



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 24 mai 2023

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. **BRUKINSA (CT AP-205) BEIGENE FRANCE - Examen Post-AMM - Première demande**

2. **BRUKINSA 80 mg (LZM) (zanubrutinib) (CT-20231) BEIGENE FRANCE - Examen Extension d'indication**

M. Le Pr COCHAT, Président.- On va voir maintenant BRUKINSA, puisqu'il y a une experte, Marguerite Vignon, qu'on fait rentrer.

(Le Docteur Marguerite Vignon rejoint la séance.)

M. Le Pr COCHAT, Président.- Bonjour Madame Vignon. Désolé pour ce petit retard. Merci de nous rejoindre pour l'évaluation de BRUKINSA. On va d'abord écouter notre chef de projet, ensuite vous-même, ensuite le professeur Sylvie Chevret.

M^{me} KELLEY, pour la HAS.- Sur ce dossier, il n'y a pas de déport. Il n'a pas été identifié de liens susceptibles de placer Madame Mignon en situation de conflit d'intérêts.

Un chef de projet pour la HAS.- Bonjour à tous. Vous allez examiner la spécialité BRUKINSA zanubrutinib, en gélule dans le cadre de son inscription au droit commun sur la liste des spécialités agréées en ville et à l'hôpital, ainsi que sa demande d'accès précoce post-AMM. Cette spécialité possède une extension d'AMM depuis le 28 octobre 2022 dans l'indication en monothérapie pour le traitement des patients adultes atteints de lymphome de la zone marginale ayant reçu au moins un traitement antérieur à base d'anticorps anti-CDV.

L'indication revendiquée par le laboratoire est celle de l'AMM. Ainsi, celui-ci revendique au titre du droit commun un SMR important, une ASMR IV dans la stratégie thérapeutique, pas d'ISP et un positionnement en deuxième ligne de traitement. Il revendique de plus un accès précoce post-AMM.

Pour cette évaluation, le laboratoire nous a transmis les données de l'analyse en date du 31 mai 2022 de l'étude clinique de phase II MAGNOLIA, qui est une étude mono-bras visant à mesurer le taux de réponse globale chez les patients en rechute ou réfractaires d'un *lymphome de la zone marginale*, incluant 68 patients.

Le critère primaire, qui était le taux de réponse globale évalué par un CRI, est de l'ordre de 68,2 % et avec un taux de réponse complète de 25,8 % sur une durée médiane de suivi de 28 mois.

En ce qui concerne les critères de jugement secondaire d'intérêt ne présentant aucune gestion du risque alpha, ceux-ci sont à titre exploratoire, avec une survie sans progression de 70,9 %, une durée de réponse médiane non atteinte, et une survie globale de 80,6 % à 36 mois. La qualité de vie bien qu'analysée n'est qu'exploratoire.

Enfin, concernant la tolérance, on observe 48,5 % d'effets indésirables de grade 3 et plus, 41,1 % d'effets indésirables graves et 79,4 % d'effets indésirables sans intérêts particuliers.

Il est à noter que le laboratoire nous a transmis également les données d'une étude de comparaison indirecte ajustée par appariement, ayant pour objectif de comparer les effets du zanubrutinib à ceux de l'ibrutinib ou du rituximab. Néanmoins, des limites sont observables et seront discutées par la suite par le Docteur Chevret.

De plus, le laboratoire possède une étude clinique d'efficacité post-autorisation qui est attendue par les autorités. Cette étude de phase III est une étude comparant BRUKINSA en association au rituximab *versus* revlimid plus rituximab. Le rapport final est prévu pour 2027.

Concernant les points de discussion que l'on peut avoir sur ce dossier, il y a l'étude MAGNOLIA. Ici, les points de discussion sont le fait qu'il s'agisse d'une étude de phase II incluant 66 patients dans l'analyse d'efficacité et sans comparateur. On peut se poser la question de la pertinence du taux de réponse globale comme critère de jugement principal dans une maladie indolente, une durée de suivi qui est relativement courte et l'impossibilité de tirer des conclusions formelles sur la quantité d'effets du traitement.

Concernant les comparaisons indirectes, il y a un nombre important de limites qui sont associées à ces comparaisons, ne permettant pas de déterminer la place de BRUKINSA par rapport aux comparateurs. La stratégie thérapeutique sera développée par la suite, mais il est à noter que l'on peut se poser la question de l'existence de traitements appropriés en deuxième ligne et plus, avec l'existence du rituximab, de l'ibrutinib, qui sont tous les deux recommandés par l'ESMO et disponibles en pratique.

Enfin, il est à noter qu'une étude post-inscription est attendue, mais en association avec le rituximab et non en monothérapie, comme dans l'indication de l'AMM.

Les experts sur ce dossier sont le Docteur Marguerite Vignon et le Docteur Sylvie Chevret. Je leur laisse la parole.

M. Le Dr VIGNON.- Bonjour. Merci beaucoup de m'avoir proposé l'inscription de ce dossier. Je voulais juste revenir un peu sur le contexte du lymphome de la zone marginale. Le lymphome de la zone marginale, c'est une pathologie qui, pour nous, est rare. C'est le troisième lymphome indolent par ordre de fréquence. C'est une maladie qui est indolente, avec un pronostic qui est en général favorable, avec des durées de survie qui sont au-delà de 10 ans, sauf chez les patients qui sont les plus défavorables, c'est-à-dire les patients qui ont une forme nodale et les patients qui rechutent précocement après la première ligne de traitement, donc dans les deux ans qui suivent la première ligne de traitement.

Une autre évolution défavorable concerne les patients qui ont une transformation en un lymphome de haut grade et qui représentent actuellement un besoin médical non couvert, mais qui ont une stratégie thérapeutique différente.

En ce qui concerne les sous-types histologiques, le diagnostic du lymphome de la zone marginale est parfois difficile, avec des zones de chevauchement entre d'autres lymphomes

indolents, entre la maladie de Waldenström, et on distingue trois sous-types différents : les lymphomes de la zone marginale splénique, les lymphomes de la zone marginale associés aux muqueuses et les lymphomes de la zone marginale modaux. On sait que les lymphomes de la zone marginale associés aux muqueuses répondent parfois à une simple antibiothérapie, en particulier pour les lymphomes de la zone marginale gastrique qui sont liés à *Helicobacter pylori*.

En ce qui concerne la stratégie thérapeutique actuellement recommandée. Chez les patients qui sont non symptomatiques, on peut proposer une simple surveillance. Il est connu que le fait de surveiller d'abord ne diminue pas l'espérance de vie de ces patients. Chez les patients qui ont un lymphome de la zone marginale gastrique associée à l'*Helicobacter pylori*, l'antibiothérapie seule peut suffire.

Chez les patients qui ont une indication de traitement, cette indication de traitement peut être discutée d'un centre à l'autre. On va proposer d'emblée une association de quelque chose à base du rituximab. Cela peut être du rituximab seul, comme cela a été proposé, en particulier chez le lymphome de la zone marginale splénique, ou du rituximab associé à de la chimiothérapie, type CHLORAMINOPHENE ou bendamustine.

En rechute, trois options thérapeutiques sont proposées actuellement par l'ESMO, le rituximab seul, le rituximab et le revlimid, et le rituximab associés à une thérapie ciblée. Actuellement, l'ibrutinib est disponible. Aux Etats-Unis, ils ont aussi donné des autorisations pour les inhibiteurs de P3-kinase, et actuellement, nous discutons de la place du zanubrutinib dans cette indication.

Ce qu'il faut savoir, c'est que ces recommandations ne reposent pas sur des essais de phase III. On est face à une maladie qui est rare et beaucoup d'essais finalement s'intéressent aux lymphomes indolents dans leur globalité. C'est très difficile d'avoir un essai qui s'occupe exclusivement de lymphome de la zone marginale. La plupart des essais regroupent des lymphomes folliculaires, des lymphomes du manteau, des lymphomes de la zone marginale, et c'est souvent des analyses en sous-groupes qui sont disponibles ou des essais de phase II, comme pour l'ibrutinib par exemple. Actuellement, les recommandations ne reposent pas sur des essais de phase III randomisés, mais plutôt sur des essais de phase III, avec des analyses en sous-groupe ou des essais de phase II.

En ce qui concerne l'essai qui est présenté par le laboratoire, l'essai Magnolia, c'est un essai de phase II multicentrique qui inclut 68 patients. Un des points forts de cet essai, c'est exclusivement des lymphomes de la zone marginale. Comme je vous le disais, il y a tout de même peu d'essais qui s'intéressent exclusivement à cette pathologie. C'étaient des patients relativement graves, 25 % des patients avaient plus de 70 ans. On avait tout de même 30 % de patients qui étaient réfractaires au rituximab, et 40 % des patients qui avaient évolué dans les deux ans, donc une population relativement sévère.

Les critères de traitement ne sont pas très bien détaillés.

Le point de critique principal, c'est effectivement le critère de jugement principal, puisque la réponse globale n'est pas du tout considérée comme un *surrogate* marqueur de survie dans

cette maladie. Il n'y a pas de données qui permettent d'établir ça. Le fait d'avoir une réponse complète, on ne sait même pas si c'est vraiment meilleur à long terme. Encore une fois, on est dans une maladie relativement indolente.

En ce qui concerne la PFS, nous avons des données à deux ans. 70 % de PFS à deux ans, c'est bien, mais c'est ce qu'on obtient avec la majorité des traitements qu'on connaît actuellement. C'est encore difficile d'avoir une idée effectivement de la quantité d'essais. Ce qui est intéressant dans cette étude, ce sont aussi les données de tolérance.

On peut voir que finalement, avec la durée médiane de suivi qui est de l'ordre de trois ans, on a à peu près la moitié des patients qui continuent le traitement, avec tout de même environ 7 % des patients qui arrêtent pour intolérance. La plupart des effets secondaires sont de grade 1 ou 2. On n'a pas beaucoup d'effets secondaires cardiaques. On a par contre des effets secondaires infectieux qui concernent tout de même 30 % des patients qui présentent un effet secondaire infectieux grave au moins de grade 3.

En conclusion, c'est difficile de donner un avis très clair sur ce dossier. Si l'on reprend un peu la position actuelle des groupes coopérateurs, actuellement en première ligne, on propose un traitement à base de rituximab, en deuxième ligne, on va essayer de proposer un traitement qui va être efficace. On ne va pas attendre une deuxième rechute et on va privilégier un traitement par thérapie ciblée parce qu'en première ligne, *a priori*, il y aura eu de la chimiothérapie. A ce moment-là, on va plutôt s'orienter vers le traitement qui sera le moins toxique possible. La question qui va se poser derrière, sachant que l'on a actuellement accès à l'ibrutinib, c'est de savoir si l'on considère vraiment que le zanubrutinib est moins toxique que l'ibrutinib. A ce moment-là, le médicament se positionne. Il y a eu des essais randomisés dans la LLC entre les deux, et on va essayer de choisir le traitement qui sera le moins toxique possible. La question va être à quel point on est persuadé de la meilleure tolérance du zanubrutinib *versus* l'ibrutinib.

Cela va être difficile de répondre à cette question sans essai de vraie vie et sans données de pharmacovigilance, je pense. Actuellement, on va probablement avoir tendance à utiliser cette drogue si elle est disponible pour toutes les données que je viens de vous donner.

En ce qui concerne l'accès précoce, pour moi, les critères sont tout de même remplis. On est face à une maladie qui est rare, qui est grave, en particulier chez les patients qui sont réfractaires, qui rechutent après deux ans. On a un médicament qui est un mécanisme d'action original puisque c'est une thérapie ciblée. On connaît son efficacité dans d'autres maladies, dans d'autres lymphomes indolents, et il y a des arguments au moins pharmacologiques pour dire qu'il y a un meilleur ciblage de la BTK par rapport à l'ibrutinib et une diminution du risque cardiovasculaire.

Le plan de développement est tout de même intéressant puisque cet essai, dont on aura les résultats en 2027, qui permet de randomiser par rapport au revlimid, permettra tout de même d'avoir une réponse sur le positionnement thérapeutique de l'un par rapport à l'autre.

Ce qu'il faut aussi savoir, c'est que le plan de développement du médicament c'est aussi actuellement de faire passer les inhibiteurs de BTK dès la première ligne, puisqu'il y a aussi

des essais randomisés en première ligne, rituximab revlimid *versus* rituximab ibrutinib. C'est un essai qui va ouvrir bientôt en France.

Je suis disponible, si vous avez des questions.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Très bien. Merci. Serge.

M. Le Dr KOUZAN, membre de la CT.- Oui, merci de votre avis qui est...

M. Le Pr COCHAT, Président.- Excusez-moi, il y avait une intervention avant de Sylvie Chevret. Désolé. Je te repasse la parole après, Serge.

M^{me} Le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Je vais aller vite. C'est encore un essai non comparatif avec une comparaison indirecte. Il y a des différences sur l'essai, c'est qu'il s'intitule phase II. Il n'a pas la prétention à être un essai de phase III. Il est tout de même mieux conduit que les deux précédents. Je trouve que justement, par rapport à ce que nous avons vu tout à l'heure, il y a moins d'analyses dans tous les sens. Il y a un calcul d'effectif qui a été fait, qui est respecté. Une analyse est présentée sur un critère principal.

La critique que j'avais sur le critère principal, c'était le fait qu'ils ont utilisé la meilleure réponse possible. Il me semblait que dans ces médicaments, on pouvait avoir des réponses tardives, et ça me gêne un peu que tous les patients n'aient pas le même suivi pour évaluer la réponse. Je me suis demandé si cela pouvait être modifié, mais sûrement que dans le sens d'une augmentation.

Il y a tout de même 40 % d'évènements indésirables de grade 3. J'ai trouvé que ce n'était pas négligeable, mais on en a déjà parlé.

Sur les comparaisons indirectes, elles sont aussi de meilleure qualité, notamment c'est lié aussi, je pense, aux comparateurs existants, qui ont été évalués dans le cadre d'essais thérapeutiques. Ce qui fait que l'on sait bien que la qualité des données d'essais est tout de même meilleure que celle des données de vie réelle. Nous avons deux comparaisons indirectes qui sont proposées à travers des MAIC, puisqu'il s'agit de données publiées soit *versus* ibrutinib, soit *versus* rituximab.

Ce qui m'a frappée, c'est qu'il y a beaucoup d'essais possibles et ils n'en ont sélectionné que deux en fonction du nombre de sujets, et de suivi, etc. Ils ont comparé la survie de l'essai thérapeutique à ces deux essais, ces deux traitements. Ils ont pris en compte les facteurs de confusion dont on a parlé tout à l'heure, le sous-type, la progression dans les 24 mois et l'état réfractaire en rechute, ou l'âge. C'est ce qui a été présenté comme les cinq variables définies par les experts, même si le plus souvent, leur analyse princeps a ignoré le délai de progression dans les 24 mois qui n'a été inclus que dans une analyse de sensibilité.

La deuxième chose que je voulais dire, c'est que tout ce qui m'a frappé, c'est que ce ne sont pas des mêmes populations. Vous vous souvenez que les MAIC fournissent une estimation de l'effet sur la population ciblée par le comparateur, c'est-à-dire soit sur la population de l'essai qui a évalué l'ibrutinib, soit sur la population qui a évalué le rituximab. Cela diffère de la population de l'essai MAGOLIA, surtout en termes de nombre de lignes antérieures, puisqu'on

a des proportions de malades qui ont eu plus de trois lignes antérieures qui varient de 14 % dans la population traitée par rituximab, à un quart dans celle de l'essai MAGOLIA, à un tiers dans celle traitée par ibrutinib.

Enfin aussi, en termes de pourcentage de malades réfractaires au dernier traitement, puisque cela varie de 20 % dans la population traitée par ibrutinib, à 30 % dans la population traitée par zanubrutinib et à 100 % dans la population traitée par rituximab. Si ce sont des facteurs qui peuvent éventuellement être modificateurs d'effets, je me suis demandé dans quelle mesure les comparaisons pouvaient vraiment être mises côte à côte pour comparer l'effet, puisque ce sont des populations différentes.

Dans tous les cas, on trouve des différences en faveur de leur traitement sur la PFS, mais absolument pas sur la survie. Je ne sais pas si vous pouvez montrer les courbes, mais elles ne sont pas différentes du tout. Il n'y a pas de bénéfice en survie de BRUKINSA par rapport ni à l'ibrutinib ni au rituximab. C'était surtout ce qui était recherché par ces comparaisons indirectes. Merci.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Très bien. Merci Sylvie. Serge.

M. Le Dr KOUZAN, membre de la CT.- Je voulais juste demander à Madame Vignon si elle pensait que la mise à disposition dans le cadre de l'accès précoce allait impacter défavorablement sur le recrutement des essais comparateurs en cours que l'on attend pour 2027.

M. Le Dr VIGNON.- Je ne suis pas sûre qu'il y ait beaucoup de centres français qui soient ouverts dans cet essai comparateur. Comme c'est une pathologie qui est plutôt indolente et qu'on n'a pas tellement tendance à référer à des centres de référence ces patients qui sont traités localement. Je ne pense pas que cela influe tellement.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Merci. Etienne Lengliné.

M. Le Dr LENGLINE, Vice-Président.- J'avais une question sur la place de l'ibrutinib, l'autre inhibiteur de BTK. Il n'a pas d'AMM en Europe, et est utilisé, mais hors AMM. L'AMM aux Etats-Unis a été donnée sur la base d'une étude qui est assez similaire à celle qu'on voit aujourd'hui. C'était une phase II non comparative, avec une soixantaine de patients. Il vient d'être retiré aux Etats-Unis par l'échec de l'étude de phase III confirmatoire. Je suis un peu inquiet sur l'analyse de cette étude. Sans étude comparative, c'est très difficile de savoir quelle est la place du médicament, ce que cela apporte.

En plus, je trouve que ce n'est pas évident de se faire une idée de notamment de qui, des patients de l'étude qui étaient inclus, avaient vraiment des critères de retraitement et auraient pu éventuellement bénéficier d'une reprise, par exemple de rituximab. Les patients qui rechutent tardivement, parfois, peuvent tout de même bénéficier de traitements qui ont été faits en première ligne. Je trouve que ce n'est pas vraiment pas un dossier facile à analyser.

M. Le Dr VIGNON.- Je suis tout à fait d'accord avec toi. Pour répondre, sur la place de l'ibrutinib, actuellement, les patients en première ligne ont rituximab ou rituximab plus

chimio. Cela dépend un peu de la gravité initiale et des centres. En rechute, on aura tout de même tendance à proposer un traitement « chemo-free ». Ce qui est ce qui est sûr, c'est que c'est souvent l'ibrutinib qui sera choisi.

Déjà, le comparateur qui est proposé, rituximab revlimid n'a pas l'AMM non plus. De toute manière, on est sur du hors AMM, et on aura tendance à proposer de revlimid. Je pense qu'on réfléchit beaucoup par analogie. Déjà, ce sont les recommandations. Puis c'est tout de même une maladie qui est assez cousine de la maladie de Waldenström, où les inhibiteurs de BTK ont fait leur place petit à petit. Après, ce qui est compliqué, c'est qu'on est tout de même face à une pathologie rare qui est mal définie, histologiquement, et on n'aura pas de données de meilleure qualité, je pense. C'est-à-dire faire un essai randomisé spécifiquement dans lymphome de la zone marginale, ils sont en train de le faire, mais c'est tout de même quelque chose dont on n'en sort pas tout... Ce n'est pas comme dans la LLC qui est une pathologie beaucoup plus fréquente, donc on va avoir un programme de développement qui sera beaucoup plus rigoureux. Actuellement, l'inhibiteur de BTK est utilisé en rechute et hors AMM, c'est une option qui est largement utilisée.

Après, pour revenir sur le retrait d'AMM aux Etats-Unis, tu m'as envoyé les données. Ce qui est étonnant, c'est que leur essai de phase III est un essai en association ibrutinib plus chimio, alors que ce n'est plus du tout comme ça qu'on les utilise. On a bien vu que c'était très toxique une association d'inhibiteur de BTK en association avec la chimiothérapie. Donc actuellement, ce qui est proposé, c'est essentiellement la monothérapie ou l'association avec du rituximab, surtout face à une maladie indolente.

M. Le Dr LENGLINE, Vice-Président.- Je pense que c'est à la demande de la FDA d'avoir une phase III comparative.

M. Le Dr VIGNON.- Ils ont choisi une étude un peu étonnante. Parce que dans un lymphome de la zone marginale en rechute, on n'aurait vraiment pas tendance à faire R-CHOP plus ibrutinib.

M. Le Dr LENGLINE, Vice-Président.- Ça me paraît un peu agressif.

M. Le Dr VIGNON.- Oui.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Merci. Hugues Blondon.

M. Le Dr BLONDON, membre de la CT.- Oui, je reprends un peu les mêmes interrogations qu'Étienne. Nous connaissons un peu en gastroentérologie ce type de lymphomes, notamment avec les lymphomes du Malte que l'on rencontre occasionnellement. Je me pose vraiment la question du rapport bénéfice-risque de ce médicament.

En effet, pour ces pathologies souvent indolentes, c'est compliqué de ne pas avoir de preuve d'un bénéfice clinique, notamment en termes de survie, d'autant que le bénéfice en termes de réponses pour lesquelles on ne connaît pas réellement la valeur est tout de même contrebalancé par des événements indésirables qui sont fréquents, importants, et susceptibles d'altérer fortement la qualité de vie de patient, dont je répète que la pathologie

est indolente, par ailleurs. Donc, je m'interroge réellement sur le fait de savoir s'il y a un rapport bénéfice-risque qui est suffisant pour le remboursement.

M. Le Dr VIGNON.- C'est une maladie qui est très hétérogène. On a d'un côté le lymphome gastrique lié à *Helicobacter pylori* qui, avec 15 jours d'antibiotiques, va probablement guérir effectivement. Mais de l'autre côté du spectre, on a tout de même le lymphome de la zone marginale nodale, quand il rechute dans les deux ans après le début du traitement, ce qui représente 20 % des malades, l'espérance de vie est inférieure à cinq ans. On a aussi des patients qui ont besoin d'un traitement. C'est tout le travail de la RCP, je pense, de bien réussir à définir ces patients et de ne pas surtraiter des patients qui n'en ont pas besoin. Là, je vous rejoins tout à fait. Il y a un travail important à ne pas utiliser des médicaments, juste parce qu'ils sont disponibles. Il faut savoir garder les indications, garder vraiment des procédures très strictes sur les indications de traitement. Mais il y a tout de même une partie des patients qui peut potentiellement décéder du lymphome. C'est à ce moment qu'il faut proposer à ces patients le meilleur traitement possible.

Encore une fois, on va avoir du mal à avoir des données carrées. Et encore une fois, les traitements qu'on utilise actuellement finalement ne reposent pas sur des données de meilleure qualité que ce qu'on nous propose aujourd'hui. Là, ça semble évident de choisir rituximab revlimid comme comparateur, mais ça repose sur un essai de phase II qui incluait à la fois des folliculaires et des lymphomes de la zone marginale. C'est ce qui est compliqué : en dehors des données de vie réelle qui sont importantes, je pense, on aura peu de données d'autre qualité.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Très bien. On vous remercie beaucoup pour votre intervention et vos réponses à nos questions. Merci, Madame Vignon.

(Le Docteur Marguerite Vignon quitte la séance.)

M. Le Pr COCHAT, Président.- Y a-t-il d'autres questions ou commentaires. On va devoir voter l'AP qui était en post-AMM et le droit commun. Le bureau se questionnait un peu sur l'accès précoce, mais on a eu des éléments de réponse qui étaient intéressants malgré les réserves soulevées par Etienne. Autrement, on proposait un SMR important, une ASMR V dans la strate. Je propose que l'on vote le droit commun d'abord.

M^{me} KELLEY, pour la HAS.- SMR, ASMR dans la stratégie.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Oui, il n'y a pas d'ISP.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} KELLEY, pour la HAS.- Il y avait 20 votants sur ce vote, 19 voix pour un SMR important, 1 voix pour un SMR faible, et 20 voix pour une ASMR V dans la strate.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Très bien. On passe à l'accès précoce. Si le chef de projet peut nous mettre la diapo.

M^{me} KELLEY, pour la HAS.- On vote pour ou contre l'accès précoce dans un premier temps.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} KELLEY, pour la HAS.- On a 20 votes pour ce vote, 19 voix contre, 1 voix pour, 1 abstention.

On va voter sur les critères. Toujours pareil, les quatre critères dans l'ordre qui vous est présenté à l'écran : premier, maladie grave, rare ou invalidante ; seconde, absence de traitement approprié ; critère médicament présumé innovant ensuite ; et mise en œuvre du traitement qui ne peut pas être différée. Oui : cela veut dire que le critère est rempli pour l'accès précoce. Non, il ne l'est pas.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} KELLEY, pour la HAS.- Vous étiez 20 votants sur ce vote. Sur le premier critère le médicament concerne une maladie grave, rare ou invalidante, on a 19 voix pour, 1 abstention. Sur le second critère, absence de traitement approprié, nous avons 18 voix contre, 1 pour, 1 abstention. Ce critère n'est donc pas rempli pour l'accès précoce. Sur le troisième, présumé innovant, on a 12 voix contre, 7 voix pour, 1 abstention. Le critère n'est pas rempli non plus pour l'accès précoce. Et le dernier critère, la mise en œuvre du traitement ne peut être différée, il est là encore non rempli : 18 voix contre, 1 voix pour, 1 abstention. Donc un refus.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Très bien merci.