



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 5 juillet 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. Examen pré-AMM, première demande : epcoritamab AbbVie (patients adultes atteints d'un lymphome) (CT AP-218) ABBVIE

M. le P^r COCHAT, Président.- Rebonjour Marguerite. Merci de vous être à nouveau libérée pour voir deux dossiers proches. On va commencer par epcoritamab qui va nous être présenté par notre chef de projet, puis vous aurez la parole, puis Étienne Lengliné et Sylvie Chevret. Auparavant, juste après la chef de projet, on reverra la contribution d'associations ELLye.

M^{me} LUZIO.- Sur ce dossier, il n'y a pas de déport et il n'a pas été identifié de liens susceptibles de placer le Docteur Marguerite Vignon en situation de conflit d'intérêts.

Une chef de projet pour la HAS.- Bonjour à tous. Vous examinez la demande d'accès précoce pré-AMM de la spécialité epcoritamab AbbVie, solution injectable. Il s'agit d'un anticorps bispécifique anti-CD3 et anti-CD20, donc il doit être administré par voie sous cutanée. L'indication de l'accès précoce est la suivante : en monothérapie pour le traitement des patients adultes atteints d'un lymphome diffus à grandes cellules B, en rechute ou réfractaire après au moins deux lignes de traitement systémique et inéligible ou en échec des médicaments à base de cellules CAR-T. Pour information, ce médicament était disponible dans une indication superposable en accès compassionnel et a concerné 65 patients.

Je laisserai nos experts revenir sur la prise en charge thérapeutique de ces patients. En troisième ligne, nous avons la possibilité d'avoir des CAR-T, mais en cas de non-éligibilité aux CAR-T, nous avons la spécialité MINJUVI, tafasitamab, que vous aviez vu en accès précoce post-AMM et en droit commun. Chez les patients en échec aux CAR-T, les options thérapeutiques sont très limitées.

Les données disponibles à l'appui de cette demande, il s'agit d'une étude de phase I-II non comparative. Trois cohortes, dont la cohorte qui va nous intéresser aujourd'hui, aNHL, composée de patients atteints de lymphomes non-hodgkiniens B agressifs, 157 patients au total dans cette cohorte, dont 139 qui étaient atteints d'un lymphome diffus à grandes cellules B. Ils étaient en rechute et réfractaires après au moins deux lignes de traitement, d'ailleurs trois lignes en médiane. Il faut compter 38 % de patients qui avaient reçu préalablement un traitement par CAR-T. Parmi eux, trois quarts étaient considérés comme réfractaires, c'est-à-dire avec une maladie qui progresse pendant le traitement ou dans les six mois. Par ailleurs, presque un cinquième des patients avaient bénéficié d'une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques.

Le critère de jugement principal était le taux de réponse global selon les critères de Lugano. Ce taux de réponse global était d'environ 62 % dans la sous-population des patients atteints d'un lymphome diffus à grandes cellules, soit 86 patients. Parmi ces 86 patients, nous avons 54 réponses complètes. La qualité de vie était exploratoire.

En termes de profil de tolérance, on marquera l'apparition de syndromes de relargage de cytokines, de neutropénies, d'infections et de neurotoxicités type ICANS. On a environ deux tiers d'événements indésirables de grades ≥ 3 , deux tiers d'événements indésirables graves, 11 % d'arrêts de traitement suite à un événement indésirable. Il faut noter un événement indésirable qui a entraîné le décès. Cet événement indésirable a été considéré comme lié au

traitement, puisque c'était de la neurotoxicité.

Dans le plan de développement de ce médicament epcoritamab, courant 2024, nous aurons les résultats d'une étude de phase III de supériorité randomisée versus un traitement laissé au choix de l'investigateur, à savoir le protocole rituximab-bendamustine ou le protocole rituximab-GemOX. Les patients concernés par cette étude sont en rechute et réfractaire après au moins une ligne de traitement, donc ce sont des patients en deuxième ligne et plus.

Je laisse la parole à la contribution de patients.

M. le P^r COCHAT, Président.- Merci. Fatiha.

M^{me} BARKA.- C'est la contribution de l'association ELLye que j'ai déjà présentée ce matin. Je ne reviendrai pas sur l'impact de la maladie sur le quotidien des patients et des proches aidants.

Concernant la thérapie actuelle, ils indiquent que les chances de survie des patients dans la maladie et réfractaires au traitement standard par immunochimiothérapie ou qui l'ont reçu de façon précoce après une ligne de traitement sont particulièrement mauvaises. Des traitements comme le CAR-T YESCARTA peuvent être proposés dans ces cas compliqués. Les patients qui n'ont malheureusement pas de réponse ou ne sont pas éligibles après cette deuxième ligne ont très peu de possibilités de traitement. Une troisième ligne est prévue après les CAR-T.

Le taux de réponse subjectif de 63 % montre l'efficacité de l'epcoritamab. L'absence de réponse métabolique rapide et l'absence de réponse tardive constatée démontrent la possibilité d'une prise en charge flexible sans perte de chance. Si aucune réponse n'est visible, il est alors possible d'adapter la prise en charge avec un changement de traitement rapide. De plus, ce traitement est beaucoup plus rapide à mettre en place que les CAR-T et pourrait permettre de proposer un traitement aux patients dont la maladie progresse rapidement pour envisager des CAR-T, ainsi qu'aux réfractaires. L'administration par sous-cutanée apporte également une simplicité et un réel avantage pour les patients, ainsi que pour les soignants.

Les effets indésirables doivent être surveillés, comme le relargage cytokinique, surtout les 12 premières semaines. Les risques d'effets indésirables de haut grade diminuent après 12 semaines. Tout comme une possible réponse métabolique, la surveillance doit être principalement faite les trois premiers mois, ce qui peut représenter une baisse de stress pour le patient à l'issue de ces trois mois. La qualité de vie du patient peut alors être rapidement améliorée. Et à l'issue de ces trois mois, il y a une réponse et pas d'effets indésirables graves. Dans un cas contraire, la perte de chance est faible en trois mois et la proposition d'un nouveau traitement est alors envisageable rapidement.

Il conclut que ce traitement correspond aux attentes des patients de troisième ligne puisque le traitement n'a que peu de contraintes et pas d'effets indésirables, ce que les patients appréhendent.

M. le P^r COCHAT, Président.- Madame Vignon.

M^{me} le D^r VIGNON.- Merci beaucoup de m'avoir proposé cette évaluation. Je vais revenir
Commission de Transparence **Examen pré-AMM**, première demande : epcoritamab AbbVie
(patients adultes atteints d'un lymphome) (CT_AP-218) ABBVIE

rapidement sur la prise en charge du lymphome B diffus à grandes cellules. C'est l'hémopathie la plus fréquente. C'est une pathologie dont on considère que la survie à cinq ans est d'environ 50 %, avec un besoin médical non couvert et un risque vital pour les patients qui sont en rechute après traitement.

La prise en charge a été bouleversée par l'arrivée des CAR-T cell récemment. On distingue deux situations.

En première ligne, tous les patients reçoivent du R-CHOP. Après, il y a le premier cas de situation des patients réfractaires primaires, des patients qui rechutent dans l'année qui suivent. Chez ces patients, il y a eu une autorisation précoce de CAR-T cells. Ces patients reçoivent actuellement, quand ils sont éligibles, un traitement par CAR-T cell. Quand ils ne sont pas éligibles, on va proposer une chimiothérapie de rattrapage qui n'est pas très bien codifiée avec une médiane de survie de l'ordre de cinq mois. Chez les patients qui ne sont pas éligibles aux CAR-T cells, on se rapproche quasiment d'une prise en charge palliative. Quand les patients reçoivent des CAR-T cells, à peu près la moitié d'entre eux va progresser à un an. Il y a une population de patients en troisième ligne qui a reçu R-CHOP, puis des CAR-T cells, qui correspondrait à l'autorisation discutée aujourd'hui.

Le deuxième cas de figure, ce sont des patients qui ont reçu un traitement par R-CHOP et qui rechutent tardivement. Si ces patients sont éligibles à l'autogreffe, on va proposer une chimiothérapie de rattrapage et une autogreffe. Il faut envisager que 50 % à peu près des patients seront sensibles à la chimiothérapie de rattrapage. Grâce à l'autogreffe, à peu près la moitié d'entre eux sera guérie. Il restera des patients réfractaires à la chimiothérapie de rattrapage, à ce moment-là, ils seront éligibles aux CAR-T cells, ou en rechute post-autogreffe, et à ce moment-là, ils seront éligibles aux CAR-T cells. En cas de rechute ou de non-éligibilité aux CAR-T celles, c'est encore là que se positionnerait le médicament chez des patients en rechute post-CAR-T cells ou non éligibles aux CAR-T cells.

Le positionnement actuellement du médicament est complètement compatible avec le besoin médical actuel de patients en rechute post-CAR-T cells ou parce qu'ils sont réfractaires primaires ou parce qu'ils sont à l'échelle d'une chimiothérapie de rattrapage ou chez des patients qui ne sont pas éligibles à un traitement par CAR-T cell.

Les données de vie réelle chez ces patients, les patients non-éligibles aux CAR-T cells, on a une espérance de vie de l'ordre de six mois. Chez les patients éligibles et qui rechutent post-CAR-T cells, les données du registre DESCART montrent qu'il y a une espérance de vie estimée à huit mois post-rechute. Les patients qui ont une meilleure survie sont ceux qui ont pu rentrer dans un essai avec des bispécifiques.

Actuellement, est-ce qu'on a un comparateur pertinent pour ces bispécifiques ? On a cité l'association tafasitamab/revlimid qui repose sur un accès précoce, sur un essai de phase II qui avait inclus 81 patients. C'est une association qui est peu utilisée actuellement parce que les résultats sont assez décevants. On avait une réponse globale de 60 %, mais peu de réponses complètes. Finalement, il y a une faible toxicité, mais il y a peu d'intérêts de ce médicament, surtout parce que la cible du tafasitamab, c'est l'anti-CD19. Le post-CAR-C cell qui est déjà un anti-CD19 aura un effet limité. Il y avait eu un peu d'espoir avec le polatuzumab qui était un anti-CD19 conjugué, mais qui n'a pas reçu de remboursement car peu intéressant

en pratique clinique.

Actuellement, à part les chimiothérapies de rattrapage ou des essais thérapeutiques, il y a peu d'options thérapeutiques en cas d'inéligibilité ou d'échec de traitement par CAR-T cell.

En ce qui concerne la présomption d'innovation, les bispécifiques, ce sont les premiers de cette classe qui sont évalués par la Commission de la Transparence. On en a déjà évalué dans le myélome multiple. C'est une association d'un anti-CD20 et d'un anti-CD3 qui va permettre de mobiliser l'immunité antitumorale. C'est intéressant pour nous d'utiliser une nouvelle cible thérapeutique. Encore une fois, le CAR-T cell, c'est un anti-CD19, donc le fait de changer de cible thérapeutique, c'est intéressant. On voit aussi que dans les essais qui ont été faits, tous les patients avaient reçu à un autre anti-CD20, que ce soit du rituximab ou du GA101, mais l'efficacité est conservée. C'est une cible thérapeutique qui semble vraiment intéressante chez ces patients.

Pour revenir sur l'étude qui évalue l'epcoritamab, c'est une étude de phase I-II multicentrique, non ouverte, qui inclut trois cohortes de patients. On s'intéresse aux patients qui ont lymphome diffus à grandes cellules B. L'epcoritamab est administré en sous-cutané. Il est administré jusqu'à progression, ce qui fait une différence par à (inaudible son 14, 00'12'14) que l'on va évaluer prochainement. L'essai a inclus 139 patients, des patients extrêmement graves. 53 d'entre eux étaient en échec de traitement, les trois quarts étaient réfractaires. Ils avaient tous reçu un anti-CD20. Par contre, ils étaient plutôt jeunes puisque l'âge moyen était de 66 ans et le score ECOG de 0 ou 1. Ils avaient reçu plus de trois lignes de traitement antérieures. Ils étaient considérés réfractaires, donc des patients extrêmement lourdement traités.

Le end-point était la réponse globale, ce qui n'est pas un très bon end-point dans le lymphome B diffus à grandes cellules, puisque l'on sait que les patients qui n'ont pas obtenu une réponse complète rechutent. C'est vrai qu'on se serait attendu à un end-point un peu plus (inaudible son 14, 00'13'07) sur la réponse complète. Ils ont une réponse globale de 60 % et un taux de réponse complet de 38,8 %, avec une durée médiane de réponse qui se prolonge chez les patients répondeurs. On voit vraiment des courbes qui se dissocient. Chez les patients répondeurs, on a l'impression que la réponse se maintient dans le temps, avec des survies au-delà d'un an et chez les patients non répondeurs, une survie de quelques mois.

On obtient chez ces patients très lourdement prétraités une médiane de survie sans progression de quatre mois, qui est dissociée (coupure son).

M. le P^r COCHAT, Président.- On vous perd parfois, votre son est entrecoupé. Et la caméra aussi. Du coup, il faut éteindre la caméra s'il y a un problème de connexion.

M^{me} le D^r VIGNON.- 64 % d'effets secondaires de grade 3-4 avec des SRC, des ICANS, un décès par ICANS, des pseudo-progressions aussi. Ce sont des effets secondaires qui ressemblent à ceux des CAR-T. Je pense qu'il y a un travail à faire pour prédire mieux ces effets secondaires et mieux les prendre en charge. Il y a également des effets secondaires infectieux avec, au premier plan, la pneumonie liée au Covid-19.

En ce qui concerne le plan de développement, il est assez ambitieux parce que le laboratoire

propose de monter les lignes et de l'utiliser en association avec la chimiothérapie. On ne sait pas très bien ce que cela va donner. On utilise les effets immunologiques, donc je ne sais pas si le rationnel associé la chimiothérapie est si fort que cela. On va voir ce que cela donne. Je pense que c'est un médicament très intéressant dans cette situation. Le problème, on est toujours sur un essai de phase I-II avec un end-point qui n'est pas complètement satisfaisant et une analyse de cohorte qui était une sous-cohorte de l'étude principale.

M. le P^r COCHAT, Président.- Merci. Étienne Lengliné.

M. le D^r LENGLINÉ, Vice-Président.- Je vais faire très court parce que l'essentiel a déjà été dit.

Je vais revenir sur les critères d'accès précoce. Sur le fait que ce soit une maladie grave, il n'y a pas besoin de développer. On peut envisager plusieurs situations dans ce contexte de demande d'un périmètre pour des patients inéligibles à recevoir des CAR-T cells, qui est donc plus restreint que la future demande d'AMM. Cela peut être les patients qui rechutent après un CAR-T cell. Et il y a cette notion d'éligibilité ou d'inéligibilité à avoir un CAR-T cell qui aujourd'hui n'est pas extrêmement bien défini. Cela peut être des patients jugés comme trop fragiles ou éventuellement une maladie trop rapidement progressive. Cela regroupe probablement plusieurs populations.

Sur les traitements appropriés, des immunochimiothérapies étaient utilisées de façon historique, avec surtout des données observationnelles et rétrospectives qui montrent globalement une efficacité médiocre auprès d'une toxicité importante. Des données pour le tafasitamab/revlimid ont été vues en AP est en droit commun. Il a été inscrit au JO la semaine dernière avec un SMR important et une ASMR V. C'était une phase II prospective avec 80 patients, mais il n'y avait que la moitié de la cohorte qui était en première rechute, donc ce n'est pas vraiment l'indication, des patients plutôt plus âgés, quasiment une médiane d'âge de 10 ans de plus, avec, dans cette population-là, un taux de réponse dans les mêmes ordres de grandeur pour les bispécifiques.

À définir, entre nous, si on le considère comme un traitement approprié et si oui, dans quelle population. Il n'y avait aucun patient dans cette cohorte qui avait préalablement reçu un CAR-T cell. Dans la cohorte de patients qui n'est pas éligible aux CAR-T cells parce qu'ils sont en rechute après un CAR-T cell, je ne pense pas qu'on puisse considérer que ce soit un traitement approprié. Le polatuzumab + BR a eu un SMRi et un autre anti-CD19 couplé à une chimiothérapie, le Loncastuximab qui a une AMM conditionnelle, mais qui n'a pas encore été évaluée par la commission. Je pense que l'on peut considérer dans la majeure partie de la population du périmètre revendiqué qu'il n'y a pas de traitement approprié.

Sur les données à l'appui de la demande, je ne reviens pas, Marguerite a largement développé l'essai. C'est un essai de phase I-II avec des cohortes d'escalade de doses, des cohortes d'extension. Ce sont de grosses phases II avec 150 patients. Le critère de jugement n'est pas cliniquement pertinent parce que ce sont des critères de réponse globale. Cela aurait été plus acceptable d'avoir un critère de réponse complète. Dans les traitements à base de CAR-T cell, les patients en réponse partielle ont les mêmes devenir que les patients qui n'ont pas de réponse. On peut se demander. L'hypothèse qui avait été faite, c'était de faire mieux qu'une réponse globale de 50 %. Le pourcentage de taux de réponse global sous l'hypothèse nulle n'était pas justifié dans le dossier, contrairement au dossier suivant. En plus, l'hypothèse avait

été faite sur l'ensemble de la cohorte des lymphomes agressifs, et pas uniquement dans les DLBCM.

Sur les résultats, je n'y reviens pas. À noter quand même une toxicité assez proche de celle qu'on anticipait, avec beaucoup de CRS de grades faibles et assez rapidement régressifs lors de l'arrêt du traitement, contrairement à un CAR-T cell que l'on ne peut pas retirer parce qu'il est dans le corps humain. Là, on peut arrêter le médicament et cela a l'air d'être plus facilement gérable.

Sur le plan de développement, il y a une étude de phase III randomisée qui compare epcoritamab versus des comparateurs acceptables, soit R-GemOx ou R-Bendamustine. On aura des données normalement courant 2024 sur le critère de développement approprié.

J'étais plutôt favorable à un AP pour ce médicament. Aujourd'hui, on évalue deux dossiers extrêmement semblables à la fois sur le mécanisme d'action, les données cliniques et la population revendiquée, donc comment on gère la question, qui n'est pas une question nouvelle, du fait qu'ils peuvent être l'un et l'autre considérés comme des traitements appropriés vu la situation.

M. le D^r TRINH DUC, membre de la CT.- Quand même, celui qui est post-AMM qu'on va voir après, en théorie, il a un niveau de preuve supérieur à celui-là qui est en pré-AMM en termes d'évolution de maturité du dossier.

M. le D^r LENGLINÉ, Vice-Président.- En termes de données à notre disposition, ce sont exactement les mêmes. Ce sont des études de phase I-II multicohorte, avec à peu près le même nombre de patients, des critères de jugement qui sont la réponse, des durées de suivi des patients à peu près similaires. Réglementairement, c'est peut-être plus avancé, mais sur le plan des données, pour moi, c'est équivalent.

Une chef de projet pour la HAS.- Et sur celui qui est en pré-AMM, la demande d'AMM est en cours. Elle est attendue pour la fin d'année.

M. le P^r COCHAT, Président.- Merci. Sylvie.

M^{me} le P^r CHEVRET, membre de la CT.- Je vais juste intervenir sur les comparaisons indirectes qui ont été fournies par le laboratoire sur ce médicament. Il en a fourni 12, ce qui laisse à penser qu'il y a des comparateurs potentiellement pertinents, 12 qui sont toutes non ancrées puisque l'étude de l'epcoritamab était une étude non comparative. De fait, nous n'avons pas le choix.

Les 12 ont utilisé, comme critère de jugement, essentiellement la PFS et l'OS. Elles diffèrent selon les comparateurs, selon l'origine des données. C'est important parce qu'on est plus satisfait d'une comparaison indirecte sur des données de bonne qualité. Et là, on a beaucoup de comparaisons basées sur des données observationnelles de vraie vie ou sur des essais de phases II non comparatives. Cela diffère aussi selon les populations cibles. Il y en a cinq qui n'avaient pas de CAR-T cells antérieurs. Il y en a quatre qui sont faites sur des populations globales et trois sur des populations éligibles aux CAR-T cells, puisqu'il s'agit des trois CAR-T cells présentés dans cette population. Elles diffèrent aussi sur les facteurs pronostics et les

modificateurs d'effets inclus dans la comparaison indirecte, alors que c'est une des hypothèses majeures de la validité de ces comparaisons.

Ce qui m'a gêné, c'est qu'ils n'ont pas pris en compte le nombre de lignes antérieures, ni le caractère réfractaire à la dernière ligne, tout en disant que c'était justifié du fait d'une trop grande variabilité, ce qui me semble inadéquat comme justification. Effectivement, il y a des différences importantes entre les populations, ce qu'ils appellent l'hétérogénéité. Et justement, l'objectif de la MAIC, c'est de les réduire, sauf à parfois ne pas y arriver. On constate que ces différences sont d'autant plus importantes au départ qu'une fois pondérées, les 86 ou 96 malades qui ont été sélectionnés de leur essai se retrouvent réduits à une vingtaine de malades, inférieurs à 30. On sait que ces comparaisons indirectes sur des échantillons aussi faibles n'apportent pas d'estimations précises, ni valides. La seule conduite sur un échantillon plus important, c'est versus liso-cel. Sous réserve que les facteurs pris en compte vous satisfassent, il n'y a pas de différence.

Je voulais juste enfin rappeler, parce qu'on ne l'a pas dit tout à l'heure, que l'interprétation d'un test non significatif ne peut être prise comme une preuve d'absence de différence.

M. le P^r COCHAT, Président.- Avant que l'on poursuive, en bureau, on a parlé, en fonction de la réponse ou pas aux CAR-T, de la place de MINJUVI. La chef de projet a préparé une diapositive là-dessus qui pourrait nous aider pour la suite de la discussion.

Une chef de projet pour la HAS.- Je projette la diapositive prévue pour l'examen suivant. Je la projette de suite. Il a réuni les principales caractéristiques des patients de l'étude L-MIND qui avait été présentée à l'appui de la demande de l'accès précoce et du droit commun si je ne dis pas de bêtise. C'est une phase II non comparative, 81 patients, 80 ont reçu le traitement. Un peu moins de la moitié avait reçu deux lignes de traitement antérieures. On a un taux de réponse global et un nombre de réponses complètes. Et à titre indicatif purement exploratoire, des données en survie sans progression et survie globale.

M^{me} le P^r CHEVRET, membre de la CT.- Dans les comparaisons indirectes, il y en a une qui est versus tafasitamab/lénalidomide, mais c'est issu de données de vie réelle.

M. le P^r COCHAT, Président.- Donc ce n'est pas celle-là ?

Une chef de projet pour la HAS.- Non, ce n'est pas celle-ci pour la comparaison en direct, en effet.

M. le P^r COCHAT, Président.- Est-ce que vous avez des questions ou des commentaires ?

M^{me} le D^r VIGNON.- Je rejoins la remarque d'Étienne. Dans cet essai, 50 % étaient en première rechute. On ne peut pas comparer les premières rechutes, car on a encore l'espoir de guérir le patient, des deuxième et troisième rechutes. C'est le problème de reproposer un anti-CD19 chez des patients potentiellement en rechute d'un anti-CD19.

M. le P^r COCHAT, Président.- Avant CAR-T dans ces cas-là.

M^{me} le D^r VIGNON.- Avant CAR-T ou chez les patients non éligibles.

M^{me} le P^r CHEVRET, membre de la CT.- Le nombre de lignes médianes dans les populations comparées, c'est trois en médiane.

M. le P^r COCHAT, Président.- C'est énorme.

M^{me} le D^r VIGNON.- Sur l'analyse de la MAIC, ce n'est pas pris en compte. Le nombre de lignes antérieures et le côté réfractaire, c'est un problème majeur.

M. le P^r COCHAT, Président.- Sylvie Castaigne.

M^{me} le P^r CASTAIGNE, membre de la CT.- Un petit mot, cela rejoint tout ce qui a été dit. Quand on regarde 150 patients en rechute de lymphome B à grandes cellules, ce ne sont pas des cohortes énormes. Les patients peuvent être très différents à l'intérieur de l'appellation lymphome en rechute réfractaire. On en a l'illustration parce que ces malades qu'on voit aujourd'hui avec cet anticorps, ils sont apparemment très réfractaires d'emblée, parce que j'ai vu 61 % de réfractaires d'emblée, ce qui n'est pas banal dans une corde de lymphome, sauf si la définition de réfractaire a changé par rapport à avant. Par exemple, dans ce qu'on a vu dans le tafasitamab à l'instant, les malades étaient plutôt en rechute, pas forcément réfractaires. Ils étaient en deuxième ligne et ceux qu'on voit là sont plus tardifs.

Sinon, l'âge était très différent entre tafasitamab et l'epcoritamab, qu'on voit maintenant, ce que vous avez dit. Finalement, on ne peut absolument pas comparer, c'est ce qu'a dit Sylvie. On peut faire des MAIC, mais on a des petits nombres de patients. Il y en a très peu qui ont les mêmes critères. Et à la fin, on ne peut pas tellement les comparer. Par contre, ce n'est pas drôle, mais c'est comme cela, on retombe sur les mêmes taux de réponse. On avait 60 % pour le tafasitamab, là, on a 63 %. On avait 42 % de réponses complètes pour le tafasitamab, là, on a 39 % de réponses complètes. On a des médianes de survie sans progression d'environ 10 à 11 mois.

Finalement, on a l'impression que quand on rajoute un anticorps, on fait quelque chose, mais est-ce qu'on fait quelque chose d'important dans le temps et dans la vraie vie, ce n'est pas sûr du tout. On a l'impression que l'histoire se répète. Tu as dit qu'on allait avoir un troisième dossier tout à l'heure. On a les mêmes dossiers très préliminaires avec des reculs de suivi très, très courts. On a 10 mois de médiane de recul pour ce dossier. À la fin, on ne peut pas dire grand-chose. C'est l'impression que cela donne.

M. le D^r LENGLINÉ, Vice-Président.- Pour rebondir, pour les patients en rechute après un CAR-T anti-CD19, la question ne se pose pas trop de savoir s'il y a un traitement approprié. Dans la cohorte tafasitamab/revlimid, aucun patient n'avait reçu préalablement un CAR-T cell. Est-ce qu'on restreint éventuellement le périmètre pour lequel on pourrait évaluer qu'il y a un traitement approprié pour les patients inéligibles à un CAR-T cell sans en avoir reçu préalablement ? Les fragiles, les âgés, les maladies évolutives rapidement, pour lesquels on n'a pas le temps d'attendre. Dans ce cas-là, est-ce qu'on considère que tafasitamab/revlimid est un traitement approprié ?

M^{me} le D^r VIGNON.- Il faudrait voir les détails, mais dans l'étude tafasitamab/revlimid, l'évaluation de la réponse est super tardive, je crois à six mois. Il n'y a pas de réponse rapide. Même la PF, les patients mettent du temps à prendre qu'ils évoluent. C'est ce genre de choses

qui changent l'évaluation de la réponse dans le plan global.

M. le D^r LENGLINÉ, Vice-Président.- On ne peut pas faire une comparaison sauvage entre les deux études.

M^{me} le D^r VIGNON.- Les modèles sont très différents et les délais de réponse aussi sont assez différents. Les deux essais ne sont pas dans la même population. La place qui restera au tafasitamab/revlimid, ce serait les patients non-éligibles aux CAR-T cells fragiles, réfractaires, quasiment les patients à qui on propose y compris l'alternative des soins palliatifs.

M^{me} le P^r CASTAIGNE, membre de la CT.- Pour répondre à la question s'il y a un bon comparateur, non, il n'y en a pas, si c'est cela ta question.

M^{me} le D^r VIGNON.- Oui.

M^{me} le P^r CASTAIGNE, membre de la CT.- Je n'ai peut-être pas été assez claire tout à l'heure.

M. le P^r COCHAT, Président.- Julien.

M. le D^r PÉRON, membre de la CT.- Mon commentaire a déjà été largement abordé, mais si je comprends bien, j'ai été perturbé pendant la présentation par le fait que le tafasitamab était peu utilisé car considéré insuffisamment efficace, alors que les résultats étaient relativement proches. Tout repose sur le fait d'imaginer que dans la population de l'étude actuelle, le tafasitamab ferait moins bien. Mais si j'ai bien compris, il n'y a pas d'éléments objectifs pour l'affirmer.

M. le P^r COCHAT, Président.- On ne peut pas répondre, il n'y a pas de comparaison directe.

M^{me} le D^r VIGNON.- Cela n'a pas été comparé post-CAR-T cell/tafasitamab versus anti-CD20.

M. le P^r COCHAT, Président.- Je rejoins la proposition de Sophie qu'on avait discutée au bureau, séparer et faire des indications, ceux qui rechutent après CAR-T et les autres pour lesquels on a MINJUVI.

M^{me} le D^r VIGNON.- Il y a aussi des patients non éligibles pour maladie rapidement progressive.

M. le P^r COCHAT, Président.- Et ceux-là ne sont pas éligibles à MINJUVI ?

M^{me} le D^r VIGNON.- Il y a des patients ne sont pas éligibles au CAR-T parce que parfois, ils ne peuvent pas atteindre le CAR-T. Chez ces patients-là, on a envie de proposer, s'il est disponible, un anti-CD20.

M. le P^r COCHAT, Président.- Ils sont accessibles à MINJUVI ceux dont vous parlez ?

M^{me} le D^r VIGNON.- Oui.

M. le P^r COCHAT, Président.- Du coup, cela fait de MINJUVI, un traitement approprié.

M^{me} le D^r VIGNON.- La réponse à MINJUVI est longue.

M. le P^r COCHAT, Président.- Justement, le problème est là.

M^{me} le D^r VIGNON.- On a envie de mettre un traitement rapidement efficace.

M. le P^r COCHAT, Président.- Ce point est très important parce que cela veut dire que même en l'absence de comparaison directe, vous considérez que la place de MINJUVI est moins bonne dans cette population-là, c'est-à-dire les non-éligibles.

M^{me} le D^r VIGNON.- Ceux qui sont très graves.

M. le P^r COCHAT, Président.- Vous êtes d'accord tous les deux là-dessus, Étienne ?

M. le D^r LENGLINÉ, Vice-Président.- Je n'ai pas spécialement d'avis. Je pense qu'on a des médicaments qui ont des niveaux de preuve assez similaires dans des populations assez différentes. Pour un patient en troisième ligne qui n'est pas éligible aux CAR-T cells parce qu'il est très âgé ou avec des fonctions d'organe qui ne sont pas suffisantes pour avoir un CAR-T cell, est-ce qu'il vaut mieux lui faire tafasitamab/revlimid ou l'epcoritamab, on n'a pas la réponse.

Un autre point, c'est que MINJUVI a une ASMR V, mais il ne sera pas sur la liste en sus. Il ne sera pas disponible de façon équitable. Il n'y aura pas le MINJUVI pour tout le monde.

M. le P^r COCHAT, Président.- La logique est de le prendre chez les patients qui ne répondent pas aux CAR-T ou qui sont non éligibles aux CAR-T.

M. le D^r PÉRON, membre de la CT.- Je ne comprends pas. Dans cette population non éligible aux CAR-T, vu que les données chiffrées sont à peu près comparables entre les deux molécules, alors que la première n'est pas utilisée car considérée comme non efficace, pourquoi est-ce que celui-ci le serait du coup ?

M^{me} le D^r VIGNON.- Les données de réponse sont les mêmes mais les populations étudiées ne sont pas du tout les mêmes. Dans l'essai de l'epcoritamab, on est sur des patients dont la moyenne d'âge est de 66 ans. Ils sont réfractaires pour la moitié d'entre eux. 50 ont reçu un CAR-T cell. On a l'impression qu'on est face à une population extrêmement grave. C'est une population chez qui, dans notre expérience, on a une expérience de vie de huit mois, tandis que dans MINJUVI, on est sur une population dont la moitié est en première rechute, donc des patients qu'on espère encore guérir quand ils sont élus à un traitement intensif. La donnée de réponse est la même, mais on n'est pas du tout sur le même genre de population. Quand on est face à un patient grave, on est peu convaincu par les données de MINJUVI, mais aussi peu convaincu par les données de vie réelles. C'est un médicament dont on a l'expérience. La réponse est tardive. Ce ne sont pas des réponses rapides.

Effectivement, je suis d'accord avec vous que les niveaux de preuve sont extrêmement faibles. On est sur des données de phase II. On parle d'une population de 60 malades. Il y a des données qui ont été présentées dans DESCART qui sont des données de vie réelles. Encore une fois, ce sont des patients qui ont eu des CAR-T. On n'est pas dans la même situation. Les patients en rechute post-CAR-T, ils ont reçu comme traitement de rattrapage ou de l'immunochimiothérapie ou MINJUVI ou des bispécifiques. Les seuls qui ont l'air de survivre au-delà de quelques mois, ce sont ceux qui ont reçu des bispécifiques. Ce sont des données

de vie réelle.

M. le P^r COCHAT, Président.- J'entends bien et j'ai envie de vous rejoindre, mais quand vous dites que la réponse à MINJUVI est beaucoup plus longue et qu'on sait que ce sont des populations différentes, comment on peut affirmer que c'est si long que cela par rapport aux autres. Parce qu'il n'y a pas de comparaison directe dans le délai de réponse.

M^{me} le D^r VIGNON.- C'est mon expérience clinique qui est confirmée. Encore une fois, le TEP est à six mois. Cela n'apparaît pas clairement.

M. le P^r COCHAT, Président.- Sylvie Castaigne.

M^{me} le P^r CASTAIGNE, membre de la CT.- Je pense qu'il ne faut pas saucissonner l'indication de l'accès précoce parce qu'on n'a rien pour comparer ce dont on vient de parler. Ce sont des populations hétérogènes qui sont très hétérogènes. Je pense qu'il ne faut pas se saucissonner. Je pense qu'il faut donner accès précoce à cet anticorps, tout en sachant qu'on a très peu de données, comme on a eu très peu de données pour les autres. C'est le problème. Ne pas saucissonner l'indication parce qu'on n'a pas assez d'arguments pour dire untel va répondre, untel non, etc.

M. le P^r COCHAT, Président.- Michel.

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- Je suis d'autant plus d'accord que MINJUVI n'étant pas inscrit sur la liste en sus, les patients qui seraient exclus éventuellement de cet anticorps auraient une perte de chance puisqu'ils ne pourront pas être traités.

M^{me} KELLEY, pour la HAS.- Je ne sais pas si le ministère veut répondre. Si on dit que tout ce qui est INTRA-GHS n'est pas accessible, c'est problématique. Je ne sais pas s'il y a eu des remontées de terrain sur cette accessibilité-là.

M. HARTMANN, pour la DGOS.- Comme cela a été dit, l'arrêté d'inscription sur la liste des spécialités à l'usage des collectivités est paru la semaine dernière, donc il est disponible. Après, c'est la politique tarifaire du laboratoire qui fait que certains établissements l'achèteront ou ne l'achèteront pas.

M^{me} le P^r CASTAIGNE, membre de la CT.- MINJUVI est dans un essai thérapeutique en première ligne. Il est toujours actif, ce protocole. C'est un médicament qui est toujours en développement.

M. HARTMANN, pour la DGOS.- Oui, mais il est aussi accessible dans le droit commun.

M. le P^r COCHAT, Président.- On doit admettre que la disponibilité de MINJUVI n'est pas égale sur tout le territoire.

M. HARTMANN, pour la DGOS.- Cela dépend du prix et le prix n'est pas une information dont dispose la CT.

M. le P^r COCHAT, Président.- Oui, mais qu'est-ce que tu veux faire ? J'entends bien. Cela peut faire jurisprudence, je suis d'accord. Que faire de l'accès à MINJUVI ? On a clairement le fait

qu'il n'est pas disponible de manière équitable et que cela va dépendre de l'établissement en question.

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- Je ne suis pas d'accord, Sophie, parce qu'on sait qu'il n'est pas inscrit sur la liste en sus. On le sait. C'est un fait.

M^{me} KELLEY, pour la HAS.- Comment étayer ce fait ?

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- C'est un fait, il n'est pas inscrit sur la liste en sus. Par conséquent, automatiquement, il y a une iniquité.

M. HARTMANN, pour la DGOS.- On peut supposer qu'il est onéreux, mais le laboratoire peut spontanément décider de le mettre à un prix abordable pour les établissements. Le prix n'est pas réglementé, donc de fait, tout est possible.

M. le D^r LENGLINÉ, Vice-Président.- Le débat a un peu dévié.

M. le P^r COCHAT, Président.- C'est très inconfortable parce qu'on n'est plus sur des arguments d'évaluation CT. Cela me gêne beaucoup parce qu'on est sur des arguments accès qui ne dépendent pas de nous et on essaie d'en tenir compte dans notre avis. C'est gênant.

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- On l'a écrit.

M. le P^r COCHAT, Président.- Je suis d'accord avec toi, Michel.

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- On l'a écrit dans la doctrine, disponible. Comment définit-on la disponibilité ?

M. le P^r COCHAT, Président.- La disponibilité, on ne la connaît pas. On ne peut pas dire qu'il n'est pas disponible au vu de ce que l'on vient de nous dire pour le tarif. Si le tarif est accessible, il sera disponible, mais il va se passer combien de temps. Cela parasite complètement le débat. Peut-être, Marguerite, que ce ne sont plus des éléments qui sont dans vos cordes.

M^{me} le D^r VIGNON.- Vous voulez que je me déconnecte ou que j'enchaîne sur le dossier suivant ?

M. le P^r COCHAT, Président.- On ne va pas enchaîner sur le suivant parce qu'il faut qu'on puisse clore ce dossier-là. Il nous faut un petit temps de discussion sans vous. Si cela ne vous ennuie pas, cela ne devrait pas durer trop longtemps. Merci.

Quelqu'un veut prendre la parole ? Je suis embêté par le fait que l'on est en train d'injecter des éléments de discussion qui ne sont pas des éléments de discussion CT, mais je comprends en même temps que le ministère ne soit pas confortable pour nous donner un avis. Cela m'ennuie. On avait proposé initialement, au niveau du bureau, de saucissonner, comme le dit Sylvie, les indications en prenant en accès précoce ceux qui sont en rechute après CAR-T et de ne pas prendre les autres parce qu'ils sont traitables par MINJUVI. La question est là. Est-ce qu'ils sont traitables par MINJUVI ? Conformément à la doctrine, ils ne sont pas traitables de manière certaine et homogène sur le territoire. C'est cela qui m'ennuie avec les éléments dont

on dispose maintenant. On doit discuter.

M. le D^r PÉRON, membre de la CT.- J'ai une question. Pour les post-CAR-T, on est sûr que ce n'est vraiment pas utilisé du tout, le tafasitamab ?

Une chef de projet pour la HAS.- On n'a pas de données là-dessus.

M. le D^r BLONDON, membre de la CT.- La logique de l'accès précoce, c'est que le doute doit bénéficier aux patients. Si on a un doute sur l'accessibilité, même si on n'est pas en mesure de le démontrer, on peut penser que le pari est de faire bénéficier, si on pense que la molécule est potentiellement innovante et d'en faire bénéficier le patient. C'est mon avis.

M^{me} KELLEY, pour la HAS.- Un autre point, vous parlez de pari. Il y a des conditions du pari qui sont importantes aussi. Quand on prend un pari, on a envie d'avoir les résultats. Vous l'avez évoqué, on n'aura pas d'étude qui nous permettront de lever les incertitudes, sauf erreur. Dans ces conditions, la doctrine vous permet de rattraper le sous-critère caractère présumé innovant, mais dans une situation de dernier recours qui pourrait correspondre aux patients en échec.

M. le P^r COCHAT, Président.- Cela peut être du dernier recours en l'occurrence ou pas éligible. En échec, il n'y avait pas de problème. C'est pour les non-éligibles. Les non-éligibles, on peut considérer qu'ils sont au dernier recours. À mon avis, cela règle le problème. MINJUVI, on retombe sur le problème d'accessibilité. Je ne vois pas ce qu'il peut nous faire dire aujourd'hui que tous les patients sur tout le territoire ont accès à MINJUVI. C'est le problème. Il y a des pertes de chances pour certains patients, mais comme on est dans le cadre d'un accès précoce, je rejoins totalement ce que vient de dire Hugues avec beaucoup de sagesse, le doute doit bénéficier aux patients, il me semble.

M. le D^r PÉRON, membre de la CT.- Il y a un essai de phase III en cours en ligne antérieure, c'est cela ?

Une chef de projet pour la HAS.- C'est à partir de la deuxième ligne, mais ce ne sera pas des patients pré-exposés aux CAR-T *a priori*. Ce seraient des patients qui ont reçu un anticorps anti-CD20 et réfractaires ou inéligibles à une greffe.

M^{me} le D^r LOCHER, membre de la CT.- Il est déjà bien avancé, l'essai. La réponse arrive bientôt ?

Une chef de projet pour la HAS.- Courant 2024, *a priori*. Bientôt, on en saura plus.

M. le P^r COCHAT, Président.- Je suis d'avis de ne pas le saucissonner et de le voter globalement.

Un intervenant.- *Hors micro.*

M. le P^r COCHAT, Président.- Par la dernière ligne qui est accessible éventuellement à un traitement approprié, mais qui n'est pas disponible de manière totale. Est-ce qu'on peut argumenter le fait que l'accès à MINJUVI n'est pas garanti ? On n'a pas de données. Aujourd'hui, comme nous le dit le ministère, on ne sait pas quel sera le prix, on ne sait rien

finalement. On a aucune donnée stabilisée.

M. HARTMANN, pour la DGOS.- En termes de contentieux, il me semble que c'est difficile de défendre le fait que MINJUVI ne serait pas accessible. Sans entrer dans les détails, des politiques tarifaires ont été mises en place pour les continuités de traitement notamment. Certains patients ont accès aux produits. Je ne peux pas m'épancher plus que cela.

M. le P^r COCHAT, Président.- Quand tu dis « certains patients ont accès aux produits ».

M. HARTMANN, pour la DGOS.- Ce n'est pas documenté non plus.

M. le P^r COCHAT, Président.- Ce que tu nous dis est très important. Soit on peut garantir une couverture du territoire et dans ce cas-là, OK, on saucissonne. Si on ne peut pas garantir au moment de l'évaluation, une couverture correcte du territoire, on est obligé de laisser grouper.

M. HARTMANN, pour la DGOS.- Vous vous posez la question parce que vous pressentez que le produit est onéreux, mais il y a plein de produits, par exemple à thérapie classique, vous ne vous posez pas la question parce que vous avez la notion qu'elles ne sont pas onéreuses, donc qu'elles sont accessibles.

M. le P^r COCHAT, Président.- L'argument onéreux risque de remettre en question la disponibilité sur l'ensemble du territoire, mais ce n'est pas l'argument que je prends actuellement. Comme on ne sait pas s'il sera onéreux ou pas, on n'a pas d'éléments de réponse. C'est aujourd'hui qu'on doit donner une réponse. Le prix, on l'aura peut-être dans 15 jours, mais on n'est pas dans 15 jours.

M^{me} CHEKROUN.- Cela veut dire qu'on conclut forcément que tout produit qui n'est pas pris sur la liste en sus n'est pas également distribué en France. Pour rappeler, la prise en charge par l'Assurance maladie, elle se fait soit par les GHS, soit par les listes en sus. La liste en sus, c'est un processus dérogatoire de prise en charge. Le fait d'acter aujourd'hui par ce dossier qu'il y a forcément une inégalité de prise en charge qui n'est pas démontrée, on n'a pas eu de retour.

M. le P^r COCHAT, Président.- Mais l'inverse n'est pas démontré non plus.

M^{me} CHEKROUN.- Là, on est dans la présomption pure qu'il y a une problématique d'accès pour certains patients au traitement MINJUVI.

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- On n'est pas sûr que tous y aient accès.

M^{me} CHEKROUN.- Basé sur quoi ?

M. le P^r COCHAT, Président.- Sauf si vous nous dites l'inverse. Si vous nous dites maintenant que tous ont accès à MINJUVI, on prend, mais personne ne nous l'a dit pour l'instant. Vous prenez beaucoup de précautions pour nous le dire sans nous le dire.

M^{me} le P^r CASTAIGNE, membre de la CT.- En plus, le GHS dans lequel serait pris MINJUVI, c'est un hôpital de jour, à mon avis. Vous m'arrêtez si je dis des bêtises.

M. le D^r LENGLINÉ, Vice-Président.- C'est une séance de chimiothérapie.

M^{me} le P^r CASTAIGNE, membre de la CT.- Un GHS, ce n'est pas très cher. Ce n'est pas très valorisé. Effectivement, on retombe sur le prix du médicament qu'on ne connaît pas. Il y a des hôpitaux qui sont très, très regardants sur la liste en sus et d'autres moins suivant leurs finances.

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- Sylvie, tu avais soulevé le problème d'arguments purement scientifiques comparatifs qui permettraient de ne pas aborder ce sujet.

M^{me} le P^r CASTAIGNE, membre de la CT.- C'est ce que j'ai essayé de dire, mais sous réserve, Étienne, tu me dis si je dis des bêtises. Ces deux études sont toutes petites, 159 pour celle-là et pour MINJUVI, je ne me souviens pas, mais c'était de cet ordre-là aussi. 80, c'était encore plus petit. L'hétérogénéité est très grande et ce n'est pas le même âge. Les cohortes n'ont pas le même âge. C'était plus de 75 ans pour MINJUVI. Et là, la moyenne d'âge n'est pas très élevée pour les lymphomes B à grandes cellules, c'est 64.

Ensuite, le type de patients, on avait la première rechute d'un côté. Là, on a des patients essentiellement réfractaires d'emblée, ce qui est très grave, comme l'a dit Madame Vignon. Ensuite, il n'y avait pas de malade traité par CAR-T avec 777. Là, il y en a 38 %, ce qui est pas mal. C'est rare d'ailleurs. Ce ne sont vraiment pas les mêmes populations qui ont été étudiées.

On peut dire que ce sont des malades en rechute réfractaire, mais pour moi, je n'ai pas l'impression que l'on peut dire que c'est un comparateur cliniquement pertinent puisqu'il n'a pas été utilisé exactement pareil. Il y a certainement quelques malades qui se recoupent, mais Sylvie nous dit que dans les MAIC, tu as trouvé péniblement 27 patients qui sont appareillés correctement.

M^{me} le P^r CHEVRET, membre de la CT.- Je n'ai pas compris pourquoi ils n'ont pas pris les données de l'essai et qu'ils sont allés chercher des données de vie réelle.

M. le D^r LENGLINÉ, Vice-Président.- Parce qu'elles sont plus défavorables que les données de l'essai.

Pour conclure, je le redis, la notion d'inéligibilité à un CAR-T cell, ce n'est pas défini. Aujourd'hui, personne ne sait. Compte tenu des données qu'on a aujourd'hui, toute personne qui a un lymphome B diffus à grandes cellules en rechute, si on pense qu'il peut recevoir un CAR-T cell, il faut faire un CAR-T cell. C'est ce vers quoi il faut aller. L'inéligibilité aux CAR-T cells ne peut pas être extraite *a posteriori* de ces populations d'études de phase II.

M^{me} le P^r CASTAIGNE, membre de la CT.- Là aussi, on a un problème de disponibilité du produit.

M^{me} le P^r CHEVRET, membre de la CT.- On ne doit pas le voir en droit commun aussi ?

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- Il n'a pas l'AMM.

M^{me} le P^r CHEVRET, membre de la CT.- Quand même, si c'était un droit commun, on lui mettrait quoi comme ASMR ?

Un intervenant.- Un V.

M^{me} le P^r CHEVRET, membre de la CT.- Est-ce qu'il sera sur la liste en sus ? Je ne comprends pas très bien le débat.

M. le P^r COCHAT, Président.- Côté ministère, si on reprend la définition du traitement approprié, c'est « *accessible en pratique courante en France à la date de l'évaluation* », donc aujourd'hui. Est-ce qu'aujourd'hui, vous nous dites que vous trouverez une solution pour rendre MINJUVI accessible ? C'est la question.

M^{me} KELLEY, pour la HAS.- Je crois qu'il y a des dispositions qui peuvent exister. Sous votre contrôle, il y a un article de loi qui précise qu'il y a des prix de vente maximum aux établissements qui peuvent être actionnés sous certaines conditions. Il y a des leviers possibles, mais là, il n'y a pas encore eu de remontée d'une inaccessibilité.

M. HARTMANN, pour la DGOS.- Cela fait une semaine, donc c'est trop tôt pour savoir s'il y a des patients qui ne sont pas traités par MINJUVI. On n'a pas assez de recul pour avoir des retours là-dessus.

Un intervenant.- Vous le saurez quand ?

M. HARTMANN, pour la DGOS.- Dès que cela remontera si cela remonte.

M. le P^r COCHAT, Président.- Bachir.

M. DAHMANI.- Je voulais revenir sur les non éligibles à MINJUVI. On l'a décrit tout à l'heure, ce sont les patients qui ont des morbidités importantes et qui progressent vite. On a dit scientifiquement que ces patients-là, le MINJUVI actuellement avec revlimid n'est pas une solution parce que le délai d'action du produit est lent. Pour cette catégorie de patients, il n'y a pas d'alternative. On est dans la partie autre que les échecs aux CAR-T, la partie non éligible aux CAR-T. Si on dit qu'il y a MINJUVI, mais pour un sous-groupe, pas pour le reste.

M. le P^r COCHAT, Président.- C'est aussi ce qu'a dit l'experte. En termes de délai de réponse, elle a dit que c'était bien plus long.

M. DAHMANI.- Scientifiquement, la disponibilité, ce n'est pas la question.

M. le P^r COCHAT, Président.- C'est important ce que tu dis, mais ce que tu dis est un petit peu différent de ce que disait Marguerite Vignon, parce que tu dis que c'est scientifiquement démontré. Elle nous a dit que c'était son expérience.

M. DAHMANI.- Sur l'avis d'expert, oui.

M. le P^r COCHAT, Président.- Cela m'irait pas mal, cette formulation. C'est l'incertitude que l'on a vis-à-vis de la prise en charge de MINJUVI qui me fait dire cela, plus cet argument qui est encore plus important. Je propose qu'on le vote dans sa globalité et on verra. Cela traduira la façon dont vous le percevez, puis on reviendra sur l'ensemble si le vote est négatif.

Thierno a une proposition que je trouve pas mal.

M. DIATTA.- Si vous mettiez « chez les patients en échec ou non éligibles au traitement disponible », vous prendrez ces cas qui ne peuvent pas être traités par MINJUVI.

M. le P^r COCHAT, Président.- Cela joue sur les mots, mais c'est pas mal.

M. DIATTA.- Et c'est plus simple.

M. le P^r COCHAT, Président.- C'est une imprécision suffisamment précise pour que cela réponde à nos questions. On est malheureusement obligé de jouer sur les mots. Je te remercie d'avoir trouvé cette formulation, c'est bien. Est-ce que cela vous va à tous qu'on mette cela ?

Une chef de projet pour la HAS.- On enlève la notion de CAR-T ou on laisse la notion d'échec aux CAR-T ?

M. le P^r COCHAT, Président.- Non.

Une chef de projet pour la HAS.- En échec aux CAR-T ou non éligible.

M. le P^r COCHAT, Président.- Cela me paraît bien. Sur cette formulation, je vous propose qu'on vote.

M^{me} le P^r CHEVRET, membre de la CT.- Qu'est-ce qu'on fait du plan de développement inexistant ? On s'assoit dessus.

M. le P^r COCHAT, Président.- Il n'est pas inexistant pour tout.

Une chef de projet pour la HAS.- C'est plus large que le BR.

M. le P^r COCHAT, Président.- Si c'est plus large, cela ne va pas. Je comprends.

Une chef de projet pour la HAS.- La revendication du laboratoire et le libellé du BR, ce sera en échec ou non éligible aux CAR-T, sans autre précision sur les traitements.

M. le P^r COCHAT, Président.- Tu as raison. On ne peut pas élargir. On peut restreindre, mais pas élargir.

M. DIATTA.- Je prends l'indication du BR avant. Là, c'est une sous-partie du BR, ce qui est dans le BR toujours. En monothérapie pour le traitement des patients adultes atteints d'un lymphome diffus à grandes cellules en rechute ou réfractaires après au moins deux lignes de traitement systémique, il faut peut-être rajouter les CAR-T dedans.

Une chef de projet pour la HAS.- Et inéligibles ou en échec aux CAR-T. Cela veut dire inéligible au MINJUVI ou à d'autres traitements.

M. le P^r COCHAT, Président.- C'est plus large que ce qui est indiqué là. Dans ce cas, je reviens sur ce que Bachir vient de dire, je crois que c'est un élément important. Même si c'est avis d'expert, elle l'a dit à plusieurs reprises.

Étienne, tu penses quoi de cet avis, du temps mis pour obtenir une réponse chez des patients en fin de course ?

M. le D^r LENGLINÉ, Vice-Président.- Je pense que la durée avant réponse doit être disponible dans les dossiers. Malheureusement, je n'ai pas regardé.

M. le P^r COCHAT, Président.- Elle n'y est pas.

M. le D^r LENGLINÉ, Vice-Président.- Elle doit y être.

M. le P^r COCHAT, Président.- Julien.

M. le D^r PÉRON, membre de la CT.- J'ai une petite question en plus. Il y a un autre médicament qui a l'AMM et que nous allons évaluer dans quelques minutes. Est-ce que sa disponibilité future doit rentrer en compte dans la définition des alternatives disponibles ? C'est un traitement qui a l'AMM. C'est un peu réglementaire ce que je dis. Dans ma conception, dans les accès précoces pré-AMM, il faut faire très attention au plan de développement qui, en plus, est loin d'être parfait. Dans le contexte où en plus, il y a un autre traitement qui va *a priori* être disponible prochainement, je suis un peu gêné.

M. le P^r COCHAT, Président.- On ne l'a pas encore vu, mais c'est important.

M^{me} KELLEY, pour la HAS.- À la réflexion, pour le libellé, ce que proposait Thierno et ce qui au final n'est pas plus large que la BR, ce serait tous les libellés et inéligible au traitement disponible – on rajouterait traitement disponible – ou en échec aux médicaments à base de CAR-T.

M. le P^r COCHAT, Président.- C'est plus large quand même. Inéligible aux traitements disponibles, c'est plus large.

M^{me} KELLEY, pour la HAS.- C'est moins large qu'inéligible aux CAR-T.

M. le P^r COCHAT, Président.- Pour moi, c'est plus large.

M. le D^r TRINH DUC, membre de la CT.- Pour reprendre ce que vient de dire Julien, on ne pourrait pas mettre le dossier entre parenthèses et voir l'autre, puisque c'est sur les mêmes indications, si cela nous apporte des éléments.

M. le D^r LENGLINÉ, Vice-Président.- Ce seront les mêmes questions.

M. le D^r PÉRON, membre de la CT.- On peut dire oui aux deux.

M. le D^r LENGLINÉ, Vice-Président.- C'est ce qu'on a fait avec le TECVAYLI et l'elranatamab.

M. le P^r COCHAT, Président.- Est-ce que tu peux remettre la formulation que tu avais mise ? Cela change clairement de sens : « En monothérapie, pour le traitement des patients adultes atteints de lymphomes en rechute ou réfractaire après au moins deux lignes de traitement systémique et inéligible ou en échec ». Donc tu n'as pas mis inéligibles aux autres traitements. Mets la formulation que tu proposais, s'il te plaît. Je trouve « ou inéligible au traitement disponible », cela élargit.

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- Inéligible, cela veut dire si MINJUVI est disponible, c'est

d'abord MINJUVI qui passe.

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- Oui, mais cela élargit par rapport à cela, je trouve.

Un intervenant.- Il faut mettre un « et » plutôt qu'un « ou ».

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- Le « et » change le sens de ce qu'on veut dire. Le « et », c'est hyper restreint. Il faut qu'il soit en échec aux CAR-T et inéligible. Ce n'est pas ce que l'on veut couvrir comme population. On veut couvrir ceux qui sont inéligibles. Sauf que pour ceux qui sont inéligibles, en proposant cela, on propose bien plus de possibilités que dans la demande initiale.

Un intervenant.- Si on enlève la phrase sur les CAR-T, cela a le même sens.

M. le P^r COCHAT, Président.- Oui mais on ne peut pas l'enlever. Elle est dans la demande initiale.

M^{me} le P^r CASTAIGNE, membre de la CT.- Je reviens en arrière. Je ne comprends pas. On a donné une ASMR V à MINJUVI il n'y a pas longtemps, donc on l'a rendu théoriquement disponible de façon égale probablement pour tout le monde. On n'en a pas la certitude, mais cela va avec l'ASMR V. Pourquoi on s'embête maintenant en le mettant comme comparateur cliniquement pertinent parce qu'on s'embête avec.

M. le P^r COCHAT, Président.- Parce qu'il est quand même un comparateur cliniquement pertinent chez les patients non éligibles.

M. le D^r LENGLINÉ, Vice-Président.- On avait donné un avis favorable au remboursement.

M^{me} le P^r CASTAIGNE, membre de la CT.- On n'est pas sûr de sa disponibilité.

M. le P^r COCHAT, Président.- C'est bien de cela dont on parle.

M^{me} le P^r CASTAIGNE, membre de la CT.- Je trouve que cela suffit comme argument.

M. le P^r COCHAT, Président.- C'est mon idée, je suis d'accord.

M^{me} le P^r CASTAIGNE, membre de la CT.- Parce que cela se justifie. S'il y a un problème, on peut dire qu'on ne savait pas puisqu'il a une ASMR V.

Un intervenant.- La définition de la disponibilité est à géométrie variable.

M. le P^r COCHAT, Président.- Je suis désolé, aujourd'hui, je ne peux pas accepter qu'on dise qu'il est disponible. Ce n'est pas vrai. C'est pour cela que la suggestion de Clara n'est peut-être pas mauvaise, de mettre « sous réserve de la disponibilité de ».

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- Sous réserve de l'accessibilité. Il est disponible et non accessible.

M. le P^r COCHAT, Président.- C'est cela que cela veut dire.

Un intervenant.- Si on écoute ce qu'a souligné Bachir, on peut s'affranchir des arguments de disponibilité sur lesquels on achoppe depuis tout à l'heure. Cela suffit sans doute, même si ce n'est pas avéré. On a un avis d'expert pour le suggérer.

M^{me} CHEKROUN.- Dans la doctrine, il est bien précisé qu'une alternative thérapeutique médicamenteuse est considérée comme prise en charge par la solidarité nationale au titre de son AMM si elle est inscrite sur l'une des listes de remboursement, et c'est le cas.

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- Disponible ne veut pas dire accessible. C'est la disponibilité et l'accessibilité. Il y a deux notions différentes.

M^{me} CHEKROUN.- Je suis en train de lire la doctrine sur la définition du traitement approprié et à ce jour, MINJUVI est inscrit aux listes de remboursement.

M^{me} le P^r CHEVRET, membre de la CT.- Dans la doctrine, on n'a pas fait la distinction entre disponible et accessible.

M. le P^r COCHAT, Président.- Ilhem, comment tu peux affirmer qu'il est disponible ?

M^{me} CHEKROUN.- Je lis la doctrine.

M. HARTMANN, pour la DGOS.- Je pense que la charge de la preuve en cas de contentieux est aux personnes qui supposent qu'il ne serait pas disponible. Il ne faut pas inverser la responsabilité de la charge de la preuve.

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- Comment cela va se passer au collège après ?

M. le P^r COCHAT, Président.- Le collège risque de le prendre.

M^{me} KELLEY, pour la HAS.- La chef de projet a fait troisième proposition, une interversion de terme : « Inéligible au traitement disponible ou en échec des médicaments à base de CAR-T ».

M. le P^r COCHAT, Président.- C'est élargi avec inéligibles au traitement disponible.

M. DIATTA.- Il n'y a pas d'autre traitement disponible, il n'y a que MINJUVI.

M. le P^r COCHAT, Président.- Il n'y a que MINJUVI.

M. DIATTA.- Il n'y a pas d'autres traitements à part MINJUVI. Quand on dit inéligible au traitement disponible, c'est MINJUVI tout simplement, donc on n'élargit pas. Il n'y a pas d'autres traitements après MINJUVI, donc au final, cela revient le même.

M. le P^r COCHAT, Président.- Est-ce que vous êtes d'accord pour le troisième paragraphe ? D'accord avec la formulation et d'accord pour dire qu'il n'élargit pas, qu'il réduit ?

M. le D^r BLONDON, membre de la CT.- Disponible, cela veut dire que c'est après MINJUVI.

M. le P^r COCHAT, Président.- C'est MINJUVI, l'ensemble des traitements disponibles.

M. le D^r BLONDON, membre de la CT.- Inéligible, cela ne veut pas dire après. Cela veut dire

éventuellement si MINJUVI n'est pas adapté, notamment en termes de délai de réponse.

M. le P^r COCHAT, Président.- Ce n'est pas forcément inéligible, cela peut être aussi en échec à. Inéligible à l'ensemble des traitements disponibles, cela veut dire inéligible à MINJUVI en d'autres termes.

Cela me paraît pas mal, cette dernière formulation. Je propose qu'on vote sur la base de cette dernière proposition : « En monothérapie, pour le traitement des patients adultes atteints de lymphome à grandes cellules B en rechute ou réfractaires après au moins deux lignes de traitement systémique inéligibles à l'ensemble des traitements disponibles, c'est-à-dire MINJUVI, ou en échec des médicaments à base de CAR-T ». C'est restrictif par rapport à la première proposition parce qu'on a rajouté en clair « inéligible à l'ensemble des traitements disponibles », c'est-à-dire inéligible à MINJUVI. Je trouve que c'est pas mal.

M. DAHMANI.- L'inéligibilité aux CAR-T ne sort pas dans cette proposition. Non éligible aux CAR-T, on ne le voit pas, on ne voit que l'échec.

M. le P^r COCHAT, Président.- Non parce que l'ensemble des traitements, cela en fait partie. Cela me paraît pas mal. On ne peut pas élargir, on n'a pas le droit. C'est inéligible aux CAR-T plus inéligible à MINJUVI en d'autres termes, donc c'est restrictif.

On s'en tient à cette proposition et je vous propose de voter sur cette proposition. On y va.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} LUZIO.- 20 votants, 20 voix pour l'autorisation d'accès précoce.

M. le P^r COCHAT, Président.- Très bien. Merci à tous. Je passe la main à Michel.

Une chef de projet pour la HAS.- Comme on l'a dit, on adoptera ce projet d'avis la semaine prochaine.

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- Il pourra y avoir une réflexion complémentaire. On va faire rentrer à nouveau Madame Vignon si elle est là. L'idée est d'avoir une vision plus globale.