



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. EBVALLO 2,8 x 10⁷ - 7,3 x 10⁷ cellules/mL dispersion injectable (CT AP-199)
PIERRE FABRE SA - Examen Post-AMM - Première demande**

2. EBVALLO 2,8 X 10⁷ - 7,3 X 10⁷ CELLULES/mL (tabelecleucel) (CT-20229) PIERRE FABRE SA - Examen Inscription (CT)

M. Le Pr COCHAT, Président.- On va passer à IMFINZI, IMJUDO.

Un chef de projet pour la HAS.- On a notre expert externe pour EBVALLO, est-ce possible d'intervenir les deux, pour qu'on puisse la libérer.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Tout à fait.

M^{me} KELLEY, pour la HAS.- Je la fais rentrer.

(Le Docteur Gwenaëlle Roussey rejoint la séance.)

M. Le Pr COCHAT, Président.- Bonjour Gwenaëlle, merci de te joindre à nous et désolé pour le petit retard.

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

M. Le Pr COCHAT, Président.- Très bien. On va voir le dossier EBVALLO à la fois pour l'accès précoce et pour l'inscription dans le droit commun. Il va nous être présenté par notre chef de projet. Ensuite, on te passera la parole. Ensuite, on aura l'intervention des professeurs Castaigne et Chevret.

Un chef de projet pour la HAS.- Bonjour à tous. Vous examinez en effet aujourd'hui la demande d'inscription et d'accès précoce post AMM de la spécialité EBVALLO à base de *tabelecleucel*, une dispersion injectable. Il s'agit de lymphocytes T, de donneurs stimulés à reconnaître EBV. C'est un représentant de la famille de l'immunothérapie *allogénique*. Je laisserai nos experts revenir sur le mécanisme d'action.

L'indication AMM est identique à l'indication revendiquée pour l'accès précoce post-AMM, à savoir en monothérapie dans le traitement des patients adultes et pédiatriques âgés de deux ans et plus atteints d'une maladie, lymphoproliférative post-transplantation et positive au virus **d'Epstein-Barr**, récidivante ou réfractaire, qui ont reçu au moins un traitement antérieur. Une précision supplémentaire, pour les patients ayant reçu une transplantation d'organes solides, le traitement antérieur comprend la chimiothérapie, sauf si celle-ci est inappropriée.

Cette spécialité a reçu une AMM sous circonstance exceptionnelle. De plus, elle était disponible en France sous le format d'accès compassionnel depuis septembre 2020, sans recueil de données, et cela a concerné 25 patients, dont 4 patients pédiatriques. Dans le cadre

de cette AMM, sous circonstances exceptionnelles, le titulaire de l'AMM devra fournir des mises à jour annuelles sur toute information concernant l'efficacité et la tolérance de ce produit.

Une étude de tolérance, non interventionnelle, post-autorisation va également être mise en place pour évaluer le médicament aux conditions réelles d'utilisation en Europe. Et nous attendons également les résultats finaux de l'étude en cours, l'étude ALLELE que je vais vous présenter succinctement. Ces résultats sont attendus pour fin 2027.

Concernant les revendications du laboratoire dans cette indication, pour le droit commun que nous allons voir en premier, il revendique un SMR important, une ASMR III dans la stratégie thérapeutique, un intérêt de santé publique et une place dans la stratégie qui correspond à celle de son indication.

Je laisserai nos experts revenir sur la stratégie thérapeutique, mais simplement un élément de contexte. L'objectif de prise en charge dans ces maladies lymphoprolifératives à EBV, c'est d'améliorer l'immunité du patient receveur pour contrôler l'infection à EBV, cela tout en évitant le risque de rejet de greffe, et également d'éliminer les lymphocytes B qui ont été infectés et transformés par le virus. Cela passe notamment, pour les traitements de première intention, par une diminution de l'immunosuppression, lorsque cela est possible, par un traitement par rituximab qui est hors AMM, mais recommandé et potentiellement par un protocole de chimiothérapie de type CHOP, surtout en cas de transplantation d'organes solides.

Je vais vous présenter succinctement les données disponibles. Il s'agit de l'étude ALLELE. Il s'agit d'une étude non comparative, composée de deux cohortes, la cohorte des patients ayant été transplantés par des cellules souches hématopoïétiques et la cohorte de patients transplantés d'un organe solide. Initialement, il s'agissait de deux études qui ont été réunies pour constituer ces deux cohortes, suite à la demande de l'AMM.

En date du 5 novembre 2021, nous avons 43 patients au total, dont 6 enfants, et EBVALLO est administré sur un rythme de J1, J8, 15, sur des cycles de 35 jours jusqu'à obtention d'une réponse ou d'une toxicité considérée comme inacceptable. Le critère de jugement principal était le taux de réponse au global.

Je vous fais figurer sur la diapositive les données à trois analyses intermédiaires. Le taux de réponse globale obtenu est de l'ordre de 50 % dans la cohorte des transplantés modèle solide ou dans la cohorte des greffes de cellules souches hématopoïétiques. Je laisserai nos experts revenir dessus.

La qualité de vie est exploratoire. En termes de tolérance, il est à noter que concernant déjà l'exposition au traitement, la durée médiane de traitement était de l'ordre de deux mois, un peu plus longue dans la cohorte des cellules souches hématopoïétiques, avec 2,8 mois en médiane et 1,9 mois dans le groupe des transplantés d'organe solide. En médiane, 6 doses reçues dans la cohorte des organes solides et 9 dans la cohorte des cellules souches hématopoïétiques.

En termes d'évènements indésirables les plus fréquents, c'était : fièvre, diarrhée, nausées, neutropénies, fatigue. Un tiers des patients ont arrêté le traitement suite à un évènement indésirable, principalement à cause de la progression de la maladie. Il y a eu un cas d'insuffisance respiratoire et un cas d'ostéomyélite. Concernant les évènements indésirables conduisant au décès, nous avons 4 patients de la cohorte organe solide précédemment traités par rituximab, plus protocole de chimiothérapie, et 3 patients de la cohorte cellules souches hématopoïétiques qui ont eu un évènement indésirable conduisant en décès dû à une progression, un cas de Covid-19, un arrêt respiratoire, un syndrome de dysfonctionnement des organes et un choc. Nous avons eu 2 cas de rejets de greffe, mais c'était des évènements de grade 1.

Le laboratoire a également fourni une comparaison indirecte réalisée entre une partie des patients de l'étude ALLELE que je viens de vous présenter et des patientes d'une cohorte historique RS002. Le critère de jugement principal était la survie globale, et je laisserai le Professeur Chevret revenir sur cette comparaison.

Je laisse maintenant la parole à nos experts, en commençant par le Docteur Roussey.

M^{me} Le Dr ROUSSEY.- Bonjour. Je vous remercie de m'avoir invitée à participer à cette expertise. J'ai pris connaissance des éléments du dossier. Je fais un bref rappel, mais tout est déjà bien énoncé sur les syndromes lymphoprolifératifs observés après transplantation d'organes solides ou de cellules souches hématopoïétiques.

Dans cette situation, on s'intéresse notamment au PTLD lié à l'EBV. Ce sont des pathologies heureusement rares. Le risque est variable selon l'organe transplanté. Ce risque est plus important dans les transplantations d'organes thoraciques, par exemple. Il est variable selon le statut sérologique EBV du receveur au moment de la greffe, et selon le type de traitement immunosuppresseur. Le risque est variable aussi en fonction du délai de la transplantation. On a des PTLD plutôt précoces qui sont plus souvent liés à l'EBV, et on fait des PTLD plus tardifs. Mais on estime que globalement, le risque de présenter un tel désordre lymphoprolifératif après une greffe d'organes est de l'ordre de 2 % tous organes confondus, et de l'ordre de 3 % après une greffe de cellules souches hématopoïétiques.

Comme vous l'avez rappelé tout à l'heure, la stratégie thérapeutique est relativement bien codifiée au tout départ. C'est-à-dire qu'il faut dans tous les cas réduire, voire arrêter l'immunosuppression quand il s'agit d'une greffe d'organes, avec une autre méthode de suppléance, comme dans la greffe rénale. On utilise le rituximab en première intention, effectivement plus ou moins associée à une chimiothérapie, selon la sévérité initiale du PTLD et la tolérance du receveur.

Dans la situation où ces PTLD résistent à cette réduction de l'immunosuppression et à cette première ligne de traitement, le pronostic est sombre. C'est notamment le cas dans la cohorte historique à laquelle le résultat de l'étude ALLELE est comparé. Elle montre des médianes de survie extrêmement courtes, encore plus courtes pour les receveurs de cellules souches hématopoïétiques, mais on est dans des médianes de survie de moins d'un mois à quatre mois environ pour ces PTLD résistants.

Concernant la prise en charge de ces PTLD, autant la première ligne de traitement est assez codifiée et reprise dans toutes les recommandations, autant la stratégie pour ces PTLD résistants ou réfractaires n'est pas consensuelle. La place de ces thérapies cellulaires avec des cellules T cytotoxiques spécifiques de l'EBV peut se questionner.

Je ne suis pas du tout une spécialiste de ces prises en charge de PTLD, mais il y a d'autres thérapies cellulaires qui peuvent se discuter, comme les CART-T cells. Il y a d'autres biothérapies, des anticorps anti-PD-L1, anti-CD30 qui peuvent être discutées, mais là encore dans le cadre d'essais thérapeutiques ou de prise en charge un peu extrêmes. On est souvent dans des situations où il faut agir rapidement parce que les médianes de survie sont extrêmement courtes, donc il faut pouvoir proposer des traitements en quelques jours ou quelques semaines. Dans les recommandations, ils évoquent l'administration de ces CTL spécifiques ou l'inclusion des patients dans des essais cliniques pour tester d'autres molécules. En tout cas, il n'y a pas de traitement de référence consensuel en deuxième ligne, après l'utilisation du rituximab et de la chimiothérapie.

Vous avez rappelé les résultats de l'étude ALLELE, cette étude sur ces CTL spécifiques anti-EBV avec des restrictions HLA données. Visiblement, c'est un *pool* disponible. Effectivement, il n'y a pas de groupe contrôle parce que cette pathologie est extrêmement rare, donc on ne peut pas randomiser les patients. En plus il n'y a pas de traitement comparatif puisqu'on n'a pas d'alternative thérapeutique efficace. Ils ont choisi de comparer à une cohorte historique et de comparer la survie globale et la réponse au traitement.

Visiblement, les paramètres de réponse objective sont des paramètres habituels dans les pathologies hématologiques malignes. Ce qu'on peut observer dans cette étude avec la dernière analyse de juillet 2022, c'est que le taux de réponse globale est de 51 %, avec une réponse durable de plus de six mois, de 24,5 % et que la survie à un an est de l'ordre de 58 % pour les receveurs de greffes d'organes, et de 66 % pour les receveurs de greffes de cellules souches hématopoïétiques. Ce sont des résultats *a priori* bien supérieurs à ceux observés dans la cohorte historique. C'est un premier point.

Le deuxième point qui me semblait important, c'est que c'est un traitement qui est globalement très bien. Il y a des effets indésirables mineurs et à types de troubles digestifs, de neutropénie, de fièvre, qui semblent justement relativement mineurs par rapport à la gravité de la pathologie et au pronostic extrêmement sombre pour ces patients.

S'il s'agissait de répondre aux trois conditions qui étaient posées, pour moi, la réponse est oui. Il s'agit effectivement d'une nouvelle modalité de prise en charge qui permet d'apporter un changement substantiel aux patients qui présentent ces PTLD résistants et réfractaires. C'est effectivement important en termes d'efficacité, parce que cela augmente la survie globale et en termes de tolérance. *A priori*, un bénéfice attendu pour le patient. Ça répond actuellement à un besoin qui n'est pas couvert parce qu'il n'y a pas de traitement de référence en face.

Pour moi, le médicament est-il présumé innovant ? Oui. La mise en œuvre peut-elle être immédiate ? Oui. D'ailleurs, je pense que c'est pour cela qu'il a obtenu l'AMM alors que l'étude n'est pas finie. Effectivement, mais ça, c'est bien précisé dans le plan d'action, on a besoin d'un suivi à moyen et long terme, puisqu'on a assez peu de recul sur ce traitement, et

sur les patients. Aucun, je crois, n'a complètement terminé l'étude. Ce sera important de suivre ce traitement.

Je me posais même la question, mais ce n'est pas le but pour l'instant de ce produit, mais c'est de sa place dans une stratégie plus précoce, voire préemptive, notamment dans les situations de greffe d'organes où l'on fait face à des virémies EBV chez les receveurs qui parfois sont inquiétantes. Cela pourrait être une alternative, soit à l'absence de traitement, soit au rituximab. Mais ça, c'était une autre question ?

M. Le Pr COCHAT, Président.- Très bien. Merci beaucoup Gwenaëlle. Je passe la parole à Sylvie Castaigne.

M^{me} Le Pr CASTAIGNE, membre de la CT.- Merci. L'indication, je n'y reviens pas puisqu'on l'a déjà dite, en sachant bien que pour les greffes d'organes solides, il est demandé que les patients aient reçu en première ligne à la fois le MABTHERA et la chimiothérapie. Au contraire des greffes de cellules souches hématopoïétiques qui peuvent n'avoir reçu que le MABTHERA comme traitement de première ligne, puisqu'on sait de chez eux, la chimiothérapie en première ligne est tout de même difficile à réaliser à cause de la toxicité hématologique chez des patients qui sont en pleine reconstitution hématologique après une greffe de moelle.

Le produit EBVALLO, il faut savoir que c'est une immunothérapie cellulaire allogénique par des lymphocytes T spécifiques de l'EBV, et c'est la première immunothérapie allogénique qui reçoit une AMM, si je ne me trompe pas. L'intérêt, c'est que c'est une immunothérapie cellulaire par des lymphocytes T qui sont spécifiques, qui vont reconnaître simplement chez le receveur des cellules B infectées par l'EBV et qui ne vont pas agir sur d'autres cellules *a priori*. C'est un caractère restrictif de la spécificité HLA des lymphocytes T qui sont réinjectés, ce qui permet d'éviter une réaction du greffon contre l'hôte en utilisant ses lymphocytes T.

C'est le contraire de ce qui a pu être fait dans le passé dans les cas de PTLD post-transplant, en particulier de greffe de moelle, où l'on avait pu, pour traiter les patients atteints de lymphome, réinjecter des lymphocytes du donneur, ce qu'on appelle les DLI, et qui étaient efficaces sur la tumeur, c'est vrai. C'était un peu la preuve du concept que l'on pouvait utiliser des lymphocytes T dans cette indication. Mais à cause du caractère allogénique et dans le cadre d'une greffe de moelle, de réinjecter tous ces lymphocytes du donneur, on observait des réactions du greffon contre l'hôte très importantes. Là, comme c'est un traitement ciblé sur les lymphocytes B et à la fois qui respecte une spécificité HLA, on verra qu'on n'a pas de risque de GVH important en utilisant le produit EBVALLO.

La dernière caractéristique du produit qui en fait un produit tout à fait innovant, c'est que la disponibilité est importante, puisque les lots de produits proviennent d'une banque qui a été construite en prenant chez des donneurs sains qui n'ont rien à voir, bien sûr, ni avec le donneur ni avec le receveur de la transplantation, sains comme vous et moi, des cellules lymphocytaires. On a ensuite séparé les T de ces donneurs sains des B qui sont infectés par l'EBV. On a pu étendre la population de lymphocytes T en présence des lymphocytes T EBV et créer des lots de cellules T spécifiques des lymphocytes B EBV +. Et comme on connaît la caractérisation évidemment HLA de ces donneurs, on a fabriqué une banque de lymphocytes

T allogéniques avec des caractéristiques HLA bien connues, mais qui sont disponibles puisque ces lots de lymphocytes T sont congelés.

C'est ce qu'ils ont appelé des produits qui sont disponibles sur l'étagère. Cela permet d'avoir des produits qui sont disponibles en 5 jours, qui est évidemment très important dans cette indication, où l'on a vu que les patients étaient très gravement malades, et qu'ils mouraient très rapidement lorsqu'ils étaient en rechute d'un premier traitement. Voilà l'intérêt, si l'on peut dire, du produit.

Sur la diapositive suivante, c'est la même chose, mais avec un petit dessin. Vous voyez que le produit est disponible en 5 jours. Chaque cycle de traitement, comme vous l'avez vu, c'est une injection des ballots aux jours 1, 8 et 15. Ensuite, la période suivante permet d'apprécier, d'observer la tolérance du produit et éventuellement sa toxicité, et d'autre part son efficacité en refaisant des analyses et en particulier en refaisant un PETSCAN pour évaluer la réponse du lymphome. Le nombre de cycle et de médicaments, *a priori* dans le protocole, était pour trois cycles, on faisait trois cycles de médicaments. D'autre part, c'est un fait important, c'est qu'en l'absence d'une réponse partielle ou complète à une première injection d'un lot EBVALLO, on pouvait passer éventuellement, en cas de non-réponse ou de réponse insatisfaisante, à un lot d'EBVALLO, avec une restriction HLA différente. C'est-à-dire qu'on pouvait proposer un lot avec un allèle HLA différent puisque la plupart du temps, la spécificité HLA repose sur un allèle commun entre les lots qui sont injectés et entre l'HLA du receveur.

Je ne reviens pas sur le lymphome post-transplant. Effectivement, ils sont rares. Ce qui est évalué par le dossier, c'est qu'il y aura à peu près nécessité de ce traitement chez environ, parce que c'est très difficile d'avoir des incidences très précises de cette maladie, environ 65 à 100 patients par an chaque année en France.

Le traitement de première intention, il est important de voir qu'il est efficace, puisqu'à la fois la réduction de l'immunosuppression, le rituximab et plus ou moins la chimiothérapie en fonction du type de greffe peut entraîner des rémissions de bonne durée persistante à trois ans.

Ceci dit, 30 à 50 % environ de ces lymphomes vont rechuter après le traitement de première ligne. A ce moment-là, la rechute est le plus souvent, sauf exception, sous la forme d'un lymphome agressif qui est rapide d'évolution. Les survies médianes sont donc très faibles, puisque c'est un mois dans le cadre des greffes de moelle, et à quatre mois dans le cadre des transplantations d'organes solides, ce qui fait que la majorité des patients meurent dans le premier mois.

Il n'y a pas de traitement de référence. On peut théoriquement, si c'est possible, reprendre une chimiothérapie du type des chimiothérapies que l'on effectue dans les rechutes de lymphomes, mais elles sont souvent très toxiques. On peut faire une autre immunothérapie cellulaire. Dans le passé, depuis 20 ans, il y a eu des tentatives, c'est ce que je vous disais tout à l'heure. C'est-à-dire que c'est soit à partir des lymphocytes du donneur, quand un donneur est disponible, c'est-à-dire surtout après greffe de moelle de cellules souches hématopoïétiques, soit en essayant de créer des lots de lymphocytes autologues, en prélevant le receveur, en rendant très spécifiques les lymphocytes T prélevés et en les réinjectant. Cela

ressemble à ce qui est fait par exemple avec les CART-T, mais cela demande une technicité importante, et d'autre part, un délai de deux mois qui est peu compatible avec l'urgence du traitement le cadre de ces lymphomes post-transplant.

Ce qui fait que finalement, les DLI ne sont plus faites en France parce que le risque de GVH est beaucoup trop important. D'autre part, il n'y a qu'un seul centre en France qui essaye de créer des lymphocytes T spécifiques autologues, et c'est à Nancy, mais en réalité, très peu de patients peuvent bénéficier de cette thérapeutique.

Sinon, il y a des essais thérapeutiques avec des nouveaux médicaments. Il peut y avoir des inhibiteurs, des check-points inhibiteurs ou des chimiothérapies un peu plus modernes et moins toxiques. Mais, aucune indication n'a été portée pour aucun de ces médicaments ni pour les immunothérapies d'ailleurs. Ce qui fait qu'en réalité, il n'y a pas de comparateur disponible au sens où on l'entend. C'est ce qui justifie pour la firme de ne pas avoir fait d'études randomisées.

L'étude ALLELE vous a été rappelée, avec ses résultats. Ce qu'il faut savoir, c'est qu'il y a eu quelques particularités pour cette étude. D'abord, c'est une étude qui a débuté en 2018 et qui est toujours en cours, qui n'est pas terminée. C'est pourquoi il y aura un suivi qui a été demandé par l'EMA des résultats de l'étude évidemment.

D'autre part, dans cette étude ALLELE, il y a eu un regroupement de deux études puisqu'il y avait deux essais en cours, un dans le cadre des greffes allogéniques de moelle, et l'autre dans le cadre des greffes d'organes solides. Ces deux études ont été regroupées lors d'un amendement en mars 2019. Ceci était lié pour augmenter le nombre de patients dans l'étude, puisque ce qui caractérise cette étude ALLELE et ces résultats, c'est que l'on a des petits groupes de patients.

D'autre part, dans le cadre du dépôt d'AMM, pour obtenir une AMM sous circonstance exceptionnelle, l'EMA a demandé des analyses supplémentaires qui n'étaient pas prévues initialement au protocole. Ce sont ces analyses supplémentaires que l'on analyse. Celles de novembre 2021 qui donnent les résultats de l'étude, et celles demandées par l'EMA aussi en septembre 2022, qui est une étude de suivi pour avoir plus de recul.

La dernière chose, c'est que l'EMA a demandé que ne soient considérés que les résultats dans le cadre des greffes d'organe solide, concernant les patients qui avaient reçu à la fois le rituximab et la chimiothérapie, et qu'on ne considère pas dans les résultats les patients ayant une greffe d'organe solide qui n'avaient reçu que le rituximab en première ligne. Ceci parce que dans le protocole, il n'était pas précisé que dans quel cas on faisait ou pas simplement le rituximab ou le rituximab plus chimiothérapie chez les patients qui avaient reçu un organe solide.

Il y a des particularités méthodologiques évidentes dans cette étude.

Les résultats, comme vous l'avez vu, finalement, ça porte sur peu de patients, 16 patients en post-organe solide, 14 patients en post-greffe de moelle avec un lymphome. Quand on regarde les réponses, c'est à peu près autour de 50 %. Les médianes de survie sont de 16 mois

dans le cadre de transplantations d'organes solides et non atteintes dans le cadre des lymphomes post-transplantation de moelle, mais qui sont clairement plus importantes, comme cela a été dit, que ce que l'on observait historiquement.

Pour la tolérance, il y a 11,6 % de décès qui sont survenus dans les suites immédiates du traitement et qui sont liés dans 7 % des cas à des patients dont la progression du lymphome était au premier plan, et sinon des décès liés surtout à un problème infectieux. Aucun de ces décès dans le cadre du traitement n'a été relié absolument au produit, mais c'est une appréciation de l'investigateur.

Sur l'analyse suivante pour les comparaisons externes, c'est surtout Sylvie qui va pouvoir nous apporter son éclairage. En sachant qu'il y a eu deux sortes de comparaisons : une sur les résultats de la cohorte de novembre 2021, l'autre sur la cohorte de septembre 2022, donc deux comparaisons différentes. Il y a eu aussi encore une comparaison qui a été faite suivant que les patients de l'étude de contrôle avaient été traités entre 2000 et 2010, et 2010 et 2018, de façon à avoir une cohorte un peu plus moderne. Comme vous verrez, les différences sont significatives en faveur d'une durée de survie allongée chez les patients qui ont reçu le traitement par EBVALLO.

Ma discussion, pour ce qui est de l'inscription en droit commun EBVALLO : les points positifs du dossier, c'est clairement une innovation thérapeutique, même s'il y avait eu des essais anciens depuis 20 ans. Il y avait une preuve du concept, si on peut dire, depuis 20 ans, qu'une immunothérapie cellulaire T allogénique et spécifique de l'EBV pouvait être intéressante dans le cadre de ces tumeurs. Effectivement, comme l'a dit Madame Roussey, on envisage que ce traitement pourrait peut-être être utilisé dans l'avenir, si on en avait possibilité, plutôt dans la maladie, puisque là, on arrive en deuxième ligne, à un moment où la maladie est extrêmement agressive entraînant un décès très rapidement.

D'autre part, le poids positif bien sûr pour le produit, c'est qu'il est disponible immédiatement à partir d'une biobanque. C'est clairement plus facile évidemment que tout ce qu'on a vu dans le cadre des traitements par des lymphocytes T comme les CART-T par exemple.

L'efficacité du traitement, 50 % environ de réponses. Cela nous dit tout de suite qu'il y a 50 % environ des patients qui ne répondent pas. Là, on peut se demander pourquoi ce n'est pas clair dans le dossier. Il y a un certain nombre de patients qui meurent très vite parce que de toute façon, le lymphome était tellement agressif qu'ils sont d'emblée réfractaires au traitement. Il est possible aussi qu'il y ait des mécanismes de non-réponse que l'on ne connaît pas, mais qui seraient importants à connaître évidemment.

On a d'autre part quelque chose d'autre concernant la réponse. C'est qu'il y a un certain nombre de réponses partielles. Ces réponses partielles, on peut se demander quelle est exactement leur valeur par rapport aux réponses complètes. Ça non plus, on n'a pas donné dans le dossier pour nous dire l'avenir des réponses partielles par rapport aux réponses complètes.

Ensuite, la survie à un an. On a un faible recul dans ce dossier, avec une survie à un an qui est de 60 ou 70 %, alors que c'est vrai qu'historiquement, c'était un à quatre mois. On a un rapport

bénéfice-risque qui est favorable, même si je vous ai mentionné ces 11 % de décès. On n'a pas ce qu'ils appellent des effets secondaires spécifiques observés en excès qu'on aurait pu craindre avec des réinjections de ces cellules T. C'est-à-dire qu'on n'a pas de syndrome de relargage des cytokines, on n'a pas de rejet de greffe en excès, sachant que de toute façon, c'est un risque quand on traite ces lymphomes puisqu'on diminue l'immunosuppression, donc on a un risque de rejet de greffe parallèle. On n'a pas d'excès de GVH.

Par contre, les points négatifs, c'est ce que je viens de dire sur les réponses complètes. C'est-à-dire il n'y a que 31 ou 43 % de réponses complètes, et on ne connaît pas la signification clinique des réponses partielles. On a un manque de recul qui est évident puisqu'on a des médianes de recul qui sont de six mois, ce n'est tout de même pas beaucoup. Une chose que l'on ne peut pas savoir, c'est si ces cellules T vont persister chez le receveur, quelle sera leur durée de vie, et d'autre part, quelle sera à cause de cela, leur efficacité puisqu'on sait que ces patients vont continuer en plus à recevoir des traitements immunosuppresseurs. D'autre part, nous n'avons pas d'étude comparative, bien sûr, puisque c'était une étude mono-bras.

Pour terminer, en ce qui concerne le SMR, je ne l'ai pas dit, mais pour moi, il devrait être important. Quant à l'ASMR, il se disputera entre IV et V. Pour la discussion, ce que l'on va juger de la comparaison externe, une fois que Sylvie nous en aura parlé, est évidemment important pour notre réflexion.

Sur l'accès précoce, par contre, c'est plus facile de répondre, car le médicament est clairement pour moi innovant. Je ne reviens pas sur tout ce que j'ai dit. Sur le caractère de la pathologie rare et grave, c'est vrai pour les deux. Il n'y a pas de traitement approprié dans l'indication, c'est vrai également. La mise en œuvre du traitement clairement doit être la plus rapide, donc ne peut pas être différée. Je répondrai facilement, oui, aux quatre critères de l'accès précoce. La discussion sera surtout, comme d'ailleurs souvent sur SMR et ASMR. J'ai essayé d'aller vite.

M. Le Pr COCHAT, Président. - Parfait. Merci beaucoup. A Sylvie Chevret cette fois-ci.

M^{me} Le Pr CHEVRET, membre de la CT. - Je vais essayer d'aller vite aussi. Je vais juste redire un petit mot sur l'essai. Puisque c'est le deuxième essai de phase III mono-bras que l'on voit aujourd'hui. Celui-ci n'est pas comparatif du tout, il n'a pas du tout essayé de faire de comparaison avant/après. C'est juste un rapport, une estimation de taux de réponse. Il y a une comparaison à un taux historique sur le critère de jugement principal, où les hypothèses posées étaient un taux de réponse de 20 % en absence de traitement à un taux de réponse de 48 % avec le traitement.

Je voulais revenir sur les principes statistiques dont j'ai parlé tout à l'heure, qui ont été mis en exergue par l'EMA récemment sur ce type d'essai. Ils insistent beaucoup sur le fait que lorsqu'il s'agit d'une étude pivot, ces études doivent suivre les recommandations des études confirmatoires telles que dictées par l'ICH E9, et notamment une définition *a priori* des critères de jugement des hypothèses. Là, je dois avouer que le critère de jugement principal a été modifié en cours de route de façon post-TOS, et le calcul d'effectifs également, parce que je n'ai pas retrouvé le calcul d'effectif initial, mais cela m'a posé question dans la mesure où l'alternative est exactement celle qui est observée sur les données de l'essai. C'est sûrement

peut-être une coïncidence. Le calcul d'effectif a montré qu'il fallait 29 individus par cohorte, puisque les analyses principales dans le protocole sont basées sur les cohortes séparément.

La deuxième chose qu'ils ont faite, c'est qu'ils ont ajouté la cohorte de malades greffés par cellules souches hématopoïétiques. Je dois avouer que dans le protocole, ce n'est pas du tout présenté comme une combinaison de deux études. C'est présenté, comme l'ajout d'une nouvelle cohorte et on pouvait même penser que la cohorte de malades greffés de moelle était prospective et non pas rétrospective. Puisque là, dans les faits, il s'avère que ce sont des malades qui avaient déjà été inclus par ailleurs. Je trouve cela aussi un peu pas clair du tout dans le dossier et un peu critiquable d'avoir réuni deux études qui existaient précédemment.

La dernière chose que je voulais dire sur un plan statistique, sur cette étude, et je passerai aux comparaisons indirectes, c'est la multiplicité. Il y avait des analyses intermédiaires qui étaient prévues sur la cohorte de greffes d'organe solide, à 15 et 21 patients, mais dont les résultats ne sont pas du tout discutés, pour lesquels il y avait un contrôle du risque d'erreurs. En revanche, il n'y a pas du tout de contrôle de risque d'erreur sur toutes ces analyses que l'on voit notamment en mai 2021, qui a été d'ailleurs publié dans Blog en 2021, en novembre 2021, puis en juillet 2022. Cela fait au moins trois analyses supplémentaires qui ne sont pas encore terminales puisqu'on comprend que l'essai est encore en cours. Je trouve cela un peu problématique de voir tout de même toutes ces répétitions d'analyse sans en parler.

Je vais partir sur les comparaisons indirectes, sinon ça serait trop long. Il y a deux comparaisons indirectes qui sont présentées, ce qui diffère par le choix de la date index. Puisque la particularité des comparaisons indirectes, c'est que ce sont des comparaisons indirectes sur des données individuelles, puisqu'ils disposent d'une cohorte qui s'appelle RS002 de malades qui ont été regroupés. Ils vont faire une analyse basée sur un score de propension pour essayer d'estimer l'effet moyen du traitement chez les traités. C'est-à-dire qu'ils vont uniquement calculer des poids pour modifier la population de l'étude RS002, alors que les données de leur essai ne sont pas modifiées.

Pour calculer ces poids, je vous l'ai dit, il faut utiliser les facteurs de pronostics connus dans cette maladie. Ils en mettent beaucoup. La difficulté, pour moi, de ces comparaisons indirectes réside vraiment dans le choix de la date index. Ils en font deux. C'est plutôt bien discuté et bien vu.

La première, c'est de choisir la date de nouveaux traitements, ce qui permet d'éviter le biais d'immortalité, puisque tout le monde commence un traitement. Simplement, la population est relativement... Cela expose à un biais de sélection, et ça diminue les effectifs potentiels, puisque là, on n'a plus que 39 malades dans l'étude traitée *versus* 80 à peu près dans l'étude de la cohorte.

La deuxième date index, c'est à partir de la date de rechute, ce qui permet d'augmenter les effectifs, qui permet d'avoir une population sûrement moins sélectionnée, mais qui expose pour le coup au biais du fait que l'on va inclure dans le groupe contrôle des malades qui ont progressé tellement vite qu'ils n'avaient même aucune chance d'être traités. Je trouve qu'il y a tout de même un risque de biais d'immortalité qui est tout de même apparu, ou a minima au moins un biais de sélection. C'est-à-dire qu'il y a des malades potentiellement très sévères

qui ont été inclus. Et ce d'autant plus qu'il y a des données manquantes sur l'ECOG pour plus de 50 % des malades de cette cohorte, qui fait qu'on n'est pas vraiment assuré, qu'on ne disposait pas de malades particulièrement graves, des formes agressives dont a parlé Sylvie, qui ont pu contribuer à avoir cette chute de la survie dans ce groupe.

Enfin, il y a des analyses qui sont faites pour deux dates index. Puis là encore, on a droit à une actualisation des données puisqu'on a deux dates d'analyse en novembre 2021 et en juillet 2022.

Globalement, les critiques que j'en ai, c'est surtout sur le fait que je ne suis pas confortée de la comparabilité des deux populations après pondération, les différences moyennes standardisées sur les variables qui ont été intégrées dans le score sont bien contrôlées, sauf pour une dont on n'a pas parlé, qui est le délai entre la maladie et la rechute. Cela me semblait tout de même un marqueur, le délai étant d'autant plus court que la maladie est agressive sur l'une des deux dates index, cette variable n'est pas bien contrôlée.

Enfin, il n'y a pas l'ECOG dans ce score, donc tous les résultats qui sont présentés font l'hypothèse que les populations avaient le même ECOG, ce qui me semble tout de même un peu une hypothèse forte. C'est pour cela que je considère qu'on a tout de même un niveau d'incertitude assez élevé sur la comparabilité obtenue par pondération de la population RS002 pour s'assurer qu'elle représente une population similaire à celle de l'essai. C'était juste pour pondérer l'enthousiasme de l'effet montré avec un HR inférieur à 0,4 en termes de survie. Je trouve donc que le bénéfice en survie ne peut pas vraiment être estimé de façon fiable.

M. Le Pr COCHAT, Président. - Très bien. Merci pour ces précisions. J'avais deux questions, une première à Gwenaëlle et à Sylvie Castaigne, et une deuxième pour toi, Sylvie. Dans cette situation, ce qui est extrêmement efficace, c'est la baisse de l'immunosuppression. Or on a très peu de précisions là-dessus, aussi bien au moment de l'inclusion des patients que sous traitement. Or je pense que c'est un facteur, je ne sais pas si on peut le considérer comme confondant, mais qui influence de manière très importante les résultats.

D'autant que, et je ne suis pas tout à fait d'accord avec ce que tu disais, Sylvie Castaigne, le risque de rejet chez ces patients est finalement assez faible parce que l'infection EBV entraîne une tolérance assez incroyable. Les situations, en greffe d'organes, des rejets aigus dans ces cas sont finalement assez rares, en dépit de la baisse de l'immunosuppression. C'est ma première question.

Et pour Sylvie Chevret, j'ai bien compris tes réserves sur la comparaison, mais dans ce contexte précis, quel type de comparaison idéale tu aurais proposé ?

M^{me} Le Pr CASTAIGNE, membre de la CT. - Il n'y en a pas.

M^{me} Le Pr CHEVRET, membre de la CT. - Tu veux répondre, Sylvie déjà sur la première question.

M^{me} Le Pr CASTAIGNE, membre de la CT. - Sur les rejets ?

M. Le Pr COCHAT, Président. - Non pas tellement sur les rejets. C'est plutôt sur le niveau d'immunosuppression dans lequel se sont trouvés les patients, soit à l'inclusion, soit en...

M^{me} Le Pr CASTAIGNE, membre de la CT.- Effectivement, je n'ai pas vu de données très précises là-dessus. L'hypothèse est faite que lors du premier traitement. L'immunosuppression a été réduite. Effectivement, il n'y a pas de données quantitatives là-dessus.

M^{me} Le Dr ROUSSEY.- Je n'en ai pas trouvé non plus. C'est variable selon l'organe. Sur une transplantation cardiaque, parce qu'il y avait les plus gros receveurs, c'était rein et cœur. Je pense que l'immunosuppression est drastiquement réduite, voire arrêtée en transplantation rénale et simplement réduite en transplantation cardiaque. Mais il n'y a pas de données chiffrées sur le type de traitement immunosuppresseur arrêté ou réduit. On considère qu'ils ont fait le maximum avant, et qu'on est dans une situation où ils n'ont pas répondu ni à la réduction maximale de l'immunosuppression, ni au rituximab, ni à la chimiothérapie.

M. Le Pr COCHAT, Président.- C'est extrêmement hétérogène. C'est un facteur de différence entre les patients qui est majeur.

M^{me} Le Dr ROUSSEY.- C'est vrai qu'on n'a pas ces données.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Sylvie Chevret.

M^{me} Le Pr CHEVRET, membre de la CT.- D'abord, ce qui est fondamental sur un délai de survie, c'est effectivement le biais d'immortalité. Je trouve que présenter une analyse à partir de la date de rechute ne me semble pas une bonne idée à cause de ça. Parce qu'on sent bien que les malades de l'essai ont été sélectionnés pour pouvoir recevoir ces traitements, alors que dans la vraie vie, certains ont dû avoir des formes tellement agressives qu'ils n'ont même pas eu le temps d'être traités.

L'analyse avec la date index 1, qui utilise la date de début d'un nouveau traitement, me semble un peu plus adéquate. Le problème que j'ai dans celle-ci, c'est le fait qu'on ne sait pas s'ils sont vraiment identiques, parce que l'ECOG est manquant. Ils ne l'ont pas mis dans le score, mais ils ont mis les LDH et les LDH aussi sont manquants pour un malade sur quatre, sans qu'ils l'expliquent vraiment. A leur place, j'aurais soit imputé les données parce qu'il y a des méthodes d'imputation qui existent. On fait des analyses sur le sous-groupe des malades qu'il y avait un ECOG, je trouve que c'est déjà mieux que de ne pas le donner du tout en faisant comme si on supposait qu'il n'intervient pas. C'est un peu ce qui me gêne. Et ce pourquoi ces comparaisons sont faites, c'est pour essayer de prendre en compte le biais d'indications. Si l'on oublie une variable qui est hyper importante dans le choix thérapeutique tel qu'il me semble être l'ECOG, on biaise l'estimation que l'on a après l'effet du traitement. Cela me semble assez intuitif. Parce que d'un côté, vous avez des bons malades, de l'autre côté des mauvais. Après, la différence que l'on observe ne peut pas être simplement imputée aux différences de traitement. C'est juste cela.

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

M. Le Dr LENGLINE, Vice-Président.- Merci. J'avais une question. Je n'ai pas très bien compris. J'ai l'impression que c'est le premier produit à base de CTL anti-EBV qui a une AMM. Néanmoins, le traitement est préconisé dans des recommandations aussi anciennes que

début des années 2000, notamment dans les recommandations de l'ECIL pour la greffe de moelle, et les recommandations de la SFGM-TC en 2012. J'ai l'impression que ce traitement était déjà fait avant EBVALLO. Du coup, je voulais savoir quelles étaient les différences ? Était-ce les mêmes circuits ? Si c'est le cas, cela veut dire qu'il doit y avoir tout de même des séries avec pas mal de recul et des données un peu plus consistantes que celles du dossier dans la littérature que je ne connais pas bien.

La deuxième question, c'était par rapport à la comparaison, par rapport à des DLI notamment greffe de moelle avec le donneur, s'il est séropositif pour l'EBV, parce qu'il y a tout de même question de dose. Le risque de GVH est tout de même lié à la dose, si j'ai bien compris. La dose qui est injectée, c'est 50 millions de cellules trois fois de suite, ce qui correspondrait à de très faibles doses de DLI, avec un risque de GVH qui est probablement limité, et s'il y avait des séries de DLI faible dose avec donneur séropositif pour l'EBV dans cette situation ?

M^{me} Le Pr CASTAIGNE, membre de la CT.- Je ne sais pas si Madame Roussey, vous voulez répondre. J'ai regardé, mais pas en détail, toutes les sous-publications concernant d'autres lymphocytes T allogéniques. Que ce soit les DLI ou que ce soit des lymphocytes autologues prélevés, et rendus spécifiques, à chaque fois, ce sont des petits nombres de cas, des petites études. Dans les revues, comme par exemple celle de Prockop, que je trouve très bien faite, en 2021, ils disent que c'est à chaque fois des centres universitaires qui ont eux-mêmes fait des petites études, DLI, et recueil de cellules-T autologues, etc. Cela a été fait dans des laboratoires universitaires, mais jamais avec des techniques un peu industrielles qui permettraient de le faire à de nombreux patients.

J'ai interrogé Sylvain Choquet, qui connaît bien. Il m'a dit que pour les DLI, ça n'était plus fait en France parce que vraiment, le risque de GVH était trop important. De toute façon, les DLI ne pouvaient concerner déjà que les greffés de moelle, les lymphomes post-transplant, bien sûr.

Pour ce qui concernait les lymphocytes T autologues, il n'y avait qu'un laboratoire à Nancy qui le faisait et cela ne concernait que quelques cas, etc., et que ce n'était pas une technique évidemment qui pouvait être étendue à tous les lymphomes post-transplants. L'intérêt de là de ce médicament, c'est que c'est fait industriellement, que ce sont des banques prêtes à l'emploi, et on n'est pas du tout dans le même registre.

M. Le Dr LENGLINE, Vice-Président.- C'est un statut de thérapie cellulaire, quand c'est fait par un laboratoire, en gros en préparation de magistrale, et un statut de médicament pour quand c'est un produit fait par un industriel.

M^{me} Le Pr CASTAIGNE, membre de la CT.- Oui, c'est sûr. Il n'y a pas d'indication au sens où nous les reconnaissons, aux autres thérapeutiques d'immunothérapie préparées, comme tu le dis de façon magistrale. C'est ce que m'a dit Sylvain.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Merci. Jean-Christophe Lega.

M. Le Pr LEGA, membre de la CT.- J'avais deux questions. Merci beaucoup pour vos deux différentes analyses. La première, pouvez-vous nous rappeler pourquoi l'industriel ne pouvait

pas randomiser les patients dans un *design* qui serait plus optimal pour estimer les bénéfices éventuels de ce médicament.

La deuxième, qui est plus pour Sylvie, qui montre dans la MAIC des différences d'effets qui sont extrêmement importantes. Les différentes limites que tu as indiquées pourraient-elles annuler cette différence d'effet ?

M^{me} Le Dr ROUSSEY.- Je peux peut-être répondre pour la première partie de la question. Le choix de ne pas randomiser cette étude était d'une part sur la fréquence de la pathologie. Ce sont des événements très rares. Ils ont déjà du mal à recruter, c'est pour cela qu'ils ont regroupé leurs deux cohortes de patients.

La deuxième, c'est qu'il n'y a pas de traitement de référence avec lequel comparer. Sur CPTLD réfractaires, il n'y a pas de traitement. Il y a des essais proposés, il y a différentes molécules testées, mais rien de valide.

M^{me} Le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Sur la comparaison, c'est vrai que l'effet est tellement fort, on se dit qu'il y a toute une partie qui est liée au train sûrement. Ce que j'ai oublié de vous dire, c'est que pour que ces méthodes soient valides, on suppose qu'il y a un chevauchement des populations. C'est-à-dire que pour toute combinaison des facteurs pronostics, c'est-à-dire pour tout profil des malades, avant même de pondérer, on est censé avoir au moins un traité et un non traité. Quand je regarde la distribution, il ne donne que des *box-plot*, mais un *box-plot*, c'est tout de même informatif. On voit qu'un quart des malades est en dessous de la valeur minimale du score de l'autre groupe.

En bref, j'ai l'impression que tout de même, il n'y a pas une superposition. Pour toutes les valeurs du score, il y a des endroits où il ne devait pas y avoir de malades traités ou non traités. C'est ce qui me gêne. C'est que c'est ce que j'avais essayé de vous dire tout à l'heure en disant que les populations me semblaient être très différentes sur les bases originales, et que les poids pour les redresser, il faut s'assurer vraiment que tous les facteurs pronostics ont été pris en compte.

Pour avoir parlé hier avec Sylvie et Marion, j'avais l'impression tout de même que l'état général du patient capturait beaucoup de cette information, ainsi que le délai entre la maladie et la rechute, celui qui était le moins bien équilibré. Je dois avouer que les résultats sont encourageants et c'est vrai que c'est très important. Il y a une présomption d'efficacité, mais qui me semble encore incertaine, en termes de survie. Je trouve que se baser uniquement sur ces comparaisons, alors qu'il manque un peu plus de..., moins d'incertitudes sur le fait que les populations étaient vraiment comparables au départ, c'est-à-dire qu'il y avait à la fois des traités et des non-traités dans les deux groupes, quel que soit le profil des patients, et qu'on n'a pas inclus dans la population contrôle des profils de patients qui étaient vraiment trop différents des autres. C'est mon problème qui pourrait expliquer pourquoi.

Parce que quand on regarde des courbes de survie, on voit bien que la différence est liée tout de même à ce qu'on a vu tout à l'heure sur la vie réelle de ces patients, Sylvie nous a dit que la médiane de survie, je ne sais plus, c'était un ou quatre mois, c'était très faible. Ce qui me gêne, c'est qu'on n'a pas la courbe de survie sur la base non pondérée. Souvent, ils présentent

les deux, et parfois ils sont très peu modifiés, ce qui fait qu'on a l'impression qu'effectivement, les facteurs qui ont été pris en compte n'ont rien corrigé.

C'est un peu ça mon problème, c'est d'avoir l'impression que, comme l'a dit Paul, une fois les hypothèses sont violées. Pour que les méthodes marchent, il faut qu'il y ait, je vais dire des gros mots, la violation de l'hypothèse de positivité, c'est-à-dire qu'effectivement, pour tout profil de patients pronostics, on doit disposer de malades dans les deux groupes de traitement. Là, j'ai l'impression que ce n'est pas vrai. Ça conforte dans l'idée qu'on a des groupes qui ne sont pas échangeables.

Je ne peux pas non plus affirmer que les traitements n'apportent pas de bénéfice. C'est bien d'ailleurs la difficulté de l'ASMR V avec son libellé qui est tout de même très négatif. On devrait dissocier le fait que de temps en temps, on a des informations pour dire qu'il n'y a pas d'effet, et de temps en temps, comme ici, on a juste envie de dire qu'on n'a pas assez d'informations, il y a une incertitude qui nous permet de trancher sur le bénéfice en survie.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Très bien. Merci. On va terminer la discussion.

M^{me} Le Pr CASTAIGNE, membre de la CT.- Je peux juste ajouter quelque chose. C'est sûr qu'on est gêné pour apprécier complètement, parce que c'est une petite cohorte. En plus, il y a une hétérogénéité évidente des patients dans la situation de rechute et qu'on l'appréhende mal avec les résultats, et qu'on peut dire effectivement, dans le groupe traité par EBVALLO, il y avait un peu plus de sélection que ce qu'il y avait dans l'historique, c'est sûr.

M^{me} Le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Je ne sais pas, mais tu nous as dit tout à l'heure que le pronostic était différent selon le type de greffe. Il est dans le score, mais je pensais que cela pouvait jouer aussi sur la cohorte observationnelle.

M^{me} Le Pr CASTAIGNE, membre de la CT.- Oui. Mais comme l'ASMR V est particulièrement, on peut dire, péjoratif, en disant absence d'amélioration de service médical rendu, ce qui pour moi serait dur, concernant un produit que je considère comme tout de même intelligent. Par rapport à ce que l'on voit parfois, on a un truc qui est prêt à l'emploi, etc., qui est pourtant techniquement intéressant. Ce que je n'avais pas dit tout à l'heure, c'est qu'il y a un développement qui continue, puisqu'une étude continue dans d'autres lymphomes EBV, pas forcément les lymphomes seulement post-transplants. Je pense que ce produit a un avenir. C'est l'impression que me donne tout de même ce dossier.

Pour blaguer, comme je l'avais dit, parfois, il faudrait donner un IV et demi. Ce serait idéal, mais il n'existe pas. On est toujours dans la même histoire avec des maladies rares, très rares, donc difficile de faire de bonnes études. Puis des groupes comparateurs hétérogènes avec peu de patients, difficile de bien comparer, mais qui sont néanmoins graves. Là, c'est un traitement qui est innovant. C'est sûr qu'il apporte des réponses que n'apportent pas les thérapeutiques dont on dispose actuellement en deuxième intention, c'est-à-dire pas grand-chose, c'est-à-dire d'essayer de faire du sauvetage, du rattrapage comme on dit, et/ou du palliatif très souvent.

M^{me} Le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Ce qui me frappe, c'est qu'en définitive, dans ces essais qui se veulent pivots, il y a tout de même beaucoup de navigations à vue. On a l'impression, c'est pour ça que je trouve qu'on est dans des phases très préliminaires d'évaluation, puisqu'on change de critère de jugement, on change la définition de la réponse, on change la population cible. Il y a beaucoup de choses qui changent. On fait des analyses répétées qui ne sont pas prévues au protocole. C'est un peu dommage de donner des cohortes pour se faire battre. Parce que soit on est dans la recherche, et effectivement on navigue à vue, soit on veut avoir une étude pivot et à ce moment, c'est un peu dommage de s'éloigner autant des standards. Même dans le cadre d'un essai non randomisé, justement, on devrait être encore plus stringent. Il y en a qui le font, alors que là, je trouve qu'on a une impression de mauvais contrôles de ce qu'on fait.

M^{me} Le Pr CASTAIGNE, membre de la CT.- Encouragé par les autorités.

M^{me} Le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Oui, mais ça c'est un autre problème, oui je dois avouer...

M. Le Pr COCHAT, Président.- On va devoir s'arrêter là. Merci à Gwenaëlle pour ta présentation et ta réponse à nos questions. Bonne journée.

(Le Docteur Gwenaëlle Roussey quitte la séance.)

M. Le Pr COCHAT, Président.- Je ne sais pas si vous avez des commentaires supplémentaires. C'est un dossier difficile. Je pense que l'ASMR, pour répondre en partie aux questions, on peut l'évaluer dans la strate, parce que là, on n'a eu qu'une comparaison indirecte sur une seule étude. Je propose qu'on le positionne dans la strate. On va voter d'abord le droit commun, puis l'accès précoce. Pour le droit commun, le bureau proposait un important IV ou V en fonction des échanges avec les experts. Je vous laisserai évaluer suite à tout ce qui a été dit. D'un point de vue personnel, je rejoins pas mal les conclusions de Sylvie Castaigne. Puis on votera ensuite l'accès précoce globalement. Il y a un ISP aussi.

Un chef de projet, pour la HAS.- Pour l'ISP, on est sur un besoin non couvert. Le cas qui ressortirait, il y a peut-être la sept sur l'ISP. C'est éventuellement savoir si on reconnaît un impact supplémentaire sur la morbidité.

M. Le Pr COCHAT, Président.- C'est là où le niveau de la démonstration est discutable.

Un chef de projet, pour la HAS.- En fonction de votre appréciation.

M^{me} KELLEY, pour la HAS.- ISP, SMR et ASMR dans la strate.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} KELLEY, pour la HAS.- On a 21 votants, 19 voix contre l'ISP, 2 voix pour, donc pas d'ISP. 21 voix pour un SMR important. Pour l'ASMR, 14 voix pour une ASMR IV dans la strate, 7 voix pour une ASMR V. C'est donc : pas d'ISP, SMR important et ASMR IV dans la strate.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Très bien, je propose qu'on passe à l'AP.

Un chef de projet, pour la HAS.- Simplement un élément sur l'AP. Le laboratoire propose, pour l'accès précoce, une collecte de données en post-AMM. D'habitude, ce n'est pas ce que l'on fait. C'est pour cela que l'on voulait rapidement en discuter avec vous dans le cas de ce traitement et de ce dossier. Souhaitez-vous accepter la collecte de données ? Nous vous proposons, avec la cellule de données en vie réelle, de collecter en efficacité le temps jusqu'à l'arrêt du traitement et la survie globale, qui sont les deux variables d'efficacité que l'on collecte habituellement en oncologie.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Tout à fait d'accord avec la proposition.

Un chef de projet, pour la HAS.- En revanche, le laboratoire ne propose pas de collecte de qualité de vie. Voulez-vous qu'on se rapproche de lui pour avoir une collecte de qualité de vie ?

M. Le Pr COCHAT, Président.- Oui.

Un chef de projet, pour la HAS.- On va le contacter.

M. Le Pr COCHAT, Président.- C'est un peu dommage, si on recueille les deux autres paramètres de ne pas avoir la qualité de vie.

Un chef de projet, pour la HAS.- La tolérance sera collectée au travers du circuit classique de pharmacovigilance et de déclarations. Merci.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Merci.

M^{me} KELLEY, pour la HAS.- Merci pour l'AP, je vous propose un vote global

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} KELLEY, pour la HAS.- On a 20 votants, 19 pour et 1 abstention.

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

Index

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

sept

18