



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 9 juillet 2025

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 - Pré-AMM - Première demande - REZUROCK 200 mg, comprimé pelliculé (CT AP-463)

M. Le Pr COCHAT, Président.- Entre-temps, nous allons passer à REZUROCK, qui va nous être présenté par notre chef de projet. Ensuite, nous aurons la contribution de l'association ELLyE. Nous avons Monsieur Marçais comme expert externe que nous allons faire entrer.

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 Monsieur Marçais en situation de conflit d'intérêts.

(Ambroise Marçais rejoint la séance)

M. Le Pr COCHAT, Président.- Bonjour Monsieur Marçais. Merci beaucoup de nous rejoindre pour cette évaluation ; de REZUROCK va nous être présentée par notre chef de projet. Ensuite, nous aurons la contribution de l'association ELLyE, puis votre contribution, ensuite, l'intervention de deux de nos experts internes, Etienne Lengliné sur le plan clinique et Sylvie Chevret sur le plan méthodologique. Merci dans vos interventions de ne pas dépasser cinq à dix minutes.

Un chef de projet, pour la HAS.- Merci, Pierre. Vous évaluez aujourd'hui la demande d'accès précoce pré-AMM de REZUROCK, belumosudil, à 200 milligrammes en comprimés pelliculés. Ce traitement est un immunosuppresseur sélectif pour lequel l'ANSM a accordé une présomption de BR [xxxx] positif dans l'indication suivante : Traitement des patients âgés de 12 ans et plus et pesant au moins 40 kilos, atteints d'une maladie du greffon contre l'hôte chronique, après échec d'au moins deux lignes antérieures de traitement systémique.

Ce médicament a un accès compassionnel et à ce jour, 223 patients ont été traités dans le cadre de cet accès dérogatoire.

Le dossier repose principalement sur le résultat d'une étude pivotale qui est l'étude ROCKstar. C'est une étude de phase II, non comparative, chez les patients atteints de maladie du greffon contre l'hôte chronique, après deux lignes de traitement systémique. Le laboratoire a également déposé une étude de deux comparaisons indirectes basées sur des données de vie réelle qui sera présentée par notre méthodologiste, Sylvie Chevret.

Concernant notre plan de développement, le laboratoire avait prévu une étude ROCKnrol, qui est une étude de phase III, randomisée en double aveugle, multicentrique, visant à évaluer l'efficacité et l'innocuité du REZUROCK en association aux corticoïdes par rapport au placebo en association aux corticoïdes chez les patients âgés de 12 ans et plus ayant une maladie du greffon contre l'hôte, nouvellement diagnostiquée, donc dans une ligne antérieure en première ligne. Le laboratoire nous a annoncé que suite au résultat d'une analyse de futilité, le comité indépendant de surveillance a recommandé l'arrêt de cette étude. La règle pré-spécifiée pour cette analyse de futilité était un delta d'ORR à la 24 semaine inférieure à 5 % versus placebo.

Pour ce dossier, nous avons sollicité plusieurs experts cliniciens, une experte méthodologiste et nous avons une contribution de l'association patients ELLyE à qui cède la parole.

M^{me} BARKA, membre de la CT.- C'est la contribution de l'association ELLyE, Ensemble leucémie lymphomes espoir, qui est une association agréée au niveau national, avec 1 300 membres adhérents, 4 salariés et 150 bénévoles. Cette contribution a été renseignée avec le partenariat de l'association Laurette Fugain, qui est une association non agréée avec 118 membres adhérents, 5 salariés et 180 bénévoles.

Pour cette contribution, les associations se sont basées sur des recueils de témoignages, un questionnaire en ligne avec quatre patients et proches qui ont répondu au questionnaire, dont deux qui ont eu accès au REZUROCK.

Je vous laisse prendre connaissance du tableau de financement de l'association ELLyE et le tableau de financement également de l'association Laurette Fugain, puisque l'association a communiqué également les liens.

Concernant l'impact de la maladie sur les patients, les associations indiquent que la maladie du greffon contre l'hôte GVH chronique est une maladie rare, qui touche entre 30 et 50 % des patients ayant eu une allogreffe de cellules souches. Elle peut se déclarer pendant les trois mois après la greffe. La GVH est l'une des principales causes de morbidité après une allogreffe pour 17 à 20 % des patients. L'allogreffe de cellules souches est un traitement très éprouvant physiquement et psychologiquement. La qualité de vie des patients ayant eu en moyenne six semaines d'hospitalisation peut se dégrader par la suite, car les effets indésirables sont très importants. Au moment où le patient est diagnostiqué avec une GVH chronique, celui-ci a déjà traversé un parcours de traitement compliqué, diminuant sa qualité de vie.

Concernant les aidants, le proche aidant se sent à la fois soumis à la pression et au stress liés à l'accompagnement pour les actes essentiels de la vie quotidienne et à l'organisation de la vie familiale. Aucun soutien émotionnel ou logistique n'est proposé à l'aidant, accompagnant et patient.

Concernant les traitements actuellement disponibles, les corticoïdes en première ligne ou inhibiteur de la voie de signalisation JAK Kinase, JAKAVI, pour les patients résistants aux corticoïdes. 50 % des patients deviennent résistants aux corticoïdes et le JAKAVI a moins de 50 % de réponse globale en deuxième ligne. En troisième ligne, peu d'options thérapeutiques.

En ce qui concerne les inconvénients, le traitement de référence par corticoïdes peut être efficace, mais toxique sur le long terme, provoquant des effets indésirables tels que la cataracte et les nécroses osseuses.

Concernant le REZUROCK, le médicament évalué, l'association indique que le REZUROCK répond aux attentes des patients en apportant un traitement innovant par sa caractéristique de thérapie ciblée et par son efficacité. Il y a très peu d'options thérapeutiques, donc une nécessité d'augmenter le nombre de traitements disponibles. Il indique qu'il est le seul traitement de thérapie ciblée à dépasser les 50 % de réponse globale. L'accès précoce permettrait aux patients d'avoir l'espoir de traitement tout en gardant un recul nécessaire jusqu'aux résultats des essais de phase III.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Très bien, merci. Monsieur Marçais, c'est à vous.

M. MARCAIS.- Bonjour. Je suis médecin à l'hôpital Necker, je vais vous présenter rapidement les données du REZUROCK. En quelques mots, ça a déjà été dit, mais la maladie greffon contre l'hôte, c'est la complication qui est responsable de la majorité de la morbidité et de la mortalité post-allogreffe en dehors de la rechute. C'est une incidence de GVH chronique qui est de l'ordre de 40 à 70 %, en fonction du donneur, en fonction du type de cellules souches et en fonction de la prophylaxie du GVH.

C'est un caractère invalidant parce que c'est une maladie qui est multi-systémique et qui a une attente variable sur les organes. L'atteinte la plus fréquente est l'atteinte cutanéomuqueuse. L'atteinte la plus grave, c'est l'atteinte pulmonaire qui peut conduire à une insuffisance respiratoire chronique. Le traitement de la GVH chronique cortico-résistante est un vrai enjeu.

Il y a trois types de GVH chronique. Les GVH chroniques modérés à sévères sont traités par corticothérapie entre 0,5 et 1 milligramme par kilo. 50 % des patients sont cortico-résistants. Le traitement de deuxième ligne, c'est le ruxolitinib depuis la publication de l'étude REACH3, une étude de phase III, qui a démontré une supériorité du ruxolitinib par rapport au traitement qu'on appelle le BAT, le meilleur traitement des patients.

En revanche, il y a tout de même 50 % des patients qui vont être réfractaires au ruxolitinib. Il y a un faible niveau de traitement des autres traitements que l'on utilise actuellement, qui sont soit le méthotrexate, soit le rituximab, soit l'infliximab, soit l'ibrutinib, d'autres traitements. Ils ont un taux de réponse d'environ 25 à 30 %. C'est un vrai enjeu parce qu'on n'a pas de traitement après l'échec du ruxolitinib, qui est maintenant le standard du traitement de deuxième ligne.

L'étude ROCKstar, je vous la représente en deux mots. C'était une étude de phase II, randomisée, qui randomisait deux doses, 200 et 400 milligrammes chez des patients qui étaient en échec de deux lignes de traitement. Aux États-Unis, c'est l'ibrutinib qui est en deuxième ligne. C'est pour cette raison que les patients étaient stratifiés sur l'ibrutinib et la sévérité de la GVH. Le *endpoint* primaire, c'était la réponse globale selon les critères NIH de 2014 qui sont les critères consensuels sur l'évaluation de la GVH.

Le taux de réponse était très intéressant parce qu'on est quasiment à 76 % de meilleures réponses. On est à 50 % de réponse à 24 mois et à peu près (inaudible 0.32.06 audio AM) % de réponse, qui est meilleure réponse avec une médiane de temps de réponse qui est plutôt assez courte parce que c'est deux mois de réponse. Les patients qui étaient sous traitement pendant plus de 50 semaines (inaudible 0.32.15 audio AM). Il n'y a pas de différence entre les deux posologies.

Ici, c'est la réponse en fonction des organes. C'est assez intéressant parce que la réponse varie vraiment en fonction des organes et l'évaluation est difficile pour le traitement de la GVH chronique. Parce que comme je vous le dis, c'est une maladie multi-systémique. L'évaluation est toujours un peu discutable dans cette maladie, mais les taux de réponse sont un peu attendus en fonction des organes. Vous voyez que l'atteinte pulmonaire n'est pas si mal que ça, mais c'est vrai que c'est là où l'on attend le moins de bonnes réponses, à l'inverse de l'atteinte cutanée et l'atteinte des fascias.

C'était la tolérance avec pas mal d'effets secondaires. Il y a 21 % des patients qui ont arrêté le traitement et beaucoup d'effets secondaires de grade 3-4. C'est tout de même un traitement qui n'est pas si bien toléré que ça.

L'étude de vraie vie a été publiée en 2025 par David Michonneau sur les données de l'accès compassionnel. C'est 68 patients et des taux de réponse qui sont globalement superposables à l'étude ROCKstar, ce qui est plutôt intéressant. Il y a des réponses différentes selon les organes avec un meilleur taux de réponse sur l'atteinte hépatique et buccale et l'atteinte pulmonaire qui est toujours très décevante. La tolérance est plutôt acceptable, puisqu'on n'avait que 10 patients qui ont présenté des effets indésirables graves et l'arrêt de traitement uniquement chez 3 patients. Cette étude de vraie vie conforte tout de même ces données de la phase II.

Le REZUROCK est donc un nouveau traitement qui est ciblé pour la GVH chronique. C'est assez important de le souligner parce qu'il y a très peu de traitements qui sont développés dans cette indication. Souvent, ce sont des traitements qui sont repositionnés dans d'autres maladies plutôt auto-immunes. Il y a un problème de tolérance qui est plutôt acceptable. Le plan de développement, c'est un essai de phase III, donc on avance sur les lignes, parce que là, c'est pour un traitement en échec de deux lignes. Dès la première ligne, ils ont randomisé corticothérapie qui est traitement de référence, plus ou moins REZUROCK. A priori, l'essai est arrêté. Ils ont été un peu présomptueux sur le fait de pouvoir avancer autant dans les lignes de traitement.

En conclusion, pour moi, ce médicament est tout de même présumé plutôt innovant et il a un intérêt tout de même pour les patients.

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

M. Le Dr LENGLINE, Vice-Président.- Je ne vais pas redire ce qui a été dit. Je vais peut-être me concentrer plus sur les critères de l'octroi de l'accès précoce.

Sur la gravité, sur le fait que ce soit une maladie grave et invalidante, il n'y a pas tellement de débat. Plusieurs études ont évalué la qualité de vie des patients atteints de GVH chronique et montrent clairement que c'est une maladie qui a un très fort impact sur la qualité de vie des patients.

Sur l'absence de traitement approprié, en effet la stratégie thérapeutique comprend des corticoïdes en première ligne, ce qui est assez consensuel. En deuxième ligne, on a le ruxolitinib qu'on a déjà évalué au sein de la Commission en droit commun il y a quelques années. Il avait effectué une étude de phase III, randomisée, contrôlée, ruxolitinib versus le choix de l'investigateur parmi dix traitements habituellement utilisés dans la GVH chronique. Elle avait montré un bénéfice, notamment sur un score de symptômes, le score de Lee, qui n'est pas le même critère de jugement que l'étude que l'on voit aujourd'hui.

Après la deuxième ligne, comme l'a dit Ambroise, il y a une multitude de traitements qui peuvent être utilisés par les cliniciens avec, je vous l'ai rapporté dans mon rapport, des niveaux de preuve qui vont de cas cliniques à quelques cohortes rétrospectives, éventuellement des

phases II. L'ibrutinib a une AMM aux États-Unis sur la base d'une étude de phase I/II, mais un essai de phase III n'a pas montré de bénéfices. Il n'a donc pas été approuvé en Europe.

Concernant le médicament, les données qui nous sont fournies, c'est une étude qui n'a pas comparé à un placebo ou à un traitement actif, alors que c'est éventuellement faisable. L'hypothèse qui était faite, c'était de faire mieux qu'un seuil historique de réponse, considéré comme 30 %, alors que ce n'est pas bien d'expliquer dans le CSR pourquoi ils ont choisi cette borne inférieure de réponse. C'est tout de même proche des pourcentages de réponse qu'on pourrait voir, notamment dans les bras placebo des études ou dans les cohortes historiques. C'est une maladie qui est assez difficile à évaluer, comme l'a dit Ambroise, parce qu'elle peut évoluer un peu par poussée avec des rémissions qui sont quasiment cicatricielles, fibrosantes, avec des atteintes multi-organes qui ne sont pas faciles à évaluer.

Le critère de jugement ici, c'était la réponse évaluée avec le score de NIH qui est relativement consensuel, mais qui est difficile à envisager comme un score extrêmement cliniquement pertinent, parce que cela ne prend pas en compte les symptômes et la qualité de vie des patients. Une réponse partielle est définie par l'amélioration de « seulement » au moins un point sur un organe sans progression par ailleurs. Or il y a une certaine subjectivité dans l'évaluation du score de chacun des organes. Vous pouvez regarder ce score en annexe de la recommandation de la SFGMTC, cela reste assez subjectif et plutôt fragile. C'est vrai qu'on aurait peut-être préféré avoir une évaluation sur un score de symptômes comme le score de Lee, voire même encore mieux sur une échelle de qualité de vie qui aurait permis d'évaluer la quantité d'effets du médicament de façon un peu plus robuste.

Concernant les patients qui ont été traités dans l'étude, c'est en effet des patients qui ont des GVH en majorité sévères, qui avaient déjà eu trois lignes de traitement antérieures en médiane.

Sur l'efficacité, les résultats vous ont été présentés. Néanmoins, quand on regarde que le score de Lee, par exemple, a été évalué en critères secondaires, on voit qu'à toutes les évaluations, l'intervalle de confiance de l'évolution de ce score croise zéro. L'effet observé n'est donc pas incompatible avec éventuellement l'évolution de la maladie ou la régression à la moyenne. On est très gêné tout de même par l'absence de comparaison.

Il y a en effet une toxicité qui est en lien essentiellement avec probablement un surcroît d'immunosuppression. C'est essentiellement des infections pulmonaires qui conduisent tout de même quasiment 20 % des patients à devoir arrêter le traitement.

Le point le plus compliqué à prendre en compte dans cette évaluation, c'est le fait que cette étude de phase II n'était pas comparative. Elle a été considérée comme justifiant la nécessité de produire des données d'une étude comparative, qui était une demande notamment de l'agence du médicament. C'est cette étude de phase III dite ROCKnrol qui a évalué le médicament en add-on d'une corticothérapie en première ligne versus la corticothérapie plus placebo. On a appris quelques jours avant l'évaluation de l'accès précoce du REZUROCK que cette étude avait été interrompue par le comité indépendant de surveillance à la suite d'une analyse de futilité. C'est-à-dire qu'il y avait moins de 5 % de différence entre les deux bras de traitement, le deuxième bras étant les corticoïdes avec le placebo.

Cela complique évidemment beaucoup l'évaluation de notre critère de nécessité d'avoir un plan de développement adapté, parce que cela veut dire que ce médicament n'a pas montré de bénéfices dans un essai notamment contre placebo. Cela veut dire que l'efficacité du tt peut être... Pour le critère de présomption d'innovation, il y a une case qui n'est pas forcément bien accrochée.

Sur les autres critères, je n'ai pas de souci.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Merci, Étienne. Sylvie.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Je vais revenir sur l'étude ROCKreal qui concernait les malades après deux lignes et qui avait pour objectif le fait que l'étude ROCKSTAR était une phase II, non comparative qui n'avait randomisé que deux doses, d'émuler un essai randomisé dans cette population, afin de comparer en vie réelle le belumosudil versus la meilleure option thérapeutique chez les sujets âgés de 12 ans et plus. Elle a utilisé des données de dossiers patients américains et européens qui avaient des critères d'éligibilité identiques en utilisant comme unité d'observation non pas le malade, mais la ligne éligible, de telle sorte qu'un malade pouvait contribuer à plusieurs lignes de traitement et notamment à plusieurs lignes dans des groupes différents.

Le critère de jugement principal était le taux de réponse avec la particularité par rapport à l'essai ROCKSTAR d'inclure, en dehors des réponses complètes et partielles, des réponses stables ou des traitements de fond stables avec baisse de corticoïde. L'*estimand* c'était l'effet moyen du traitement chez tout le monde sur l'ensemble des lignes, c'est-à-dire sur les données uniquement américaines, l'analyse a été faite sur 358 lignes chez 196 malades, parmi lesquelles il y avait 113 lignes traitées, chez 60 malades.

La méthode utilisée est une méthode d'inférence causale qui ne s'apparente pas à des méthodes qu'on appelle doublement robuste. Elle vise à modéliser deux modèles, un modèle du critère de jugement et un modèle de l'attribution du traitement, ce qu'on appelle habituellement un score de propension, en utilisant des méthodes d'apprentissage automatique, par l'intelligence artificielle, via ce qu'on appelle un *superlearner*. Je ne vais pas entrer dans les détails, mais la seule chose à retenir, c'est que ces méthodes doublement robustes sont doublement robustes, parce qu'il faut qu'un seul des deux modèles soit bien spécifié pour que le résultat soit valide.

Cela dit, cela n'empêche pas de devoir respecter les hypothèses habituelles de toutes méthodes d'inférence causale, c'est-à-dire de s'assurer de la positivité. Tout malade inclus dans les deux groupes, notamment les contrôles, avait une probabilité non nulle d'être traité, le fait qu'on obtienne des groupes échangeables et qu'ainsi, l'estimation obtenue soit non biaisée. Les modèles sont peu parcimonieux, puisqu'ils ont inclus 34 co-variables pour les deux modèles.

Si je résume l'information, le point positif, c'est qu'effectivement, on cherche tout de même à avoir une estimation de l'effet du traitement comparativement à des non-traités, en utilisant une méthode qui est considérée comme robuste, doublement même. 34 co-variables sont prises en compte, on peut donc imaginer que cela capture l'information pronostique. Mais on

a déjà montré qu'introduire trop de co-variables, notamment qui ne sont pas pronostiques, peut conduire à des incertitudes augmentées et surtout une violation d'hypothèse de positivité, puisque cela contribue à introduire plein de combinaisons possibles de ces 34 co-variables, pour lesquelles on doit s'assurer qu'il existe au moins un sujet des deux groupes.

Je vous ai retracé l'histogramme du score de propension, du modèle de traitement dans les deux groupes. En violet, ce sont les contrôles et en blanc, les traités. Vous voyez qu'il n'y a aucun contrôle qui a une forte probabilité de recevoir le traitement, là où il y a tout de même un certain nombre de traités. Quand on parle de violation d'hypothèses de positivité, c'est ça, c'est-à-dire qu'il y a des contrôles qui n'avaient pas une probabilité élevée de recevoir le traitement, alors qu'il y a des traités au même moment.

La deuxième chose que je voulais dire, c'était la pertinence du groupe contrôle. Toute l'analyse est faite, même s'il y a une analyse complémentaire qui est donnée en appliquant le modèle aux données européennes. Je me suis interrogée sur la transposabilité de ces résultats dans la mesure où le groupe traité, c'est la meilleure option thérapeutique américaine, européenne et a fortiori française. Enfin, bien sûr, il y a l'hypothèse de l'absence de facteurs de confusion non mesurés par ces 34. La taille de l'effet me semble modérée puisqu'elle est de l'ordre de 12 % sur les données non contrôlées, non ajustées. Elle passe à 11,9 % après le TMLE, ce qui laisse supposer un impact modeste tout de même, et un effet du traitement également modeste.

J'ai terminé.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Très bien. Merci à vous trois. Y a-t-il des questions ou des commentaires ? Catherine.

M^{me} le Dr SIMONIN, membre de la CT.- Si j'ai bien compris, par rapport à Étienne, sur l'étude comparative, ça ne fait pas mieux que corticoïde plus placebo, c'est bien ça ?

M. Le Dr LENGLINE, Vice-Président.- L'étude a été interrompue pour futilité, la futilité étant définie par une différence de moins de 5 % sur le taux de réponse globale. C'est une étude qui a été faite en première ligne, corticoïdes plus traitement expérimental versus corticoïdes plus placebo.

M^{me} le Dr SIMONIN, membre de la CT.- Merci, Étienne.

M. Le Pr COCHAT, Président.- C'est vrai que c'est très dommage, parce qu'on a un besoin médical qui est certainement non couvert, mais une démonstration qui ne semble pas franchement à la hauteur de ce qu'on attend. Elisabeth.

M^{me} le Pr ASLANGUL, membre de la CT.- Étienne, je voulais savoir : il n'y a pas eu de comparaison des doses cumulées de corticoïdes reçus dans les deux bras ? Ce sont exactement les mêmes. Il n'y a même pas d'épargne cortisonée.

M. Le Dr LENGLINE, Vice-Président.- Ça faisait partie des critères de jugement exploratoire. Le chef de projet a regardé en détail, mais ils ont mesuré ça. Après, ça reste non comparatif. Je regardais aussi parce qu'en effet, il y a une mesure de scores de symptômes, mais à chaque

fois, ça croise zéro. Dans certains contextes, la présomption des effets sur du non-comparatif est plus simple que dans le contexte de GVH chronique avec une maladie qui, en effet, peut évoluer par des sortes de poussées. Ce n'est pas simple du tout de se faire une idée.

J'ai compris que l'étude comparative était une des conditions demandées par l'EMA pour obtenir une AMM conditionnelle. Je ne sais pas quel sera le sort de l'AMM. On a entendu qu'il y avait une présomption de BR favorable, mais c'est vrai que j'ai été un peu étonné sur cette présomption, alors qu'il était demandé qu'il y ait une étude comparative pour obtenir une AMM.

Un chef de projet, pour la HAS.- Aux dernières nouvelles, le laboratoire va devoir fournir des données complémentaires pour supporter l'AMM.

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

M. Le Dr BLONDON, membre de la CT.- La première chose, c'est qu'on n'aura pas a priori de moyens de lever le pari dans le cadre du plan de développement de cette molécule si on fait le pari d'un accès précoce.

M. Le Dr LENGLINE, Vice-Président.- Oui.

M. Le Dr BLONDON, membre de la CT.- La deuxième question, c'est qu'on est tout de même très surpris d'une discordance entre cette étude de phase II non comparative avec un taux de réponse qui est effectivement très élevé et qui paraît beaucoup plus élevé que les comparateurs historiques, et justement cette futilité présumée en première ligne par rapport au placebo. Je ne sais pas si vous avez un commentaire à faire là-dessus. Est-ce le critère de jugement qui n'est pas pertinent ? Il y a tout de même une discordance qui est frappante.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Monsieur Marçais, vous voulez intervenir là-dessus ?

M. MARCAIS.- Le problème, c'est qu'ils ont brûlé les étapes. Ils reproduisent exactement ce qu'ils ont fait pour l'ibrutinib, c'est-à-dire qu'ils avaient des taux de réponse qui étaient plutôt intéressants en troisième ligne. En deuxième ligne, ils n'arrivent pas à montrer mieux que la corticothérapie. Après, vont-ils regarder s'ils peuvent baisser plus rapidement la corticothérapie pour épargner cela aux patients ? C'est une autre question. C'est vrai qu'ils ont voulu aller trop vite. Je ne vois pas comment plus avancer là-dessus, à moins de leur demander de refaire une étude.

M. Le Dr LENGLINE, Vice-Président.- Pour répondre peut-être plus spécifiquement à ta question, Hugues, je me suis demandé si le critère de réponse, notamment de réponse partielle, parce que ce n'est quasiment que des réponses partielles, du score NIH n'était pas un peu « trop sensible ». Puisqu'il suffit sur une évaluation d'une amélioration d'un point. J'aurais dû le projeter, mais vous le trouverez sur mon rapport, j'ai mis la référence. Vous pouvez regarder à quoi correspondent les scores 0, 1, 2, 3 pour tous les organes et on peut voir que l'amélioration d'un point sur certains organes à une évaluation peut être assez subjectif. Surtout dans une étude ouverte où les investigateurs savent. On passe d'une sécheresse oculaire avec un retentissement partiel à une sécheresse oculaire sans

retentissement, il y a une certaine dimension de subjectivité. C'est un score qui est assez sensible, avec peut-être une évolution naturelle qui pourrait parfois conduire à ce que l'on passe d'un score 2 à un score 1. C'est vrai qu'on aurait été plus confortable avec des échelles peut-être plus proches de la qualité de vie. C'est très difficile à évaluer la GVH chronique.

M. Le Dr BLONDON, membre de la CT.- Finalement, les effets indésirables du traitement sont extrêmement nombreux. On peut se demander si le bénéfice en termes de qualité de vie n'est pas contrebalancé par cette tolérance et on n'a pas de données de morbidité. Finalement, on a des données de morbidité dure en termes de survie ou de défaillance d'organes ou d'aspects de ce type.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Thierry.

M. Le Dr FACON, membre de la CT.- J'avais une remarque très simple. On peut confirmer comme hématologistes que c'est une maladie dramatique sur laquelle le besoin médical n'est pas couvert. Toutes celles et ceux qui ont suivi ces malades savent que ce sont des malades très difficiles.

Comme Hugues, pour moi, l'apparence de discordance entre les résultats de phase II et l'arrêt de la phase III pour futilité, c'est un peu étonnant, mais malheureusement, l'arrêt de la phase III pour futilité, à mon avis, porte un coup d'arrêt à la demande actuelle, d'une certaine façon. Ce simple fait, malheureusement, fait qu'il n'est pas possible d'avancer, ne serait-ce que parce que l'on ne sera pas en capacité de lever le doute plus tard.

La compagnie est responsable de son développement et elle a fait, semble-t-il, une erreur de développement, on ne peut que la constater. Reste à savoir comment ce médicament se relèvera ou pas de cette situation, mais c'est une situation compliquée.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Absolument. Merci. Anne-Pierre.

M^{me} PICKAERT, membre de la CT.- Je voulais rebondir sur le développement manqué. Ce qui me choque, c'est qu'il n'y ait pas de données de qualité de vie. Moi qui suis une patiente greffée et qui échange avec beaucoup de patients qui ont une GVH chronique sévère, il y a le côté subjectif. C'est ce que disait Étienne, on serait plus à l'aise avec des données de qualité de vie pour informer le vécu des patients, parce que la cortisone, c'est très délétère, mais si on pouvait éviter une bonne partie de ces effets secondaires... Je suis dans une zone d'incompréhension par rapport à l'absence de données de qualité de vie dans une pathologie où plusieurs organes sont touchés et la qualité de vie est fortement impactée. C'est incompréhensible de mon point de vue.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Totalement d'accord avec toi. Albert.

M. Le Dr TRINH DUC, membre de la CT.- Par ailleurs, il existe tout de même un certain nombre de comparateurs cliniquement pertinents. Des solutions, Monsieur Marçais, il en existe, qui sont de piètres niveaux de preuve, mais il en existe tout de même. Le patient n'est pas sans rien après ces deux lignes. On est d'accord ?

M. MARCAIS.- Oui, il y a d'autres lignes de traitement, mais c'est vrai qu'elles sont tout de même assez décevantes. Il y a des alternatives, mais c'est la première fois qu'un médicament est vraiment développé pour cette indication. À ma connaissance, il n'y a pas tellement d'autres médicaments qui ont été développés spécifiquement pour cette indication.

M. Le Pr COCHAT, Président.- C'est certain qu'en théorie, il a sa place, c'est évident. Le problème, c'est la démonstration de son efficacité. Mathieu.

M. Le Pr ROUSTIT, membre de la CT.- C'était juste un tout petit commentaire sur cette apparente discordance entre la phase II et la phase III. Je voulais juste rappeler que cela concernait tout de même 25 à 30 % des autorisations sur mono-bras, donc ce n'est pas si rare que cela.

M. Le Dr LENGLINE, Vice-Président.- Juste pour revenir sur les traitements possibles, il y en a plein. Ce n'est pas que le niveau de preuve, c'est aussi des traitements qui ont une efficacité qui est extrêmement limitée. C'est pour cela que c'est compliqué de dire qu'il y a des traitements appropriés dans ce contexte. C'est du hors AMM, et ce n'est pas qu'un problème de niveau de preuve, c'est aussi un problème que le besoin médical est extrême.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Je me tourne vers les hématologues : dans cette ligne, il n'y a pas de recommandations spécifiques.

M. Le Dr LENGLINE, Vice-Président.- C'est celles que je vous ai mises, c'est-à-dire qu'il y a une liste de traitements qui est généralement recopiée selon les recommandations sans qu'elles soient hiérarchisées d'aucune manière.

M. Le Pr COCHAT, Président.- C'est une liste ouverte. OK. Il n'y a pas d'autres questions.

Un chef de projet, pour la HAS.- Je voulais répondre par rapport à l'épargne corticoïde, qui était bien sûr un critère exploratoire dans une étude non comparative donc il est difficile de juger de la qualité des effets. Mais la variation médiane de pourcentage entre la valeur initiale et la réduction de corticoïdes était de -50 %.

M. Le Pr COCHAT, Président.- OK, très bien. Merci. Monsieur Marçais, merci beaucoup pour votre présentation et vos réponses à nos questions. Merci à vous et bonne journée.

(Ambroise Marçais quitte la séance)

M. Le Pr COCHAT, Président.- Clairement le bureau n'était pas très favorable. Albert.

M. Le Dr TRINH DUC, membre de la CT.- Le chef de projet ou Madame Monzon savez-vous combien il y a d'accès compassionnels à ce jour ? Parce qu'ils vont être suspendus, si le vote va dans le sens du bureau. On a des données ?

M. Le Pr COCHAT, Président.- Je ne sais pas. Madame Monzon, si vous nous entendez, avez-vous l'information ?

M^{me} MONZON, ANSM.- Non, je suis désolée, je n'ai pas l'info. Ce que je peux vous dire, c'est que si à l'ANSM, on a maintenu l'accès précoce de ce médicament, c'est parce qu'il est en troisième ligne, alors que l'étude de phase III était en première ligne. Cela a été dit, mais je voulais tout de même appuyer ce point. C'est ce qui a fait que l'ANSM a maintenu l'avis favorable sur l'accès précoce.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Ça veut dire aussi qu'on n'a pas de données en troisième ligne dans ce cas.

M^{me} MONZON, ANSM.- Je vais aussi essayer de contacter la personne en charge de ce dossier pour savoir combien il y a d'accès précoces actuellement.

M. Le Pr COCHAT, Président.- N'hésitez pas à revenir vers nous dès que vous allez.

Un chef de projet, pour la HAS.- En mars 2025, on recensait 223 patients qui ont bénéficié de l'accès compassionnel et 143 dans le cadre d'un accès compassionnel protocolisé, avec un suivi.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Pour lesquels tu n'as pas de données ?

Un chef de projet, pour la HAS.- Si, les données ont été présentées par l'article de Michonneau et, en plus, dans le document préparatoire, vous trouvez les résumés des rapports de synthèse.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Dans l'article de Michonneau, on en avait à peu près combien, par rapport à ce que tu viens de dire ? Ça représentait quel pourcentage de l'effectif traité ?

Un chef de projet, pour la HAS.- Justement, c'est une critique qui a été faite, parce qu'entre le *range* de sélection et celui de l'accès compassionnel, on ne trouve pas exactement les mêmes effectifs. Pour répondre à la question, 68 patients dans l'article.

M. Le Pr COCHAT, Président.- D'accord. La moitié à peu près.

M. Le Dr LENGLINE, Vice-Président.- Sur le rapport de synthèse d'accès compassionnel qui a été fourni par le laboratoire, il y a 143 patients qui sont décrits avec, malheureusement, à six mois et à 12 mois, respectivement, 19 et 5 fiches de suivi qui empêchent d'avoir les informations.

M. Le Pr LEGA, membre de la CT.- J'ai entendu « ont reçu le traitement », ce n'est pas un bénéfice avec efficacité ?

Un chef de projet, pour la HAS.- Oui, c'est un abus langage ont reçu le traitement.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Oui, comme je vous le disais, nous n'étions pas très enthousiastes du fait de cette absence de caractère innovant démontré pour des raisons méthodologiques, mais je vous laisse voter sur cet accès précoce. On vote sur les quatre critères.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} LUZIO, pour la HAS.- Vous étiez 22 votants. Concernant le premier critère, maladie grave, rare ou invalidante : 22 voix pour. Concernant le deuxième critère, traitement approprié : 21 voix pour, 1 voix contre. Concernant le troisième critère, la mise en œuvre du traitement ne peut être différée : 22 voix contre. Concernant le quatrième critère, le médicament est présumé innovant : 22 voix contre.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Très bien. C'est un refus d'accès précoce. Merci.