



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 4 octobre 2023

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

AVERTISSEMENT

En application des articles L. 1451-1-1 et R. 1451-6 du Code de la santé publique, la HAS réalise un enregistrement des séances de la commission de la transparence (CT), de la Commission d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé (CNEDIMTS) et de la Commission évaluation économique et santé publique (CEESP). Pour en faciliter la communication et la compréhension, la HAS a fait le choix de recourir à une transcription des débats par l'intermédiaire d'une société prestataire

Cette prestation associe une saisie directe des débats par sténotypie et une transcription assistée par ordinateur ainsi qu'une relecture médicale. L'objet de cette transcription est de permettre de tracer le déroulé des débats dans un souci de transparence et non de fournir une information scientifique validée. En effet, malgré le professionnalisme de cette prestation, il peut persister dans le texte final des incongruités ou des inexactitudes liées à l'usage d'un vocabulaire hautement spécialisé ou à la nature même des échanges verbaux. La HAS n'effectue aucune validation de ces documents.

La HAS rappelle que les seuls documents validés et opposables sont le procès-verbal de la séance et l'avis définitif de la Commission qui sont mis en ligne sur le site de la HAS.

Pour la publication des transcriptions, et dans un but de protection du secret industriel et commercial, certains mots peuvent avoir été occultés. Les occultations éventuelles sont de la responsabilité de l'entreprise exploitant le produit évalué.

Toute reprise d'un ou plusieurs extraits d'une transcription doit être accompagnée d'une mention en précisant la source et respecter la législation sur la publicité.

Les membres des commissions s'expriment à titre personnel dans le cadre de leur mission d'expertise. Les agents de la HAS (chefs de service, adjoints, chefs de projet) représentent l'institution et s'expriment en son nom.

La HAS rappelle que la connaissance des propos tenus en séance par les membres des commissions et les agents de la HAS ne peut en aucun cas justifier des contacts directs de quelque nature que ce soit avec ces personnes, lesquelles sont tenues à une obligation de confidentialité conformément à l'article R. 161-85 du Code de la sécurité sociale.

1. LUNSUMIO 1 mg — 30 mg (mosunétuzumab) (CT-20288) — ROCHE SAS — Examen — Inscription

M. le Pr COCHAT, Président.- On va faire entrer Marguerite Vignon. On peut commencer l'enregistrement.

(Marguerite Vignon rejoint la séance)

M. le Pr COCHAT, Président.- Merci de nous rejoindre pour voir ensemble LUNSUMIO pour lequel vous êtes experte. Le dossier va vous être présenté par notre chef de projet. Ensuite, on a une contribution de l'association Ensemble leucémie lymphomes espoir, puis vous, puis deux experts internes, Sylvie Chevret et Etienne Lengliné. Je passe la parole au chef de projet sur ce dossier.

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

Un chef de projet pour la HAS.- Bonjour à tous. Vous allez examiner la spécialité LUNSUMIO, le mosunetuzumab, une solution pour perfusion à diluer en intraveineuse, dans le cadre de son inscription, sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités.

Cette spécialité possède une AMM conditionnelle depuis le 3 juin 2022 en monothérapie pour le traitement des patients adultes présentant un lymphome folliculaire en rechute ou réfractaire à partir de la troisième ligne. À titre informatif, l'AMM conditionnelle a été demandée par le laboratoire au regard de nombreuses incertitudes et limites qui tombent à l'étude pivot. De plus, une étude de phase III est attendue par les autorités.

Le laboratoire revendique un SMR important dans l'indication de l'AMM, une ASMR V, au même titre que les CMT, tels que KYMRIAH et YESCARTA, et ne revendique pas d'ISP. De plus, le laboratoire estime que la place dans la stratégie thérapeutique ne peut être précisée.

Pour cette évaluation, le laboratoire a transmis les données cliniques d'une analyse intermédiaire, d'une étude de phase I/Ib transformée en phase I/II, non comparative, ouverte, dont l'objectif était la sécurité, l'efficacité et la pharmacocinétique du mosunetuzumab en monothérapie ou en association avec l'atezolizumab, chez les adultes atteints d'hémopathies malignes, récidivantes ou réfractaires, sur un total de 627 patients. Seulement 90 patients possédaient l'indication d'intérêt.

Le critère de jugement principal était le taux de réponse complète. Celui-ci était de 60 % après une durée médiane de suivi de 18,3 mois. En ce qui concerne les critères de jugement secondaires, sans gestion du risque alpha, ils sont considérés comme exploratoires.

Pour information, à date, la médiane de survie globale n'a pas été atteinte.

Concernant le profil de tolérance, il est marqué par 70 % d'effets indésirables de grade supérieur ou égal à 3 chez les 90 patients d'intérêt, avec des neutropénies, des

hypophosphatémies, ainsi que des anémies. On retrouve environ 50 % d'effets indésirables graves avec des syndromes de relargage des cytokines, de pneumonies, ainsi que des lésions rénales aiguës et des infections des voies biliaires. À titre d'exemple, le syndrome de relargage cytokiniques et les infections graves sont définis comme des effets indésirables d'intérêt particulier. Enfin, il est à noter que 8,9 % des patients sont décédés à la date de ce gène de base.

Le laboratoire nous a transmis les données de plusieurs comparaisons indirectes : une première relative à une comparaison face à des études cliniques avec l'utilisation de M-ALIC et de scores de propension, et une seconde issue de la base de données en vraie vie américaine FLATIRON. Néanmoins, au regard de nombreuses limites méthodologiques soulevées, les résultats ne seront pas présentés dans cette évaluation.

Comme présenté en introduction, le plan de développement repose sur une étude de phase III en association avec le lenalidomide, dans une indication plus précoce, à savoir en deuxième ligne du lymphome folliculaire. Ces données sont attendues pour début 2026, et feront l'objet d'une réévaluation de l'AMM, au regard des résultats.

Les experts sur ce dossier sont le Docteur Vignon, le Docteur Chevret, le Docteur Lengliné. De plus, la contribution de l'association de patients a été transmise. Je laisse donc la parole à nos experts.

M. le Pr COCHAT, Président. - Non, peut-être d'abord à l'association.

M. le Dr THIERRY, membre de la CTE. C'est l'association ELLyE, Ensemble Leucémie Lymphomes Espoir qui contribue souvent, qui est agréée par le ministère de la Santé, qui est à peu près 1 000 adhérents. Elle rapporte surtout l'expérience de quatre patients en fin de compte et quelques résultats d'une enquête de la lymphoma coalition dont elle est membre.

Ils commencent par rappeler l'impact de la maladie. Même si la phase de rémission est souvent très longue, des patients rechutent tous les deux ans. Sur les patients qui ont répondu, l'association rapporte que ce médicament est un espoir, avec une rémission assez longue et une rémission complète à la suite du traitement par LUNSUMIO.

Que peut-on dire de plus ? C'est une contribution positive, mais qui signale tout de même les effets secondaires, notamment le relargage de cytokines. Ils précisent qu'aucun des patients n'a eu connaissance d'avoir eu cet effet indésirable, sûrement grâce à l'augmentation progressive de la dose qui a été mentionnée par plusieurs patients, même si évidemment il y a une surveillance accrue à l'hôpital.

En conclusion, pour l'association, LUNSUMIO répond aux besoins et aux attentes des patients qui n'ont plus beaucoup d'options de traitement. C'est une nouvelle ligne de traitement qui peut être rapidement complète.

M. le Pr COCHAT, Président. - Très bien. Merci. Marguerite, c'est à vous.

M^{me} le Dr VIGNON. - Bonjour. Merci beaucoup de m'avoir proposé cette expertise pour le LUNSUMIO, dans le cadre de lymphome folliculaire en rechute ou réfractaire. Je vais

commencer par un bref rappel de la pathologie. Le lymphome folliculaire, pour nous, c'est une hémopathie qui est fréquente. C'est le premier diagnostic de lymphome indolent en Europe, et ça touche plutôt des patients à un âge médian au diagnostic de 66 ans, donc une population de patients qui peut être âgée. En général, ce sont des maladies indolentes qui sont découvertes de manière fortuite ou sur l'augmentation d'un ganglion.

Actuellement, les progrès majeurs qui ont été faits, c'est essentiellement sur le traitement de première ligne, avec l'adjonction des anti-CD20 seuls, la fois en association à de la chimiothérapie, en traitement d'entretien et également les nouvelles générations, le rituximab. Actuellement, on considère qu'après la première ligne, la réponse est prolongée, et 80 % des patients sont en survie à cinq ans après le diagnostic.

Il existe cependant une population de malades qui est plus grave, qu'on appelle POD 24, qui sont les patients réfractaires au rituximab, qui rechutent dans les deux ans suivant le traitement de première ligne. Ces patients représentent un besoin médical non couvert, avec une survie à 5 ans qui est plutôt de l'ordre de 50 %, et qui sont clairement de moins bon pronostic.

Actuellement, les recommandations en première ligne, on associe la chimiothérapie avec un anti-CD20. En deuxième ligne, en général, on utilise le BEVLIMID, le lenalidomide. À partir de la troisième ligne, les options sont ouvertes. Actuellement, les recommandations de l'ESMO, c'est de ne pas utiliser la chimiothérapie. Les différentes options qui s'appliquent en France, c'est d'abord les CAR-T cells, puisque les CAR-T cells ont obtenu un accès précoce, à la fois KIMRIA à partir de la troisième ligne, et YESCARTA à partir de la quatrième ligne. Également, il y a la possibilité d'utiliser une thérapie ciblée, le ZYDELIG, qui est beaucoup moins utilisé du fait d'une toxicité.

Juste un bref rappel des données qui avaient permis l'accès précoce pour le CAR-T cells. C'étaient des essais sur à peu près 80 patients, avec des taux de réponse complète qui étaient de l'ordre de 70 à 80 % et des réponses qui semblaient se maintenir à trois ans. Le ZYDELIG, par contre, avait un taux de réponse complète qui était de 8 %, donc des résultats qui étaient clairement moins bons. Les CAR-T cells ne sont pas considérés comme des comparateurs pertinents dans cette évaluation, puisque le développement est concomitant, mais ils sont déjà utilisés dans ces indications de la troisième ligne en France. Actuellement, on peut considérer que le besoin médical non couvert, ce sont les patients qui ne seraient pas éligibles en traitement par CAR-T cells, car trop âgés ou trop fragiles, ou des patients qui seraient en rechute post-CAR-T cells qu'on commence à voir forcément apparaître.

Il faut noter tout de même que ces patients, même s'ils sont graves, peuvent avoir des survies relativement prolongées parce qu'encore une fois, c'est une maladie qui est relativement indolente. On considère qu'environ 10 % des patients seraient dans cette indication de troisième ou quatrième ligne thérapeutique. Ils peuvent avoir des survies prolongées. C'est pourquoi le taux de réponse n'est pas forcément le meilleur indicateur, on préfère utiliser dans cette pathologie, la PFS.

En ce qui concerne l'analyse des résultats qui a déjà été présentée, on est sur une très large étude avec de nombreux bras, et on s'intéresse à un bras qui concerne 90 patients. C'était la

cohorte des patients lymphome folliculaire traités aux doses de l'AMM, en monothérapie. Le traitement administré pour huit cycles de 21 jours. C'est donc un traitement relativement court. Ce qui est assez intéressant dans cette pathologie chronique. Le critère de jugement principal était le taux de réponse complète qui est comparé à la cohorte idelalisib, dont je vous disais qu'il y avait des résultats qui ne sont tout de même pas très bons, de 8 % de réponses complètes à un an.

Les patients étaient relativement jeunes, 70 % des patients avaient moins de 65 ans. Par contre, ils avaient été très lourdement prétraités, avec en moyenne trois lignes antérieures et des patients qui étaient réfractaires au rituximab, trois patients avaient reçu des CAR-T cells.

A la date de l'analyse, Le critère de réponse est obtenu avec 60 % des patients qui sont en réponse complète, ce qui était le critère de réponse principale. On a des données de suivi à 18 mois avec des taux de réponse qui semblent se maintenir. Environ 42 % des patients qui sont encore en réponse à 18 mois.

On a tout de même des événements de progression et on a, comme on l'a noté, 8 patients qui sont décédés dans l'étude, essentiellement de progression. En ce qui concerne la tolérance, la fréquence des effets secondaires, ce sont essentiellement des effets secondaires hématologiques, qui sont assez faciles à gérer, les effets secondaires d'intérêt, le syndrome de relargage *cytokinique* et les ICANS, c'était majoritairement de grade 1-2. Il n'y a pas eu d'événements graves. Comme souvent, avec ces bispécifiques, on note tout de même beaucoup d'infections avec 15 % de grade 3, et des infections atypiques, en particulier une pneumocystose. Certains patients ont même fait des effets de *flair up* avec des poussées tumorales qui se sont résolues. Il ne faut pas évaluer trop précocement la réponse de cette pathologie.

Les données de comparaison indirectes n'ont pas été présentées, et seront discutées plus tard. En ce qui concerne l'apport du médicament, nous sommes passés à un essai de phase II, qui ne concerne pas beaucoup de patients, et l'apport du médicament dans la stratégie thérapeutique est difficile à définir. Puisque encore une fois, le besoin médical, c'est plutôt les patients qui ne seraient pas éligibles aux CAR-T cells ou en rechute, et ce n'est pas vraiment la population de l'essai. On est sur une place par rapport aux CAR-T cells qui est difficile à définir. C'est un traitement qui est clairement moins lourd à mettre en place, qui est court, mais dont l'efficacité relative par rapport aux CAR-T cells est difficile à connaître.

Ce qui est compliqué, c'est que le plan de développement du médicament, c'est un essai de phase III, randomisé, en deuxième ligne avec le lenalidomide, donc on n'aura pas vraiment la réponse de l'effet de ce médicament dans cette place thérapeutique chez les patients en (*inaudible*, F6, 0.14.23).

Je suis disponible. Si vous avez des questions.

M. le Pr COCHAT, Président.- Merci beaucoup. Etienne.

M. le Dr LENGLINE, Vice-Président.- Je vais être assez bref. Je ne reviens pas sur la maladie. Sur la stratégie thérapeutique, peut-être rappeler que, comme d'habitude, quand on a des

décès qui incluent des maladies hématologiques en rechute, que les rechutes sont, concernant la première ligne, des situations beaucoup plus hétérogènes qui rendent les essais parfois difficiles à interpréter, ou à dégager l'effet du traitement par rapport au pronostic des malades.

Il y a aussi un autre point dans le lymphome, plus spécifique que le lymphome folliculaire que je voulais rappeler, c'est qu'il est indispensable dans cette maladie, de réaliser une biopsie à chaque nouvelle rechute, du fait notamment du risque de transformation en lymphome agressif qui peut éventuellement changer la donne. Je n'ai pas réussi à savoir dans cette étude si cela avait été fait juste la ligne précédente.

Après, sur l'étude qui est présentée, c'est un dossier qui s'apparente à mon sens à un dossier plutôt de phase précoce. Puisque c'est un essai qui était déterminé essentiellement pour évaluer la toxicité et le schéma d'administration. Puisque comme c'est un anticorps bispécifique anti-CD30, anti-CD20, il y a des enjeux notamment des syndromes de relargage de cytokines, et la nécessité, du moins quand la masse tumorale est élevée, de commencer par des doses plus faibles. C'était un essai qui était *designé* avec de multiples cohortes, essentiellement pour savoir quelle était la meilleure façon de l'administrer. Finalement, ils transforment après plusieurs versions de modification du protocole, dans un essai dit de phase I/II avec une cohorte qui est analysée. Ce n'est pas très facile de savoir si cette analyse était prévue d'emblée pour des critères d'efficacité qui sont la rémission complète, avec deux critères de jugement principal de cette étude, les autres critères étant complètement exploratoires.

Le médicament semble intéressant parce qu'on observe la rémission complète, mais cela reste des données extrêmement immatures et peu robustes.

Je vais directement conclure. Pour moi, c'est une situation où le besoin médical est clairement insuffisamment couvert, mais on a un dossier pour lequel l'AMM a des données avec, avec une étude de phase extrêmement précoce, multicohortes, dont on sait que la robustesse méthodologique est extrêmement faible. C'est du fait, par exemple, du biais de sélection que l'on connaît dans ce type d'études de phase précoce, la multiplicité des analyses qui ont été réalisées, d'un critère de jugement qui est basé sur la réponse tumorale, du fait que les critères de jugement sont exploratoires, d'une durée de suivi qui est relativement faible.

Je voudrais mentionner aussi que la toxicité du produit est notable. Il y a des CRS, des neurotoxicités. Les CAR-T cells ont été développées de façon concomitante, donc on ne se serait pas forcément attendu à avoir une comparaison directe avec les CAR-T cells. Cette phase III n'est pas dans la même ligne, cela a été rappelé. On attend les résultats en 2026. Pour moi, c'est difficile de quantifier la place dans la stratégie thérapeutique, et même le rapport bénéfice-risque sur la base de ces données.

M. le Pr COCHAT, Président. - Très bien. Merci Etienne. Sylvie

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT. - Je vais aller dans le sens d'Etienne, mais je vais même aller plus loin. Je ne sais pas si vous avez bien compris. C'est un essai de phase très précoce, c'est un essai de phase I, au départ, qui se voulait être une recherche de dose maximum

tolérée avec une suite, avec des corps d'expansion. C'est pour cela qu'ils l'ont qualifié d'essai de phase I/Ib. C'est devenu un I/II. Ce n'est pas simplement le fait qu'ils ne savaient pas trop ni la voie d'administration, IV, sous-cutané, était-ce fractionné, pas fractionné, était-ce monothérapie ou pas ?

Ce qui m'a frappée, c'est que la pathologie même, au départ, n'était pas du tout spécifique aux lymphomes folliculaires, puisque c'était un essai qui concernait les malades qui avaient un lymphome non hodgkinien, en rechute ou réfractaire, une leucémie lymphoïde chronique, même s'ils n'en ont pas inclus beaucoup.

L'ajout de l'objectif principal d'efficacité, cette partie phase II, qui est présentée ici à l'appui de cette demande, n'est apparu qu'en juin 2017, c'est la version 4 du protocole, alors que je vous rappelle que le premier inclus date de 2015. Cela fait pratiquement deux ans après le début de l'étude.

De ce fait, je trouve que la présentation dans le dossier de ces cohortes, dites complètement indépendantes, qui justifie de la part du laboratoire l'absence de préoccupation de la multiplicité des analyses, me semble un peu hâtive. Dans la mesure où, comme rappelé tout à l'heure lors de la présentation du dossier, là, on analyse 90 sujets qui ont été sélectionnés parmi un total de 627. Cela parle en soi par rapport justement à ce risque d'erreur de type 1, qui n'est pas du tout maîtrisé.

À côté de cela, bien sûr, on retrouve les limites d'un essai de phase II, non comparatif qu'a soulignées Etienne. Je ne reviens pas dessus. Sur la tolérance aussi, j'ai trouvé que 70 % des malades qui ont développé un événement indésirable de grade 3 ou plus, 47 % en EIG, et 44 % de CRS, cela me semblait tout de même relativement important à faire intervenir dans la discussion.

Comme ils n'ont pas de comparaison directe dans cette étude, ils ont tout de même présenté trois comparaisons indirectes à des comparateurs pertinents dont on a parlé tout à l'heure. La première, c'est une MAIC sur les données de la littérature. Ils ont comparé les données des 90 malades avec lymphome folliculaire, en rechute ou réfractaire, à des données de 15 études qui ont évalué soit des CAR-T cells, soit des inhibiteurs PI3K, duvelisib, Idelalisib, umbralisib, soit le rituximab, plus le lenalidomide, enfin le tazemetostat.

Ce sont les MAIC. Ils listent de nombreux facteurs pronostics et modificateurs d'effets qui sont listés dans cette pathologie. (*Inaudible, F6, 0.22.07*), à 90 malades. Dans ces essais, le nombre de malades varie entre 54 et 117, c'est relativement raisonnable par rapport à ce que l'on peut voir.

Simplement, ils ont une attitude que je trouve un peu critiquable, c'est qu'ils n'ont pas respecté l'hypothèse justement de vouloir prendre en compte la totalité des modificateurs d'effet. Ils ont pratiqué une sélection de variables de manière itérative, cela me semble contradictoire avec ces méthodes qui visent justement à utiliser un maximum d'informations pour être sûr qu'elles sont toutes prises en compte.

Cela dit, les résultats, de toute façon, montrent, en termes de PFS, une dégradation par rapport notamment aux CAR-T cells. Puisque vous posiez la question tout à l'heure. Ils montrent un *hazard ratio* d'évènements dans le bras LUNSUMIO qui est augmenté d'un facteur quasiment 2 par rapport aux CAR-T cells.

Il y a deux autres types de comparaisons indirectes qui sont données. Les deux suivantes vont utiliser des données individuelles, avec des méthodes basées sur le score de propension, qui est calculé sur l'ensemble des données réunies. La première utilise toutes les données individuelles d'essais cliniques dont Roche était le promoteur, qui concerne quatre comparaisons : le rituximab, le R-CHOP, le rituximab plus bendamustine, et l'obinutuzumab plus bendamustine. Ce sont quatre comparaisons qui sont faites, qui concernent cette fois-ci des effectifs plus restreints, puisque cela varie de 45 à 80.

Là encore, les éléments qui sont présentés dans ces comparaisons indirectes nous montrent qu'il y a un biais résiduel. Ils n'ont pas réussi à équilibrer les groupes. D'ailleurs, c'est étonnant puisqu'on voit sur les graphiques que ces facteurs pronostics ne sont pas du tout rendus identiques dans les deux bras, ce qui limite complètement la validité après des estimations qui sont fournies.

Enfin, ils présentent une comparaison indirecte, toujours sur données individuelles, mais cette fois-ci de données de « vie réelle ». Elles sont issues d'une base américaine dont nous avons déjà parlé, FLATIRON. Là, ils font encore une pondération inverse par score de propension, même s'ils ont changé un peu d'objectif puisqu'ils veulent estimer maintenant l'effet du traitement chez les seuls traités, alors que précédemment, c'était sur l'ensemble. Là encore, il y a des limites dans le choix des facteurs de confusion qui sont pris en compte, puisque le score n'a inclus que 6 variables : l'âge, le statut de progression dans les deux ans, l'état réfractaire aux anti-CD20, l'état réfractaire à la dernière ligne, le nombre de lignes et la durée écoulée depuis le diagnostic.

Cependant, cette durée qui me semblait importante, surtout dans cette maladie dont on vient de dire qu'elle est potentiellement indolente, n'a pas été prise en compte puisqu'on nous dit que quand on l'introduit, on n'a plus d'équilibre entre les groupes. Cela semble dire que c'est dommage justement de ne pas l'introduire, puisque cela revient à dire que l'on oublie un élément important, si tant est que vous le confirmiez, qui n'a pas été pris en compte dans le modèle. Là encore, de toute façon, quand bien même ce serait correct, on voit qu'on ne trouve pas de bénéfice du LUNSUMIO par rapport à la vie réelle des Américains.

Je trouve que c'est aussi intéressant d'avoir ce résultat par rapport à ce que vient de dire l'expert sur les attentes que l'on a de ces traitements chez ces malades potentiellement de mauvais pronostic.

M. le Pr COCHAT, Président. - Très bien. Merci. Y a-t-il des questions ou des commentaires sur cette analyse ? Serge.

M. le Dr KOUZAN, membre de la CT. - Je voulais savoir si les CAR-T cells remplissaient le besoin actuel. C'est-à-dire s'il y a suffisamment de créneaux de disponibilité, ou à côté de cela, y

aurait-il une place pour ce médicament, même s'il n'est pas à une phase de développement, trop précoce ?

M^{me} le Dr VIGNON.- Le problème, c'est que les CAR-T cells ont énormément augmenté leur disponibilité. Après, il y a un truc un peu particulier pour les CAR-T cells, c'est qu'il y a deux CAR-T cells qui n'ont pas tout à fait la même indication. Il y en a un qui est utilisable dès la troisième ligne, et l'autre en quatrième ligne. Cela rend le choix un peu compliqué. Mais le problème, c'est qu'il y a des patients qui ne sont pas éligibles au CAR-T cells. Il y a deux situations. Le patient qui n'est pas éligible parce que trop âgé et/ou qu'il ne peut pas attendre, même si c'est rare dans cette maladie. Ou il y a également les rechutes post-CAR-T cells. Ce sont les deux créneaux. Pour moi, où il y a vraiment un besoin médical non couvert. Après, c'est vrai que les données sur les CAR-T cells n'ont pas été données non plus sur des essais. Le retour d'expérience est bon, mais les essais n'étaient pas non plus des essais randomisés.

M. le Pr COCHAT, Président.- Sylvie Castaigne.

M^{me} le Pr CASTAIGNE, membre de la CT.- Juste pour ajouter un mot. Pour une fois, je n'essayerai pas de dire que l'étude était très bien faite et que le médicament est formidable. Le problème du lymphome folliculaire, cela a été dit, c'est que c'est une maladie très lente d'évolution.

La deuxième chose, c'est que c'est une maladie extrêmement hétérogène. On a toutes les formes et d'ailleurs, 80 % des formes sont souvent assez faciles à traiter et qui ne vont pas poser trop de problèmes. Et il y en a d'autres qui font des rechutes subaltrantes. C'est celles-là qui sont dans l'étude, ce sont des rechutes ou rechutes réfractaires. En plus, vous avez vu l'intervalle du début de la maladie pour l'ensemble de la cohorte de 90 patients, cela allait de 2 ans à 8 ans ou 20 ans. Il y en avait qui étaient malades depuis 292 mois. On voit que c'est une population qui est très hétérogène. Alors, c'est très difficile de démontrer quelque chose dans une population aussi hétérogène.

En plus, on a très peu de données finalement dans le dossier, parce qu'on a peu de données cliniques. On n'a même pas un tableau avec les caractéristiques. En tout cas, il n'est pas repris dans ce qui a été montré. Nous n'avons pas beaucoup de détails. Nous n'avons pas beaucoup de détails biologiques non plus, qui ont tout de même leur importance.

À la fin, nous avons effectivement un critère de réponse qui est le fait d'atteindre une rémission, et c'est tout parce que finalement, on n'a pas beaucoup de recul dans une maladie à évolution très lente. C'est vrai que c'est difficile de dire que l'on a un dossier très solide pour un médicament qui, par ailleurs, n'est pas forcément inintéressant.

Ce sont ces médicaments, on n'a pas dit, qui rapprochent la cellule tumorale des lymphocytes B des lymphocytes T, qui sont CD3 + et qui permet une action directe, qui permet une (inaudible, F6, 0.29.56) qui rapproche ces deux cellules : les T et il y a ensuite une activité cytolytique sur les B. Donc c'est vrai que potentiellement, c'était intéressant. Ces médicaments, ces anticorps monoclonaux se placent en alternative effectivement des CAR-T, chez les patients qui ne pourraient pas les recevoir. Mais là, avec le dossier que l'on a, on ne voit même pas ces patients. Ils ne sont pas individualisés, ces patients qui ne seraient pas

éligibles au CAR-T. Cela fait que l'on n'a même pas comparé sans comparer. Et, on n'a pas de comparaison directe.

Or tout de même, dans le lymphome folliculaire, il y a énormément de lignes thérapeutiques où on peut dire finalement, on va tout de même faire des combinaisons de rituximab de nouveau, puisqu'on sait que rituximab est longtemps active dans cette maladie, faire du rituximab, plus ENDOXAN comme coverprednisone, R-COP, comme on dit, c'est pour ceux qui ne supporteraient pas l'adriamycine, ou R-CHOP, tout simplement, des choses assez classiques. On peut revenir à des combinaisons comme ça, chez des patients.

Il y avait une possibilité de randomiser. Je trouve que c'est ce qui est probablement dommage. On avait probablement le temps de randomiser puisque ces patients ne sont pas toujours en train d'exploser dans le lymphome.

Après, il y aura une phase III. Elle sera peut-être intéressante. La phase III mosunetuzumab plus REVLIMID dans l'avenir, mais c'est en 2026. En attendant, je suis d'accord avec à la fois Etienne, Sylvie et Marguerite qu'on n'a pas le dossier qui entraîne l'enthousiasme.

M. le Pr COCHAT, Président. - Y a-t-il d'autres questions ou commentaires ? OK. Marguerite, merci beaucoup pour votre attention et vos réponses. Merci. Bonne fin de journée.

(Marguerite Vignon quitte la séance)

M. le Pr COCHAT, Président. - Comme vous l'avez compris, le bureau suivait bien sûr Etienne et l'on dirigeait vers la SMRI, sur la base des données fournies. J'ai effectivement été frappé par ce que Sylvie a remis en évidence tout à l'heure, c'est-à-dire la sélection initiale des patients qui n'avaient absolument rien à voir avec l'objectif recherché. C'est un peu gênant. La revendication du laboratoire, c'était important, V. Je vous laisse voter.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} LUZIO, pour le HAS. - Vous étiez 22 votants, et vous avez voté pour un avis insuffisant à l'unanimité.

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

Index

Nous vous indiquons que nous n'avons pas pu nous assurer de l'exactitude des éléments suivants :

coverprednisone.....11
cytokinique et les ICANS.....6
gène.....4

R-COP11
subaltrantes4

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