



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 14 février 2024

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.

Examen — Inscription (CT) — TEPKINLY 4 mg/0,8 mL — 48 mg (épcoritamab)
— ABBVIE (CT-20582)

M. le Pr COCHAT, Président.- On va faire rentrer Marguerite Vignon.

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

(Docteur Marguerite Vignon rejoint la séance)

M. le Pr COCHAT, Président.- Bonjour, Marguerite. On est ensemble pour voir le dossier de TEPKINLY qui va nous être présenté par notre chef de projet. Ensuite, on écouterait le rapport de l'association ELLyE et on vous donnera la parole, ensuite, Étienne Lenglé. C'est au chef de projet.

Marguerite, par anticipation, je serai obligé de vous laisser vers 15 heures. C'est Michel Clanet qui prendra le relais.

Un chef de projet pour la HAS.- Bonjour à tous. Vous allez examiner la spécialité TEPKINLY, l'épcoritamab, en solution pour perfusion sous-cutanée dans le cadre de son inscription au titre droit commun sur la liste des spécialités inscrites aux collectivités. L'indication revendiquée est celle de l'AMM, à savoir en monothérapie chez des patients adultes, atteints d'un lymphome diffus à grandes cellules B, en rechute ou réfractaire, après au moins deux lignes de traitement systémiques. Il est à noter que la spécialité a obtenu une AMM conditionnelle le 22 septembre 2023, associée à l'obligation de fournir les résultats de l'étude de phase III, EPCORE DLBCL-1, qui est attendue pour fin 2024. De plus, la spécialité dispose d'un AP1 dans un périmètre plus restreint depuis le 13 juillet 2023.

Concernant les revendications, le laboratoire revendique un SMR important dans l'indication de l'AMM. À propos de l'ASMR, celui-ci demande une ASMR V, en troisième ligne de traitement. Enfin, aucune ISP n'est revendiquée.

Concernant les données cliniques, le laboratoire a fourni les données de l'analyse principale et de l'analyse de suivi de l'étude clinique de phase I/II EPCORE NHL-1, qui est une étude monobras réalisée chez des patients atteints d'un lymphome non hodgkinien à cellules B récidivant ou réfractaire. Il s'agissait d'une étude avec une première phase d'escalade de doses puis une seconde phase d'expansion. Sur l'ensemble des patients inclus, seuls 157 ont été intégrés dans la cohorte lymphome non hodgkinien à cellules B agressif, qui était aussi appelée la cohorte ANHL. Et au sein de celle-ci, seuls 139 étaient atteints d'un lymphome diffus à grandes cellules B.

En ce qui concerne les résultats, le critère de jugement primaire, qui était le taux de réponse global évalué par un comité de revue indépendant, était de 61,9 % dans la cohorte principale d'efficacité, dont 54 réponses complètes. Lors de l'analyse de suivi, en date du 21 avril 2023, après un suivi médian de 25,5 mois, le taux de réponse globale était resté stable, et comprenait cette fois-ci 56 réponses complètes.

À titre informatif, une analyse en sous-groupe chez des patients ayant reçu un traitement antérieur par CAR-T a été réalisée et le taux de réponse global était de 53 %.

À propos des critères de jugement secondaires, ils sont ici à titre exploratoire au regard de l'absence de gestion de l'inflation du risque alpha. Pour information, on retrouve la durée médiane de réponse, le délai médian d'obtention de la réponse ainsi que la survie sans progression.

Concernant la tolérance, nous vous indiquons que 99,3 % des patients ont fait l'objet d'un événement indésirable, dont un syndrome de relargage des cytokines pour 49,6 % des patients. On retrouve chez 68,3 % des patients des effets indésirables graves, dont 28,8 % de SRC. Enfin, 54,4 % de décès ont été observés au cours de l'étude, dont 65 % dus à la progression de la maladie.

En complément, le laboratoire nous a transmis des données de comparaison indirectes qui étaient similaires à celles de l'accès précoce. Néanmoins, suite aux nombreuses limites méthodologiques, l'ensemble des limites soulevées ne permettent pas de prendre en considération cette comparaison.

Enfin, concernant le plan de développement, le laboratoire possède une étude clinique de phase III, qui s'appelle EPCORE DLBCL-1, comme dit précédemment, analysant TEPKINLY en monothérapie dans une indication en deuxième ligne de traitement. Comme dit au tout début de la présentation, les experts sur ce dossier sont le Docteur Vignon, le Docteur Lengliné et il y a une contribution de l'association de patients.

M. le Pr COCHAT, Président. - Merci. On va commencer par la contribution.

M. le Dr THIERRY, membre de la CT. - Oui, c'est la contribution d'ELLYE, Ensemble leucémie lymphome espoir. C'est une association agréée au niveau national qui compte 1 300 adhérents. L'association rappelle l'impact important de la maladie, puisque la fatigue dans ce type de lymphome récidivant est présente pour 58 % des patients interrogés, avec une fatigue intense, puisque 6 patients sur 10 rapportent une fatigue gradée entre 6 et 9 sur une échelle de 10. L'impact est important sur la vie de tous les jours et sur les répondants, avec un impact négatif sur la vie de couple et la vie affective. 16 % des patients sont en stress post-traumatique et 26 % en dépression.

Ensuite, l'association rappelle que les chances de survie dans la maladie réfractaire sont faibles et cite les traitements comme le CAR-T, YESCARTA qui peut être proposé dans les cas compliqués. Malheureusement, des patients n'ont pas de réponse ou ne sont pas éligibles après cette deuxième ligne, et ont très peu de possibilités de traitement.

Après, ils discutent de la place de l'épcoritamab dans la stratégie. Pour eux, la réponse métabolique et rapide permet d'avoir un taux de réponse objectif de 63 %. C'est une prise en charge pour eux flexible sans produire de perte de chance pour le patient. C'est un traitement que l'on peut mettre en place plus rapidement que les CAR-T, pour les patients dont la maladie progresse trop rapidement pour envisager les CAR-T, évidemment, les patients réfractaires également.

Ensuite, l'administration sous-cutanée est vue comme un avantage pour sa simplicité, aussi bien pour les patients que pour les soignants.

Ensuite, ils précisent la surveillance des trois premiers mois, puisque les relargages cytokiniques sont surtout observés dans les douze premières semaines. Pour eux, c'est donc un avantage parce qu'il peut y avoir une baisse de stress pour les patients à l'issue de ces trois mois, même si les effets à long terme ne sont pas encore tous connus. La qualité de vie du patient peut être rapidement améliorée, s'il y a une réponse à l'issue de ces trois mois et pas d'effet indésirable grave. Dans le cas de contraire, la perte de chance est faible en trois mois et la proposition d'un nouveau traitement est alors envisageable rapidement.

Ce traitement correspond aux attentes des patients en troisième ligne, puisque le traitement n'a que peu de contraintes, comme on l'a vu, avec peu ou pas d'effets indésirables que les patients appréhendent, notamment avec les CAR-T ou les chimiothérapies lourdes. C'est pour eux un nouvel espoir de guérison pour les patients en rechute ou réfractaires.

M. le Pr COCHAT, Président. - Très bien, merci. C'est à vous, Marguerite.

M^{me} VIGNON. - Bonjour, merci beaucoup de m'avoir proposé cette expertise pour l'épcoritamab. Un bref rappel de la stratégie thérapeutique. Le lymphome B diffus à grandes cellules, c'est une maladie grave, fréquente, qui représente 80 % des lymphomes B agressifs. On considère que c'est environ 5 000 cas par an et c'est une pathologie qui touche les sujets âgés, puisque la médiane d'âge est de 70 ans, même s'il y a également des patients très jeunes qui sont atteints.

Le traitement de première ligne est consensuel. C'est une immunochimiothérapie type R-CHOP et le traitement de la rechute a été bouleversé récemment en France par l'arrivée des CAR-T cells. Parce que maintenant, chez des rechutes précoces ou des patients réfractaires au R-CHOP, on propose les CAR-T cells dès la première rechute. La problématique chez ces patients, on sait qu'après les CAR-T cells, environ 40 % des patients vont répondre, mais il existe 60 % de patients qui vont rechuter après et qui représentent un besoin médical non couvert.

L'autre stratégie en cas de rechute tardive, c'est une chimiothérapie de rattrapage et une autogreffe chez les patients qui sont éligibles, ou une chimiothérapie de rattrapage autre, et les CAR-T cells peuvent être proposées également en troisième ligne. Une partie des patients ne pourra cependant pas avoir de CAR-T cells, ou parce que la maladie est trop rapidement évolutive pour permettre de mettre en place cette thérapeutique, ou parce que l'état général du patient ne le permet pas. Là encore, les traitements par bispécifiques ont leur place puisqu'ils sont rapidement disponibles et plus faciles à mettre en œuvre.

Actuellement, on considère qu'un patient qui rechute après CAR-T cells a une espérance de vie de moins de six mois, et c'est la place qui est utilisée préférentiellement par les bispécifiques actuellement.

Pour revenir sur le traitement, l'épcoritamab est une immunothérapie bispécifique anti-CD20, anti-CD3. C'est une administration qui est sous-cutanée, d'abord une fois par semaine, puis

tous les quinze jours, puis tous les mois jusqu'à progression, ce qui est différent du glofitamab qui se donne en IV toutes les trois semaines avec une durée définie dans le temps. Il y a une escalade de doses qui nécessite une hospitalisation du fait du risque de CRS. La dose maximum efficace est obtenue à peu près en 14 jours.

On peut être tout de même rapidement efficace sur la maladie. C'est un médicament qui a bénéficié d'un accès précoce depuis le mois de juillet 2023, et qui est actuellement utilisé par l'ensemble des équipes d'hématologie.

En ce qui concerne, les données qui sont fournies par le laboratoire, elles sont très peu différentes de ce qui avait été fourni par l'accès précoce. On a juste un peu plus de recul. Il s'agit d'une étude de phase I/II, qui est EPCORE NHL-1, où il y a plusieurs cohortes. On s'intéresse à la cohorte des 139 patients atteints d'un lymphome B diffus à grandes cellules, en rechute ou réfractaire. Ce sont des patients qui avaient une médiane d'âge, 20 % avaient plus de 75 ans. Ils étaient effectivement très lourdement traités, puisque 33 % des patients avaient reçu plus de trois lignes, 18 % avaient reçu une autogreffe et 38 % avaient reçu un traitement par CAR-T cells, qui représente une population d'intérêts. La plupart des patients ont été réfractaires à la dernière ligne de traitement.

L'objectif principal, c'était le taux de réponse globale. On peut critiquer cet objectif, puisque dans cette pathologie, c'est la réponse complète qui est l'objectif. Les patients qui ne sont pas en réponse complète sur les TEP scanners rechutent. C'est un critère qui n'est pas un vrai *surrogate* marqueur de survie. Cette réponse globale est estimée à 62 % pour l'ensemble de la population, un peu plus faible chez les patients avec CAR-T cells, avec un taux de réponse qui est de l'ordre de 53 %. La durée médiane de réponse est de 12 mois.

La survie sans progression est de 4 mois, mais avec une survie qui est prolongée chez les patients qui sont répondeurs puisqu'ils ont l'air de se maintenir dans le temps, au-delà de 12 mois.

Le taux de réponse complète est de 38 %, et il est vraiment complètement comparable, même si on ne peut pas comparer les études, aux autres bispécifiques qui ont été proposés.

Les données de comparaison indirectes sont multiples, parce qu'ils ont comparé versus immunochimiothérapie, versus tafasitamab, versus glofitamab, versus CAR-T cells. Mais effectivement, les données d'inclusion des patients sont extrêmement variables et les populations sont compliquées à comparer en termes de facteurs pronostiques.

En ce qui concerne la tolérance de ce traitement, il y a tout de même des effets indésirables graves. Deux tiers des patients ont un effet indésirable de grade 3-4, principalement des cytopénies. On a peu de patients, par contre, qui ont dû arrêter les traitements du fait d'un effet secondaire, 15 %, puisque les cytopénies sont en général gérables. Ce sont les effets secondaires d'intérêt qui conduisent à l'arrêt des traitements : les CRS, les ICANS et les infections.

En ce qui concerne ces effets secondaires d'intérêt, les CRS ont été observés chez 50 % des patients, et seulement la moitié d'entre eux ont été considérés comme un effet indésirable

grave. 6 % des patients ont eu un ICANS, dont un qui est tout de même décédé de l'ICANS, donc potentiellement un risque, et des patients probablement à mieux cibler pour savoir à qui on peut adresser ces traitements.

On note aussi 20 % des patients avec une infection Covid. C'est une étude qui a été faite dans les années 2020-2021, avec une morbidité et une mortalité fortes liées au Covid, mais qui n'est probablement pas reproductible dans le contexte actuel.

Actuellement, dans le traitement d'un lymphome B diffus à grandes cellules, on a beaucoup d'immunothérapies qui sont développées de manière concomitante. Il y a le développement des CAR-T cells qui sont disponibles maintenant dès la première ligne. Il y a d'autres bispécifiques qui sont en cours d'étude. Les données qui nous sont présentées correspondent à celles de l'accès précoce. Ce sont des données de phase I/II, il n'y a pas d'essai randomisé. On attend les résultats à partir de 2024. Actuellement, c'est une thérapie qui est utilisée en cas d'impossibilité de recours aux CAR-T cells, ou parce que le patient ne peut pas y avoir accès à du fait de son état général ou de sa maladie, ou parce qu'il est en rechute post-CAR-T cells.

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

M. le Dr LENGLINE, Vice-Président. - Merci. Je vais faire court pour de vrai cette fois. C'est le même dossier que la demande d'accès précoce avec des données de type accès précoce, puisque c'est une étude de phase I/II.

Vous connaissez par cœur la stratégie thérapeutique, je ne vous la refais pas, et ça a été rappelé par Marguerite, avec en troisième ligne des patients qui vont de plus en plus souvent avoir reçu probablement des CAR-T dès la première rechute, notamment les rechutes précoces, comme on les a vues, puisque les CAR-T ont montré leurs bénéfices versus le meilleur des traitements, c'est-à-dire rattrapage et autogreffe.

L'étude que l'on voit est la même que celle de l'accès précoce. Je voulais juste revenir sur l'hypothèse qui avait été faite. C'est en gros une hypothèse qui est faite sur un taux de réponse globale, c'est-à-dire la somme de réponses complètes et de réponses partielles, avec toujours une interrogation sur la pertinence de ce taux de réponse globale dans les lymphomes B diffus à grandes cellules. Puisque quand on regarde comment évoluent les patients qui obtiennent une réponse partielle, ils évoluent quasiment de la même façon que les patients qui n'ont pas de réponse du tout. Essentiellement, si on veut trouver un *surrogate* de la survie, l'effet pertinent est plutôt porté par les gens qui obtiennent des rémissions complètes. C'est le premier point.

Le deuxième point, c'est qu'ils font une hypothèse, comme c'est une étude de phase II, versus un taux historique, pour montrer qu'on va avoir un meilleur taux de réponse globale que 35 %. Je voulais juste souligner le fait que le taux historique utilisé dans les études qu'on a vues jusqu'à présent dans le traitement de lymphomes en rechute et réfractaires est assez variable. Je ne suis pas sûr que l'hypothèse de base de l'étude soit extrêmement robuste.

Après, le taux de rémission complète qui est atteint dans cette population, dans cette étude, avec le biais de la sélection que l'on connaît dans les études de phase I/II, c'étaient des patients

qui étaient très lourdement prétraités. Il y en a quasiment 40 % qui avaient déjà eu un CAR-T cells, qui était en rechute après CAR-T cells, les trois quarts dans les six mois. On obtient un taux de réponse complète de quasiment 40 %, ce qui est plutôt encourageant dans ce contexte. Mais c'est exactement le même ordre de grandeur que ce qui a été observé quand on a vu le dossier COLUMVI, glofitamab.

On peut noter qu'il y a eu quasiment 100 patients traités dans l'accès compassionnel entre mars et septembre 2023, 80 patients traités dans l'accès précoce entre septembre et octobre 2023. On n'a pas de données d'efficacité. C'est un peu dommage, d'autant plus que si on prend des critères d'efficacité à court terme, il est possible qu'on ait pu les obtenir.

Je n'ai pas d'autre chose à dire que c'est une situation de besoin médical qui est extrême, puisqu'il n'y a pas vraiment d'alternative dans ce contexte de rechute sans des soins de support. La population de l'étude inclut probablement les patients qui seront traités c'est-à-dire les patients qui rechutent après CAR-T cells, après les troisièmes lignes. Il y a énormément d'incertitude sur la quantité d'effets qui portent sur des critères d'efficacité qui ne sont pas complètement cliniquement pertinents.

Sur la toxicité, cela a été rappelé. C'est la toxicité que l'on commence à connaître des anticorps bispécifiques qui, contrairement à celles des CAR-T cells, sont des médicaments que l'on peut arrêter. C'est plus facile de gérer un CRS lié à un anticorps bispécifique qu'un CRS lié à un CAR-T cells qu'on ne peut pas facilement arrêter.

Je voulais dire quelque chose d'autre, mais je ne m'en souviens plus.

J'étais pour faire pareil que COLUMVI, puisque c'est complètement les mêmes dossiers, c'est concomitant. Surtout rappeler que, comme cette AMM est conditionnelle, et qu'il y a un essai dont normalement on devrait avoir les résultats très prochainement, versus un comparateur cliniquement pertinent dans la même maladie en rechute. Certes, c'est à partir de la première ligne, mais c'est un essai qui pouvait aussi inclure des rechutes ultérieures, on pourrait mentionner qu'on fait une évaluation dans l'attente d'avoir les résultats de l'essai confirmatoire.

M. le Pr COCHAT, Président. - Très bien. Je vais passer la parole à Serge, mais Marguerite, je voulais vous demander tout à l'heure, vous avez tout de même dit, et je ne suis pas étonné, qu'il y avait pas mal de patients avec ces lymphomes qui recevaient des CAR-T en première ligne.

M^{me} VIGNON. - Non, en première rechute, pardon. Pas en première ligne, non.

M. le Pr COCHAT, Président. - OK. Vous avez répondu à ma question. C'est moi qui avais mal compris.

M^{me} VIGNON. - Non, c'est moi qui me suis trompée.

M. le Pr COCHAT, Président. - Ça marche. Merci. Serge.

M. le Dr KOUZAN, membre de la CT.- D'abord, je voulais dire à Etienne que j'étais très frappé par les deux courbes que tu avais mises où il y a les trois bras, réponse complète, réponse partielle et pas de réponse, et où on voit que vraiment la destinée est dichotomique. J'avais deux questions.

M. le Dr LENGLINE, Vice-Président.- Ce n'est pas trois bras. Il n'y avait qu'un seul bras dans cette étude.

M. le Dr KOUZAN, membre de la CT.- Oui, mais je veux dire, il y avait trois types de réponses, pardon.

M. le Dr LENGLINE, Vice-Président.- C'était pour illustrer que quand on dit réponse globale, comme on a parlé il n'y a pas longtemps de *surrogacy*, réponse globale, ce n'est pas un bon *surrogate* de la survie sans progression ou de la survie globale.

M. le Dr KOUZAN, membre de la CT.- Oui, je me suis mal exprimé. J'avais deux questions. La première c'est : y a-t-il, comme pour des tumeurs liquides, des moyens d'évaluer la maladie résiduelle ?

La deuxième question, retrouve-t-on le même type de dichotomie dans la destinée en ce qui concerne les CAR-T, c'est-à-dire tout va bien, réponse complète, et réponse partielle, ce n'est pas loin de : pas de réponse ?

M^{me} VIGNON.- Oui, tout à fait. En ce qui concerne les évaluations de la réponse, pour l'instant, le *gold standard* s'arrête au TEP scanner, probablement qu'il ne faut pas le faire non plus trop précocement après CAR-T cells, mais il y a toute une discussion sur quand faut-il faire le TEP scanner d'évaluation. Ce qui a l'air de ressortir, c'est que si on n'est pas en réponse complète, la courbe de la survie des patients en réponse partielle, rejoint les patients qui sont non-répondeurs. Ce sont des patients en réponse complète qui vont avoir une survie prolongée post-CAR-T cells. Après, il y a beaucoup d'études actuellement sur l'ADN circulant et d'autres *surrogate* marqueurs de réponse sur une prise de sang. Mais il n'y a encore actuellement rien de validé et rien qui permette de prendre une décision thérapeutique.

M. le Dr LENGLINE, Vice-Président.- Le standard d'évaluation dans les lymphomes, ça reste des critères qui sont assez consensuels, basés sur de l'imagerie métabolique.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Le mode d'administration n'est pas le même ?

M^{me} VIGNON.- L'épcoritamab est sous-cutané et le glofitamab est en intraveineux.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Ce n'est pas un avantage ?

M^{me} VIGNON.- Oui, c'est un avantage, le sous-cutané est plus facile à gérer dans une organisation d'hôpital de jour. Après, il est donné plus souvent et il faut que les patients viennent une fois par semaine. Probablement qu'on va pouvoir l'administrer aussi à la maison. Ce sont des détails, mais l'épcoritamab est donné jusqu'à progression, tandis que le glofitamab avait une durée d'un an dans leur *design*. C'est tout de même un *design* un peu différent. Si on sait qu'un médicament est plus efficace que l'autre, on va le choisir, quelle que

soit la voie d'administration. Après, à efficacité égale, c'est sûr que le sous-cutané est toujours plus simple.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Pierre est là ou il est parti ?

M. le Dr LENGLINE, Vice-Président.- J'ai l'impression qu'il s'est déconnecté sans crier gare.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- On va continuer. Y a-t-il d'autres questions ou des commentaires ?

(La commission n'exprime aucune observation.)

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Sinon, on va vous remercier Madame Vignon encore une fois et on va voter.

M^{me} VIGNON.- Merci.

(Docteur Marguerite Vignon quitte la séance)

Un chef de projet pour la HAS.- Avant toute chose, ne deviendrait-on pas sur un élément particulier qui était principalement l'indication qui était revendiquée par le laboratoire, à savoir en troisième ligne de traitement ? Or on retrouvait nécessairement les CAR-T en termes de comparateur. Il y aurait peut-être cette possibilité de voir pour peut-être restreindre ou non l'indication en fonction lors du vote ?

M. le Dr LENGLINE, Vice-Président.- Je suis favorable.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Tu peux préciser, s'il te plaît ?

M. le Dr LENGLINE, Vice-Président.- Je suis favorable à exclure les patients qui seraient éligibles à avoir des CAR-T étant donné la maturité plus importante des données qu'on a concernant les CAR-T et les résultats pour YESCARTA et BREYANZI de la deuxième ligne de supériorité en première rechute. C'est logique de faire comme on avait fait avec glofitamab, de réserver le traitement à des patients qui sont inéligibles pour les CAR-T, inéligibles ou en rechute post-CAR-T.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- On réduit aux patients en échec ou inéligibles et il faut qu'on fasse un miroir.

M. le Dr NIAUDET, membre de la CT.- Et par rapport à l'autogreffe ?

M. le Dr LENGLINE, Vice-Président.- L'autogreffe, théoriquement, n'a plus d'indication que chez les patients qui sont en première rechute tardive, puisque dans les premières rechutes précoces, les CAR-T ont montré leurs bénéfices. Dans les premières rechutes tardives, on n'est pas dans ce contexte, puisque c'est de la troisième ligne. Si jamais on vote une ASMR V, on pourrait préciser en effet que c'est dans l'attente d'avoir les résultats de EPCORE NHL-1.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- On propose ça. On avait retenu que c'était un SMR important, une ASMR V et pas d'ISP, dans l'attente des données, avec un SMR en miroir.

Il y a une intervention éventuelle ? Je vous en prie.

M^{me} DELOFFRE-MATHIEU, DGS.- Désolée. C'était un commentaire réglementaire. Dans la mesure où il y a eu dans la LFSS pour 2024 une disposition particulière justement pour les produits qui ont eu des AAP, il est prévu aussi un libellé particulier au niveau de l'avis de CT, avec la notion de plan de développement qui est de nature à fournir des données permettant d'actualiser l'évaluation. Il y a un libellé particulier, c'était une question de notre part de savoir si vous aviez envisagé de reprendre ce libellé.

M. le Dr LENGLINE, Vice-Président.- C'était le sens de la remarque que j'ai faite. Je pense qu'il faut utiliser ce libellé, puisque avec le plan de développement, on attend les résultats d'une phase III comparative versus un comparateur approprié assez prochainement.

M^{me} DELOFFRE-MATHIEU, DGS.- D'accord. Merci.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Merci à vous.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} LUZIO, pour la HAS.- Vous étiez 22 votants et à l'unanimité vous avez voté pour pas d'ISP, SMR important et ASMR de niveau V, et insuffisant en miroir.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- On l'adopte comme ça ?

Un chef de projet pour la HAS.- Non.

M. BEAUFILS, pour la HAS.- On vous propose de ne pas l'adopter comme ça parce qu'on aimerait bien retravailler la fameuse petite phrase dont parlait la DGS.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Retravaillez la petite phrase, c'est très bien.