaluation sont issues d'une analyse en sous-groupe exploratoire suite à la restriction du périmètre de l'AMM ;
- que 24 % des patients du groupe CHOP ont reçu ADCETRIS ;
- qu'il y a une absence de données de qualité de vie.

Pour les études REALYSA et le PMSI, on observe le caractère observationnel et rétrospectif de l'étude REALYSA avec un très petit effectif de l'ordre de 21 patients dans l'indication revendiquée et les données de l'étude en vie réelle à partir du PMSI dont les résultats d'efficacité sont difficilement interprétables.

Enfin, c'est un profil de tolérance qui est similaire, marqué par une toxicité neurologique et hématologique.

Comme dit précédemment, sur ce dossier nous avons trois experts, le Docteur Vignon, le Docteur Chevret et le Docteur Lengliné.

Je laisse la parole aux experts.

Pierre Cochat, Président.- Merci bien. C'est à vous, Madame Vignon.

Marguerite Vignon.- Bonjour. Merci beaucoup de m'avoir proposé la réévaluation de ce dossier pour l'évaluation de l'adjonction d'ADCETRIS sur le protocole CHP, donc le protocole classique pour le lymphome T ALK- ou ALK+ avec un score IPI supérieur à 2.

Pour revenir rapidement sur la pathologie, le lymphome T anaplasique est une hémopathie considérée comme rare puisque les lymphomes T représentent un sous-groupe moins fréquent que les lymphomes B et c'est un sous-groupe plutôt rare. Il touche essentiellement des sujets jeunes.

Dans l'entité des lymphomes T anaplasiques, on distingue deux sous-types très distincts en termes de pronostic :

- le lymphome T anaplasique ALK+, qui est plutôt une pathologie quasiment de l'enfant ou de l'adolescent et de l'adulte jeune, qui quand il est pris à des stades précoces a un taux de survie globale qui est bon, autour de 80 % ;
- le lymphome T anaplasique ALK-, dont le pronostic est franchement moins bon, qui touche les sujets plus âgés avec une survie à 5 ans qui est de l'ordre de 46 % et des rechutes qui ont lieu souvent précocement dans les deux premières années qui suivent la chimiothérapie de première ligne.

En termes de standard de traitement actuel, chez les patients ALK+ localisés, donc au stade I ou II, qui ne sont pas concernés par cette réévaluation, le protocole CHOP avec l'adjonction de l'étoposide a montré de très bons résultats. C'est le standard de traitement.

Par contre, chez les lymphomes T anaplasiques ALK+ de stade III ou IV ou les lymphomes T anaplasiques ALK-, sur les bases de l'étude ECHELON-2, c'est déjà l'adjonction du brentuximab en première ligne qui est recommandée et dans les recommandations européennes, le brentuximab se place déjà en première ligne et est utilisé régulièrement depuis l'obtention de l'AMM. Le bras comparateur, à l'époque de l'étude, était bien le CHOP. Actuellement, le standard de traitement du fait de cette étude est brentuximab-CHP.

En ce qui concerne la réévaluation du laboratoire, c'est une réévaluation qui est exploratoire. Nous sommes face à une étude randomisée en double aveugle qui a été menée entre 2013 et 2016, avec 70 % des patients qui étaient porteurs d'un lymphome T anaplasique, des PFS qui ont été évaluées par un comité indépendant et qui était très supérieures, et des études de survie à 5 ans qui sont présentées dans le dossier du laboratoire avec, même si ce sont des données exploratoires, une survie à 5 ans qui est bien supérieure chez les patients qui ont reçu du brentuximab, de l'ordre de 60 mois versus 23 mois dans le bras placebo. Par contre, les médianes ne sont pas atteintes quand on regarde le sous-groupe des lymphomes T anaplasiques.

C'était supérieur pour tous les critères secondaires. Le taux de réponse objective était supérieur dans le bras avec le brentuximab, la PFS était également supérieure. En ce qui concerne la toxicité, on peut noter un peu plus d'effets indésirables dans le groupe CHP avec en particulier plus de neutropénies fébriles, mais pas d'excès de mortalité. La neuropathie périphérique, finalement, était comparable dans les deux bras avec en particulier, quand on regarde l'étude à 5 ans, a priori une correction des neuropathies périphériques.

En ce qui concerne les patients qui ont reçu du brentuximab en deuxième ligne, le retraitement par brentuximab a été effectué chez des patients qui ont reçu du brentuximab en première ligne, soit 29 patients, ou chez des patients qui n'en ont pas reçu, soit 54 patients, avec des taux de réponse objective chez les patients qui reçoivent le brentuximab en deuxième ligne qui est un peu moins bon, qui est de l'ordre de 50 %.

Il y a également des données de vie réelle qui ont été présentées par le laboratoire et qui concernent un tout petit sous-groupe de patients, ce que l'on peut tout à fait expliquer par le fait que c'est quand même une pathologie rare. Il y a l'étude observationnelle du LYSA qui a repris les patients qui ont été traités dans le cadre de l'AMM entre 2018 et 2021. Comme je vous l'ai dit, les résultats de cet essai et l'obtention de l'AMM ont changé les pratiques, et en fait les patients ont été traités par brentuximab en première ligne dès 2018. 21 patients correspondaient à l'AMM, avec des taux de réponse qui ont l'air quand même de confirmer les données de l'essai, avec des taux de survie sans progression de l'ordre de 80 %.

Les données de PMSI sont extrêmement difficiles à interpréter. On retrouve des patients qui ont été traités par brentuximab. Il est quand même très compliqué de savoir quelle était leur anatomopathologie et quel était leur stade initial, mais ce que l'on peut dire, c'est que la plupart des patients traités par brentuximab-CHP pour l'indication lymphome anaplasique n'ont pas été retraités dans l'année qui suit et ont reçu les cures de traitement, ce qui a l'air de montrer qu'il n'y a pas eu de toxicité particulière et qu'il y a eu une PFS correcte.

Concernant l'apport du médicament, il y a un rationnel physiopathologique à utiliser le brentuximab puisque c'est un anti-CD30 et les cellules T anaplasiques expriment le CD30. Il est recommandé en première ligne chez les patients ayant un lymphome T anaplasique ALK- et les patients ayant un lymphome T anaplasique ALK+ avec un stade Ann Arbor élevé. Ce sont des patients qui sont de pronostic défavorable, qui en l'absence de ce traitement représentent un besoin médical non couvert, puisqu'on n'a pas une survie qui est satisfaisante. Cela représente un échantillon de patients peu fréquent, comme le confirment les études de vie réelle.

Je suis disponible si vous avez des questions.

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

Etienne Lengliné, Vice-Président. - Honnêtement, je n'ai pas grand-chose à ajouter. C'est un dossier que nous avons vu en 2020. C'est une étude qui a été plutôt bien menée. La difficulté, c'est que les critères d'inclusion dans cette étude étaient tous les lymphomes T périphériques et l'AMM n'a été donnée que pour les lymphomes anaplasiques alors que c'était une étude qui avait été plus ou moins demandée par l'EMA initialement, puisque ADCETRIS était déjà utilisé depuis 2013 chez les patients qui étaient en rechute de cette maladie. Il est un peu

dommage de ne pas avoir donné l'AMM dans tout le périmètre de l'étude ou de ne pas avoir mené une étude que dans les lymphomes anaplasiques. Cela ne change pas ce que nous étions dit en 2020.

Les données que nous voyons aujourd'hui ont l'air d'être assez cohérentes avec ce qui avait été analysé en 2020. Je n'ai pas grand-chose à ajouter. Évidemment, le suivi a été fait par les investigateurs puisque l'analyse principale avait déjà été vue, en tout cas celle qui avait été menée par le comité indépendant de relecture. Les hazard ratios sont plutôt stables dans le temps.

Sylvie a fait un rapport aussi, je la laisserai peut-être commenter. Franchement, je n'ai pas grand-chose à ajouter, j'étais plutôt pour maintenir l'évaluation qui avait été faite à l'époque.

Pierre Cochat, Président.- Très bien, merci. Sylvie Chevret ?

Sylvie Chevret, membre de la CT.- J'ai juste été interrogée sur la répétition de l'analyse de survie qui montre des HR qui sont diminués, ce qui généralement est attendu. Je pense que je vous avais envoyé une publication qui montre que dans les critères censurés, quand on répète les analyses avec un suivi plus prolongé, on a tendance généralement à avoir une estimation plus précise de l'effet du traitement, et cela va souvent dans le sens d'une diminution puisqu'on a initialement tendance à surestimer le bénéfice des traitements. Le HR de décès passe de 0,66 à 0,72 sur la population globale et de 0,74 à 0,66 sur les LAK.

Effectivement, je suis d'accord avec Etienne, il n'y a pas grand-chose à dire en termes de modification des conclusions, même si on peut remarquer que l'intervalle de confiance du bénéfice en survie sur la sous-population qui a été retenue n'est plus significatif puisque la borne supérieure de l'intervalle de confiance dépasse 1, certes pas de beaucoup, mais à 1,01. C'est donc compatible avec l'absence d'effet.

Ce qui m'a surpris, c'est qu'il y a des censures précoces que je trouve un peu inexplicables dans les documents que l'on nous a transmis, même si comme ils concernent le bras CHOP, en définitive cela ne peut que défavoriser la comparaison, puisque si ces censures sont des événements, ils vont être tous dans le bras contrôle. Cela dit, il n'y a pas d'explication quand même.

La deuxième chose est que l'allure des courbes montre possiblement des risques non proportionnels, donc un effet qui diminue au cours du temps, même si on peut imaginer que le traitement expérimental puisse expliquer le fait que les malades aient eu une voie de recours à recevoir en cas de progression.

Globalement, je voulais juste souligner que par rapport au contrôle du risque alpha, puisque c'est ce qu'on m'avait demandé, il n'y a pas de contrôle dans ces analyses sur la survie puisque c'est un critère secondaire sans aucun contrôle des risques d'erreur et que la répétition des courbes de survie dans une analyse de ce type est souvent attendue, notamment pour mieux quantifier le bénéfice et l'estimation du bénéfice plus que la démonstration statistique.

J'ai terminé.

Pierre Cochat, Président.- Merci beaucoup à tous les trois. Serge Kouzan ?

Serge Kouzan, membre de la CT.- J'ai deux questions. Premièrement, avez-vous une idée du rationnel de la restriction de l'AMM initiale ? Deuxièmement, j'ai noté qu'il y avait une réponse lors du retraitement, de l'ordre de 59 %. Je voulais savoir si dans le suivi au long cours de ces malades, lorsqu'ils rechutent, on les traite pendant la même durée que le traitement initial. Y a-t-il des troisièmes retraitements, etc. ?

Marguerite Vignon.- Pour le rationnel je n'ai pas la réponse claire, mais ce qui est sûr, c'est que les lymphomes T anaplasiques expriment tous le CD30. Ce sont vraiment des immunothérapies qui sont liées à la présence de la cible et les lymphomes T n'ont pas tous une surexpression du CD30. C'est vrai qu'il faudrait, et d'ailleurs c'est ce qu'on fait souvent en pratique, avant de mettre du brentuximab, vérifier en anatomopathologie l'expression du CD30 et restreindre l'utilisation aux patients qui expriment le CD30. C'est vrai que quand on étend aux lymphomes T anaplasiques, c'est comme dans le lymphome de Hodgkin, on est sûr que la cible est présente donc il y a un vrai rationnel à utiliser la drogue.

En ce qui concerne les retraitements, ce sont des pathologies extrêmement graves surtout quand elles rechutent, qui peuvent rechuter sous des formes très sévères, avec des cellules circulantes, avec des atteintes cutanées, des atteintes d'organes. Ce sont des patients qui sont souvent très difficiles à rattraper et quand on peut, on utilise des autogreffes voire même on discute l'allogreffe. On est sur des traitements très lourds et avec des pronostics défavorables. Même si les patients répondent, et là on a 50 % de réponses, ce ne sont pas forcément des réponses que l'on arrive à maintenir en l'absence d'autogreffe ou d'allogreffe. On a rarement des troisièmes lignes. On est vraiment dans une logique où il vaut mieux utiliser les meilleures drogues dès le début pour guérir le maximum de patients.

Pierre Cochat, Président.- Merci. Albert Trinh Duc ?

Albert Trinh Duc, membre de la CT.- J'ai une question au chef de projet. Ai-je bien compris qu'il y avait 24 % des patients dans le bras contrôle qui avaient eu brentuximab ? Est-ce que c'est comme cela qu'il fallait que je le lise ou est-ce que je n'ai pas bien compris ?

Un chef de projet, pour la HAS.- Tout à fait.

Marguerite Vignon.- A la rechute, oui.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- À la rechute, c'est habituel.

Etienne Engliné, Vice-Président.- En fait, depuis 2013, il y a une AMM pour les lymphomes anaplasiques en rechute. On voit ce traitement en première ligne mais c'est un traitement qui était déjà utilisé pour les patients qui rechutaient, notamment après CHOP.

Albert Trinh Duc, membre de la CT.- On ne tient donc pas compte de cela quand on fait l'évaluation du critère de jugement principal. Ils sont sortis de l'étude, s'ils sont en rechute.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Bien sûr que non. J'attire votre attention sur le fait que ce que nous comparons, ce sont deux stratégies de traitement qui consistent soit à commencer directement par le brentuximab soit à attendre la rechute. Maintenant, le fait qu'il y ait des changements de traitement en cours de route, c'est la vraie vie. Il me semble que nous sommes là pour étudier l'effet sur la population globale qui reçoit ce traitement

indépendamment de ce qui lui arrive après. C'est la différence entre l'efficacité et l'efficacité des Anglo-Saxons.

Albert Trinh Duc, membre de la CT.- D'accord, mais c'est donc en faveur du médicament, au niveau de la taille de l'effet, puisque dans le bras contrôle tu as mis le traitement, et s'ils n'avaient pas eu ce médicament, l'effet devrait être encore plus grand.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Possiblement, oui. Il n'y a pas de démonstration.

J'ai oublié de dire une chose. J'avais été interpellée aussi sur le fait que vous disiez qu'on ne pouvait pas estimer le bénéfice absolu du médicament parce que les médianes n'étaient pas atteintes. Je trouve cela étonnant comme remarque dans la mesure où pour des maladies pas très graves, le temps d'observer la médiane peut être très long. Je pense que c'est fallacieux, comme explication. Le bénéfice absolu, on peut le mesurer sur un taux de survie à une date d'intérêt. Ce n'est pas parce qu'on ne dispose pas de la médiane de survie que l'on ne peut pas estimer le bénéfice absolu. Il faut faire attention.

Etienne Lengliné, Vice-Président.- Je suis tout à fait d'accord avec cela parce que là, les patients atteignent des plateaux. La plupart de ces gens qui n'ont pas rechuté à une certaine date mourront d'une autre maladie. Il n'y a pas toujours des médianes.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Les médianes, on ne les observe que dans les maladies avec des mortalités très importantes. Heureusement, on n'est pas toujours dans cette situation. Faites attention, n'écrivez pas que l'on ne peut pas mesurer le bénéfice absolu parce que la médiane n'est pas atteinte. C'est ce que je voulais rappeler.

Pierre Cochat, Président.- Serge Kouzan.

Serge Kouzan, membre de la CT.- J'avais une petite question pour suivre ce que vient de dire Sylvie. C'est vrai que pour la médiane, il faut attendre que 50 % des gens meurent. Est-ce qu'alternativement, il n'y a pas d'autres seuils plus pertinents compte tenu de l'agressivité moindre de certaines maladies, pour dire « on va faire l'analyse, non pas à 50 %, mais à 75 % » ?

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Non. Généralement, on choisit un temps donné qui peut avoir un sens dans la maladie, et surtout par rapport au suivi de l'étude. Si tu as une étude qui a un suivi de 2 ans, tu ne vas pas donner des estimations à 10 ans.

La deuxième chose, c'est qu'il y a des mesures qui ont été mises en avant mais qui nécessitent aussi de tronquer les courbes à une date donnée. Ce sont les fameuses RMST. C'est la différence des moyennes de survie tronquées à une date donnée, mais cela ne résout pas le problème, il faut choisir une date d'intérêt qui généralement est liée à la maladie, je pense, ainsi qu'à l'étude et au suivi dans l'étude.

Nous l'avons déjà vu. Là, par exemple, vous pouvez dire que dans les 5 ans, il y a un bénéfice moyen de survie de X mois. C'est une autre façon de mesurer un bénéfice absolu. C'est en travaillant sur l'aire entre les deux courbes de survie, qui quantifie un peu la différence et le bénéfice moyen, et j'insiste sur la moyenne. Ce n'est pas pour tout le monde. On n'a pas du

tout la possibilité de mesurer l'effet d'un traitement au niveau individuel. C'est toujours au niveau de la population, bien sûr.

Pierre Cochat, Président.- Merci. S'il n'y a pas d'autres questions ou commentaires, Madame Vignon, nous vous remercions beaucoup pour votre analyse et votre temps.

(Marguerite Vignon quitte la séance.)

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Je n'ai pas compris pourquoi ils avaient demandé une réévaluation.

Pierre Cochat, Président.- Elle était prévue, je crois.

Un chef de projet, pour la HAS.- La réévaluation était demandée par la commission au regard des nouvelles données.

Pierre Cochat, Président.- Albert ?

Albert Trinh Duc, membre de la CT.- Dans l'épidémiologie, on avait tout à l'heure que les ALK+ avec un IPI supérieur à 2 avaient une mortalité à 5 ans qui était inférieure à 50 %. Si à l'évaluation à 5 ans la médiane de survie n'a pas été atteinte, faut-il l'interpréter comme le fait qu'il s'agit de patients moins graves que ce que l'on pouvait attendre, Sylvie ?

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Je ne suis pas sûre de comprendre ce que tu veux me faire dire.

Albert Trinh Duc, membre de la CT.- Normalement, les ALK+ avec un IPI supérieur à 2 ont une mortalité à 5 ans qui est inférieure à 50 %, 50 % étant la médiane, j'imagine. Là, nous avons un suivi à 5 ans dans l'étude et la médiane de survie n'a pas été atteinte. Cela veut-il dire qu'ils sont finalement moins graves que ce que l'on aurait pu imaginer, puisque les 50 % n'ont pas été atteints ? Est-ce que ce que je dis est vrai ?

Sylvie Chevret, membre de la CT.- C'est une constatation. C'est une observation. Après, c'est l'interprétation que l'on peut faire pour expliquer ces différences, parce que dans le bras CHOP aussi ils ont une survie médiane qui n'est pas atteinte.

Albert Trinh Duc, membre de la CT.- C'est bien ce que je voulais dire. C'est que la population globale de l'étude était finalement moins grave. Cela ne change pas grand-chose mais finalement, cela va peut-être modifier l'épidémiologie de la maladie.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Comme le traitement des malades en rechute a manifestement été modifié, je pense que cela veut dire que la prise en charge globale de ces malades s'est peut-être améliorée par rapport au pronostic qu'on nous a présenté, qui est peut-être maintenant un peu dépassé. Je ne sais pas ce qu'en pense Etienne. C'est le problème des comparaisons historiques.

Etienne Lengliné, Vice-Président.- Clairement, le médicament a apporté un progrès dans la prise en charge de ces patients en rechute, même en première ligne. C'est devenu un standard de traitement. Probablement que le pronostic s'est amélioré avec le temps.

Pierre Cochat, Président.- En tout cas, nous n'avons pas d'argument pour modifier l'avis précédent qui, je vous le rappelle, était un SMR important et une ASMR III. Nous vous proposons le maintien, mais nous allons voter. Il n'y avait pas de demande d'ISP. Je vous propose de voter.

Stéphanie Luzio, pour la HAS.- Vous votez pour ou contre le maintien.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Stéphanie Luzio, pour la HAS.- Vous étiez 22 votants. Il y a 22 voix pour le maintien de l'avis.

Pierre Cochat, Président.- Merci.

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