



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 25 juin 2025

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 - Extension d'indication - SARCLISA 20 mg/mL (myélome multiple nouvellement diagnostiqué (MMND)) (isatuximab) (CT- 21232)

M. Le Pr CLANET, Vice- Président.- On va peut-être reprendre si Madame Vignon est rentrée.

M. Le Dr FACON, membre de la CT.- Michel, juste un petit mot. J'ai échangé hier avec le SEM et avec Pierre, je vais me déplacer tout seul sur le dossier SARCLISA.

M. Le Pr CLANET, Vice- Président.- Tu te déconnectes, Thierry ?

M. Le Dr FACON, membre de la CT.- Oui, je vais me déconnecter puisque je suis l'investigateur principal de l'étude dont on va parler. Je ne suis pas officiellement déporté, selon les règles de la commission, mais je pense qu'il est préférable que je le fasse.

M. Le Pr CLANET, Vice- Président.- Je crois que c'est sage. C'est étonnamment sage.

M. Le Dr FACON, membre de la CT.- Je me reconnecterai après le SARCLISA.

M. Le Pr CLANET, Vice- Président.- À tout à l'heure et merci, Thierry.

M^{me} LUZIO, pour la HAS.- Madame Vignon est dans la salle d'attente. Je la fais rentrer. Sur ce dossier, il n'y a pas de déport et il n'a pas été identifié de lien susceptible de placer Madame Vignon en situation de conflit d'intérêts.

(Marguerite Vignon rejoint la séance)

M. Le Pr CLANET, Vice- Président.- Bonjour Madame Vignon. Bienvenue une nouvelle fois pour évaluer un médicament. Dans le contexte, ce sera le SARCLISA. C'est notre cheffe de projet, qui va présenter le dossier. Il y aura une contribution de l'Association française des maladies du myélome multiple. On vous écoutera ensuite Madame Vignon, et nous aurons en rapporteur interne le professeur Sylvie Chevret.

Une cheffe de projet pour la HAS.- Bonjour à tous. Effectivement, nous évaluons l'extension d'indication pour la spécialité SARCLISA à base d'isatuximab. Il s'agit d'un anticorps anti-CD38. L'indication qui nous intéresse est la suivante : en association avec le bortezomib, le lenalidomide et la dexaméthasone pour le traitement du myélome multiple non précédemment traité chez les patients adultes non éligibles à l'autogreffe de cellules souches hématopoïétiques. Dans la suite du compte rendu, nous parlerons du protocole IsaVRd. Cette spécialité a reçu une extension d'indication en janvier dernier. Pour mémoire, nous avons déjà analysé ce dossier puisqu'un accès précoce pré-AMM dans la même indication avait été demandé en octobre dernier et avait été refusé.

Aujourd'hui, dans le cadre du droit commun, le laboratoire revendique un SMR important, une ASMR IV dans la stratégie thérapeutique. Il ne revendique pas d'ISP.

Je laisserai Marguerite Vignon revenir sur la stratégie thérapeutique de ses patients inéligibles à l'autogreffe. Je vous propose de vous faire une synthèse des données cliniques à l'appui de

cette demande. Il s'agit de l'étude IMROZ, une étude comparative randomisée avec un ratio 3:2 en faveur du bras expérimental qui était le fameux protocole IsaVRd. Le comparateur de l'étude était le protocole VRd, bortezomib, lenalidomide et dexaméthasone. 446 patients tous inéligibles à l'autogreffe ont été randomisés entre 2017 et 2019. Le *switch* était autorisé du groupe contrôle vers le groupe expérimental en cas de progression de la maladie.

Concernant le critère de jugement principal, il s'agissait de la survie sans progression évaluée à l'aveugle par un comité de relecture indépendant. Lors de la deuxième analyse intermédiaire prévue au protocole qui est devenue l'analyse finale, nous avons retrouvé un *HR* à 0,60. La médiane de survie sans progression n'était pas atteinte dans le groupe expérimental et était de 54 mois dans le groupe contrôle.

Parmi les critères de jugement secondaire hiérarchisés, nous avons d'abord le taux de réponse complète qui est revenu significatif, le taux de maladie résiduelle minimale indétectable également. En revanche, le troisième critère qui était le taux de très bonne réponse partielle n'a pas retrouvé de différence significative entre les deux groupes, arrêtant la séquence hiérarchique avant l'analyse du critère de survie globale.

La qualité de vie était exploratoire et en termes de tolérance, je laisserai notre experte revenir dessus. On peut noter notamment en termes de toxicité pour ce protocole : de l'hématotoxicité, un risque infectieux augmenté, un risque de seconde tumeur maligne ainsi qu'un surcroît de décès. On note 69 patients décédés dans le bras expérimental versus 59 patients dans le groupe contrôle, en gardant en tête que nous avons un ratio 3:2 pour cette étude.

Je vous affiche ici les courbes Kaplan-Meier de survie sans progression avec en rouge la courbe du groupe expérimental.

Je voulais vous dire un mot concernant le comparateur de cette étude, IMROZ, qui est le protocole VRd. C'est un protocole qui a été utilisé au moment de la réalisation de cette étude, étude qui date de 2017-2019, comme en témoigne le graphique que je vous projette, qui est issu du projet EMMY, qui est une cohorte observationnelle française. Son objectif est justement d'étudier les modalités de prise en charge des patients atteints de myélome et ici, dans le cas présent, des patients atteints d'un myélome multiple naïf de traitement et non éligibles à une autogreffe. Comme vous pouvez le voir, la courbe orange est celle qui nous intéresse puisqu'il s'agit du protocole VRd. Au moment de la réalisation de l'étude, c'est un protocole qui a été utilisé.

J'attire simplement votre attention sur le fait que ce protocole a reçu un SMRI en 2020 sur la base de l'étude SWOG. Ce SMRI était motivé par l'absence de place dans la stratégie thérapeutique, notamment portée par le fait que ce dossier de remboursement était réalisé par le laboratoire commercialisant REVLIMID, alors que l'étude SWOG avait pour objectif d'étudier l'apport du VELCADE. La commission avait également rapporté des limites sur la transposabilité des résultats, puisque cette étude avait notamment inclus des patients potentiellement éligibles à l'autogreffe.

La commission avait également noté une toxicité, notamment une neurotoxicité avec le VELCADE qui était utilisé par voie IV. Elle avait relevé l'impossibilité de définir la place de ce protocole VRd par rapport à daratumumab qui arrivait de façon concomitante dans les mêmes indications.

Le laboratoire a également fourni les données de l'étude BENEFIT qui ne seront pas décrites. Il s'agit d'une étude académique dont l'objectif était d'étudier l'intérêt de l'apport de VELCADE dans ce protocole de prise en charge du myélome. Je ne vous le décris pas puisque cela ne permettra pas d'évaluer l'apport de SARCLISA, de l'isatuximab qui nous intéresse aujourd'hui.

Je laisserai Sylvie Chevret revenir sur les comparaisons indirectes, simplement pour vous notifier que le laboratoire en a fourni un certain nombre et que finalement les deux retenues pertinentes étaient celles, les deux MAIC non ancrés, versus deux protocoles actuellement utilisés, deux protocoles à base de daratumumab. Je laisserai Sylvie Chevret revenir sur ces points.

Pour résumer, avant de laisser la parole à la contribution de l'association de patients et à nos expertes, simplement dans l'étude IMROZ, on a un gain en survie sans progression qui est démontré, pas de gain en survie globale démontré. Je vous ai fait part de quelques remarques concernant le comparateur de l'étude IMROZ, VRd, qui était pertinent au moment de l'étude. J'attire votre attention sur le fait que la posologie de isatuximab utilisée dans l'étude IMROZ est différente de celle retenue finalement dans l'AMM. Les premiers cycles de traitement des administrations étaient des cycles plus longs. On peut se poser la question d'un impact différent sur la tolérance du protocole. Enfin, nous discuterons également de la question de la toxicité de cette quadrithérapie chez ces patients inéligibles à l'autogreffe et jugés fragiles.

On a de nombreuses comparaisons indirectes fournies, mais difficilement exploitables. Enfin, j'attire votre attention sur l'impossibilité de positionner SARCLISA au sein de son protocole IsaVRd par rapport au DARZALEX, puisque les études étaient concomitantes. DARZALEX avait fait preuve d'un gain en survie globale dans deux études précédentes, MAIA et ALCYONE.

Je laisse la parole pour la contribution patients.

M. Le Pr CLANET, Vice- Président. - Merci, c'est Anne-Pierre qui va présenter la contribution.

Mme PICKAERT, membre de la CT. - Il s'agit de la contribution de l'Association des malades du myélome multiple, également connue sous le nom d'AF3M. Il s'agit d'une association agréée au niveau national, essentiellement tenue par des bénévoles, une centaine et elle a 3000 adhérents. Les sources de la contribution, la connaissance experte associative. Ils ont réalisé une enquête en juillet 2023 auprès de 480 malades, 70 proches aidants. Ils ont également analysé, pris connaissance des résultats des essais IMROZ au congrès de la société américaine d'hématologie de 2024.

Sur l'impact sur les patients et les proches, l'impact sur les patients, ils mentionnent qu'il y a quatre domaines : le premier est la fatigue et les douleurs. La fatigue est le symptôme le plus

marquant, 50 % des patients le mentionnent, également des difficultés d'ordre physique qui sont importantes, des douleurs neuropathiques. Il y a ensuite des retentissements sur la santé mentale et sociale avec une perception de sensation d'isolement, de lassitude, de stress, d'anxiété chez 54 % des patients, avec une altération de l'image de soi chez 42 % des patients, et des difficultés psychologiques chez 36 % des patients.

Dans ce même domaine, l'impact que ce vécu du patient a sur les proches, les proches aidants partagent un sentiment d'angoisse, de peur et d'impuissance. Ils se sentent peu soutenus moralement et informés par les équipes soignantes. 30 % d'entre eux indiquent que la pathologie de leurs proches impacte leur santé mentale. Il y a un impact sur la vie de couple. Chez les patients, 47 % reportent des difficultés. Ces tensions sont également perceptibles côté proche aidant. Bien souvent, et c'est le cas quelque soit la pathologie, le proche est souvent plus anxieux que le malade lui-même. L'association rapporte, ce dans le cas présent. Il y a un impact sur la vie professionnelle qui impacte plus les aidants que les patients, ce qui peut s'entendre dans la mesure où ils sont dans une posture d'assistance et de logistique.

Concernant les avantages et inconvénients des traitements, l'association indique qu'aucun traitement standard n'est curatif. Elle mentionne les trois typologies de traitements, à savoir les inhibiteurs du protéasome, les IMiDs, les anticorps monoclonaux anti-CD38. Les avantages, c'est qu'une majorité de patients bénéficient de périodes de rémission significatives sans traitement. Les inconvénients, c'est que les traitements standards deviennent rapidement inefficaces dès la deuxième ou troisième ligne, notamment chez les patients à haut risque diagnostique, sans préciser ce qu'ils entendent par haut risque.

Pour les commentaires, l'association indique que pour les patients qui sont à haut risque ou réfractaires, les seules options de survie résident dans les CAR-T ou les anticorps monoclonaux bispécifiques ciblant le BCMA. Cela ne concerne pas le médicament en question, mais c'est plutôt concernant les attentes pour les traitements innovants.

Concernant l'expérience du médicament, les attentes et craintes des patients à la fois à propos de ce médicament, mais aussi d'autres médicaments qui seraient en développement. Pour l'expérience du SARCLISA, l'association ayant pris connaissance de l'essai IMROZ fait remarquer une réponse plus profonde, 60 % de MRD négatif durant la phase d'instauration ou de maintenance du traitement, une survie sans progression significativement prolongée par rapport au traitement standard, en particulier chez les patients ayant obtenu une maladie résiduelle négative précoce.

De point de vue de l'expérience associative, les retours des patients indiquent que le traitement est globalement bien toléré et que les effets indésirables sont connus, bien anticipés et gérés efficacement par les équipes soignantes.

Concernant les attentes des nouveaux traitements dans cette pathologie, ce serait d'améliorer l'efficacité thérapeutique pour les patients qui ne sont pas ou peu répondeur au traitement standard, et pour lesquels l'espérance de vie reste limitée. La deuxième attente serait de proposer un schéma de traitement optimisé dès la première ligne, notamment pour les patients qui ne sont pas éligibles à l'autogreffe et qui ne nécessitent pas de thérapie CAR-T ou

anticorps bispécifiques. Ceci c'est pour atteindre une maladie résiduelle négative aussi basse que possible. La troisième attente serait une innovation organisationnelle, notamment un dispositif médical sécurisé qui permettrait l'administration de SARCLISA à domicile.

Pour les craintes par rapport au traitement, l'association n'en indique aucune.

M. Le Pr CLANET, Vice- Président.- Madame Vignon, je vous donne la parole.

M^{me} VIGNON.- Bonjour. Merci beaucoup de m'avoir proposé cette expertise. Je vais vous parler de l'isatuximab en association avec le VRd chez les patients en première ligne d'un myélome et qui sont considérés non éligibles à la greffe.

Pour rappel, dans le myélome, on considère maintenant trois catégories de patients : les patients les plus jeunes de moins de 65 ans qui vont avoir une autogreffe de cellules souches ; de l'autre côté, les patients les plus fragiles de plus de 80 ans ou avec des comorbidités, chez qui on propose des traitements allégés, c'était le protocole des amorces 1.36.52 avec un peu moins de corticoïdes ; reste cette catégorie des patients âgés, fit, qui pourraient recevoir un traitement un peu plus lourd, mais sans intensification thérapeutique.

Dans cette catégorie, l'étude SWOG avait montré un bénéfice de l'association du bortezomib REVLIMID dexaméthasone, comparé au REVLIMID dexaméthasone. C'est une étude qui avait beaucoup d'imperfections, en particulier des patients jeunes qui ont finalement été autogreffés. Mais c'est devenu un standard de traitement chez les patients qui pouvaient supporter cette association, en particulier par analogie au fait que c'était la même induction qui était utilisée en pré-autogreffe chez les patients les plus jeunes.

Depuis cette étude, de nombreuses études ont montré le bénéfice d'associer un anti-CD38 à la combinaison, que ce soit le daratumumab ou l'isatuximab. Ça a d'abord été des essais de rechute. Par exemple, on peut citer l'isatuximab carfilzomib, l'isatuximab pomalidomide, ce qui permet d'avoir des AMM pour le SARCLISA, ou daratumumab-REVLIMID pour le daratumumab.

On arrive maintenant aux essais de première ligne. Le foteratumab 1.38.02 a été approuvé d'abord sur les bases de CASSIOPEE et de PERSEUS sur le schéma daratumumab-VRd chez des jeunes. Là, on est en train de regarder isatuximab associé au VRd chez des patients un peu plus âgés. Je sais qu'il y aura probablement bientôt l'examen de daratumumab-VRd, exactement le même profil d'étude avec un autre anticorps anti-CD38.

Actuellement, on a eu les résultats de ces deux études, l'étude IMROZ qui ont été faites de manière concomitante et qu'on a regardé de manière concomitante. Il y a eu d'un côté l'étude IMROZ daratumumab-VRd versus VRd qui pose la question de l'ajout du daratumumab chez des patients qui peuvent recevoir du VRd, donc chez des patients âgés et non fragiles. On a eu en parallèle l'étude BENEFIT qui posait la question de l'ajout du VELCADE. On considérait, suite à MAIA, que daratumumab-REVLIMID était le standard de traitement chez les patients de plus de 65 ans et posait la question de l'ajout du VELCADE. Il y avait un bras daratumumab-REVLIMID-dexaméthasone et un bras daratumumab-VELCADE-REVLIMID-dexaméthasone.

Ces deux études sont revenues positives en faveur du bras expérimental sur les données de PFS. La question qui est posée, notamment par cette AMM, c'est de savoir, chez ces patients, peut-on proposer ce qu'on appelle une quadruplette, l'association d'un anti-CD38 du VRd, afin d'améliorer la survie dès la première ligne ? C'est en train de rentrer dans les standards de traitement, encore une fois par analogie au fait que c'est déjà un traitement d'induction qui est approuvé avant l'autogreffe avec le daratumumab.

Pour rappel, le myélome multiple est une maladie qui est encore considérée comme incurable, mais c'est vrai que c'est pour nous une hémopathie fréquente avec environ 5 000 cas par an. L'énergie maximum est mise au traitement de première ligne, parce que c'est le traitement qui va permettre d'obtenir la PFS la plus longue possible, une rémission de qualité et également parfois, dans certains cas, d'arrêter les traitements, en particulier chez les patients autogreffés.

C'est donc pour vous présenter un peu le contexte. En ce qui concerne cette étude, c'est une étude qui, de mon point de vue, ne pose pas tellement de problèmes méthodologiques. C'était une étude randomisée, multicentrique, qui a inclus des patients qui ont été traités pendant la période Covid, ce qui peut expliquer une partie de la mortalité infectieuse. Les patients ont été randomisés pour recevoir isatuximab VRd versus VRd. Il y avait un critère de stratification sur le score ISS, l'âge et le lieu de traitement. Ils avaient 16 % de haut risque cytogénétique et ils avaient exclu les patients les plus fragiles, de plus de 80 ans, ou avec un DFG qui était bas ou un ECOG élevé. On s'intéresse vraiment à une population âgée *fit*.

L'étude est positive avec un bénéfice en PFS, comme cela a été décrit. Il n'y a pas de bénéfice en survie globale. Cela peut s'expliquer de plusieurs manières. Déjà, il y avait la possibilité d'ajouter l'isatuximab en cas d'échec au VRd, il y a effectivement une surmortalité infectieuse, mais qui est possiblement aussi liée au contexte Covid et qui est tout de même à la marge. C'est aussi une pathologie où il faut voir que les durées de réponse sont maintenant très longues, et on est peut-être un peu tôt pour voir la différence en survie globale.

Pour moi, le bras comparateur est pertinent. C'est un standard de traitement qui a été utilisé au moment de l'étude. La population de l'étude correspond à la population de l'AMM, et le critère de jugement est robuste puisque c'est une PFS à la première ligne, qui est vraiment un de nos objectifs de traitement.

La question, ça va être la place dans la stratégie thérapeutique, puisque SARCLISA a un développement complètement concomitant du daratumumab, qui est un autre anti-CD38. Les firmes disent tout de même que ce n'est pas tout à fait le même épitope et pas tout à fait le même recrutement de la DCC, mais ça reste des médicaments extrêmement similaires. Actuellement, on n'a aucun argument pour donner une supériorité de l'un par rapport à l'autre. Il n'y a aucune étude qui les a comparées, et je pense qu'il n'y en aura pas. Le fait d'utiliser un médicament après l'échec de l'autre ne permet pas de rattraper la résistance à l'anti-CD38.

Actuellement, le critère de choix est porté vraiment sur la voie d'administration, puisque le daratumumab est disponible en sous-cutané, extrêmement facile d'administration. SARCLISA,

pour l'instant, c'est toujours de l'intraveineux, avec un rythme assez soutenu, puisque c'est une fois par semaine pendant un mois, puis tous les quinze jours. Dans l'étude, il avait espacé un peu plus et que les nouveaux protocoles du SARCLISA espacent un peu plus, mais ça reste tout de même l'indication de l'AMM. C'est assez contraignant et c'est vrai que le fait d'avoir la forme sous-cutanée changera probablement les choses et elle est actuellement en cours de développement.

En ce qui concerne les analyses comparatives qui ont été proposées, on ne peut pas en tirer grand-chose, déjà parce qu'on ne compare pas des protocoles qui sont équivalents. Quand on compare à dara/rev/dex, on compare une quadruplette versus une triplète, on compare plus l'ajout du VELCADE. Le résultat pour moi, c'est plus l'ajout du VELCADE que l'ajout de l'isatuximab. Quand on compare à dara/VMP, c'est pareil, c'est l'ajout du VELIMID que l'on va évaluer et pas l'ajout de l'anti-CD38. C'est assez compliqué de tirer une conclusion sur des analyses comparatives où la différence n'est pas portée par l'anti-CD38.

En plus, ils ont tout de même retiré pas mal de facteurs pronostiques qui sont très importants, en particulier la cytogénétique qui reste pour nous un facteur pronostique majeur dans le myélome multiple. Elle est recueillie très différemment selon les essais, c'est très difficile de la standardiser pour pouvoir la faire rentrer dans les analyses comparatives.

Un mot de la toxicité tout de même. La toxicité la plus importante, c'est les infections, c'est connu, les infections sous l'anti-CD38 et particulièrement avec une susceptibilité au Covid, et une mauvaise réponse au vaccin Covid. On avait des infections de grade supérieur à 3 qui étaient de 44 % dans le bras IRD versus 37 % dans le bras VRd, avec un peu plus de décès infectieux. En sachant que les patients ont aussi été traités plus longtemps, parce qu'ils ne rechutaient pas. C'est à mettre en balance mais c'est une vraie question qui fait qu'il y a certains patients trop fragiles chez qui on ne peut pas proposer l'anti-CD38.

En conclusion, pour moi, l'essai permet de répondre à la question de l'apport de l'isatuximab VRd versus le VRd, avec probablement un bénéfice important en PFS et les courbes sont très parlantes. Il y a une toxicité infectieuse à prendre en compte, mais qu'on est en train de gérer. Il y a le problème de la voie d'administration, mais avec un développement qui est en cours. La question à laquelle on ne répondra pas, c'est le critère de choix entre les deux anti-CD38 et la place de l'un par rapport à l'autre.

M. le Pr CLANET, Vice-Président. - Merci. Sylvie Chevret.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT. - Je voulais revenir sur la population de l'essai IMROZ, déjà, puisque c'est une population inéligible à l'autogreffe. D'après ce que j'en ai compris, cette fragilité est essentiellement définie par l'âge, puisque ce sont des malades qui avaient entre 65 et 80 ans. Il y a tout de même une limite supérieure qui est bornée. On voit que les inclus avaient en moyenne 72 ans et qu'un quart, versus un tiers des malades, donc il y a un petit déséquilibre sur les sujets les plus âgés. Dans le bras standard, ils étaient pratiquement un tiers, contre un quart dans le bras expérimental.

Il n'y a que 10 % des malades qui sont ECOG 2. C'est une autre question que j'ai pour Marguerite Vignon. Cette population dite inéligible à l'autogreffe correspond-elle à la réalité de la maladie ? Vous pouvez répondre maintenant, ça ne me dérange pas.

M^{me} VIGNON.- Pour moi, c'est tout de même la population chez qui on va proposer ce traitement.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Ils disaient aussi qu'il y avait des comorbidités importantes, mais j'ai cherché partout et je n'ai pas vu ce que c'était.

M^{me} VIGNON.- Non, ils ne sont pas très comorbides, puisqu'ils ont exclu les patients...

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Oui, mais ils mettaient dans les critères d'inclusion que c'était basé sur l'âge ou avec des comorbidités importantes. Mais comme on ne les voit pas après.

M^{me} VIGNON.- Le caractère non éligible est essentiellement basé sur l'âge, je pense. C'est effectivement des patients qui ont surtout plus de 65 ans. Après cette quadruplette, on va la proposer plutôt à des patients qui sont peu comorbides, parce qu'il y a tout de même des effets secondaires.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Et l'ECOG.

M^{me} VIGNON.- Les ECOG supérieurs à 2, il n'y en a pas beaucoup. Pour moi, c'était même un critère d'exclusion. Je suis même étonnée qu'il y en ait.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Non, c'était inférieur ou égal à 2, je pense.

La deuxième chose que je voulais dire, ou je suis un peu moins enthousiaste que vous, c'est qu'il y a tout de même eu de nombreux amendements après la fin des inclusions. Notamment, on a ajouté les règles de censure du critère de jugement principal en ajoutant comme censure des causes qui sont plutôt informatives sur le risque d'événement. Les malades qui ont changé de traitement ou qui avaient deux visites manquées, on les a censurées. On n'a pas regardé leurs données après. On a ajouté des analyses intermédiaires, plus de 30 mois pour la deuxième analyse intermédiaire. Vous allez voir, c'est un fait. C'est le moment où on a trouvé un bénéfice. Ça tombait bien. On a interverti l'ordre des critères secondaires sur les deux premiers, même si ça n'a pas changé puisque les deux étaient significatifs.

Je voulais revenir sur le fait que le bénéfice en PFS est tout de même partagé sur les décès sans progression. Les progressions qui sont mesurées uniquement de façon essentiellement biologique. C'est aussi une deuxième question que j'avais pour Marguerite Vignon, même si je sais que c'est une maladie chronique, etc. Je me demandais les répercussions qu'avait pour le patient, la définition d'une progression pour ces malades ou pas. Dans la mesure où le gain qu'on observe, c'est une réduction relative du risque de 40 %, mais le gain en espérance de vie sans progression selon les critères IMWG, c'est six mois sur cinq ans, avec un pourcentage élevé de censures qui sont potentiellement informatives.

Enfin, même si je sais que le bénéfice en survie, après un suivi médian de 60 mois, on ne le voit pas, les gens disent que c'est des données immatures, c'est fait tout de même après un nombre d'événements qui correspond à plus de 60 % du nombre d'événements attendus. Ce n'est pas non plus négligeable. Quand on regarde les courbes de survie que je vous ai remises, je me permets d'émettre quelques doutes sur le fait qu'il puisse y avoir une différence qui apparaisse.

Le gain en survie sur 60 mois, c'est-à-dire sur cinq ans, il est de 0,8 mois, c'est-à-dire qu'effectivement, pour les malades, qu'ils aient *switché* ou pas, pour ce n'est pas un vrai problème, puisqu'on est en train de se poser la question. Pour ces malades fragiles, faut-il commencer par une triplette ? Ou faut-il rajouter l'isatuximab ou un autre, d'ailleurs ? Comme c'est au prix d'une toxicité importante, notamment avec des décès toxiques qui sont tout de même largement augmentés dans le bras expérimental. Le fait d'avoir un plan expérimental qui nous donne des informations sur : faut-il les traiter tout de suite ou faut-il les traiter au moment d'une progression ? On a la réponse ici. Je vois que collectivement, il n'y a pas de différence sur la survie de ces malades.

C'était un peu ma dernière question pour Marguerite Vignon : en quoi le fait d'attendre pour ces malades qui ne sont pas éligibles à l'autogreffe une progression sur les immunoglobulines ou autres serait vraiment une perte de chance pour les patients, étant donné les risques auxquels ils se sont exposés, notamment de toxicité tout de même assez sévère ?

Si vous voulez répondre maintenant, avant qu'on passe aux comparaisons indirectes.

M^{me} VIGNON. - Oui, si cela vous va. Il y a plusieurs choses. Ce n'est tout de même pas des patients fragiles. Il faut faire attention. Les patients à qui on destine cela, ce sont des patients qui ont plus de 65 ans, mais qui n'ont pas de comorbidité majeure. Ce sont des patients qui auraient, sans maladie, une espérance de vie au-delà de 80 ans. Ce ne sont pas des patients qui sont frêles. La population est un patient de 70 ans sans comorbidité et autonome.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT. - Pourquoi on ne leur fait pas d'autogreffe alors ?

M^{me} VIGNON. - Parce qu'on sait qu'au-delà de 70 ans, la toxicité de l'autogreffe, c'est trois semaines.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT. - Entre 65 et 70 ans, on se pose la question ?

M^{me} VIGNON. - On se pose la question. C'est en train de reculer. C'est très centre-dépendant. Il y a des centres qui greffent jusqu'à 70 ans, il y en a qui s'arrêtent à 65 ans et cela dépend bien sûr du patient. Il y a une question chez ces patients de 65 à 70 ans, et c'est d'ailleurs pour cela qu'il y a des essais qui ont été dédiés à cette population. On ne sait pas très bien. On ne veut pas faire un traitement trop léger non plus, parce qu'ils sont capables de « supporter » un traitement.

L'autre chose qu'il faut voir aussi, et c'est pour cela que l'étude BENEFIT était importante, c'est que le standard de traitement chez ces patients, aujourd'hui en France, c'est l'étude MAIA et c'est en anti-CD38, REVLIMID-dexaméthasone. C'est-à-dire que traiter actuellement un

patient en première ligne sans un anti-CD38, ce n'est pas du tout... D'ailleurs, c'est très bien apparu dans l'étude EMMY. L'anti-CD38 est beaucoup mieux supporté que le VELCADE. Si on décide de faire une triplette, on va plutôt prendre l'anti-CD38 que le bortezomib qui va donner des neuropathies. La vraie question c'était plus la question de BENEFIT. À cette association isatuximab-rev/dex, rajoute-t-on le VELCADE ? C'est très vrai que c'est toute la stratégie qu'on évalue.

Après, quand ils ont fait cette étude, le comparateur, c'était le VRd et ils n'avaient pas de l'anti-CD38 en première ligne. C'est difficile de dire. Actuellement, le patient en France aura un anti-CD38 en première ligne.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Dans le cadre d'une triplette, pas d'une quadruplette.

M^{me} VIGNON.- Dans le cadre d'une triplette. On a cette étude BENEFIT qui montre un bénéfice en MRD, pas en PFS, avec l'ajout du VELCADE. C'est hyper difficile. D'ailleurs, ce sont des questions patient par patient pour savoir. Parce qu'actuellement, ce qui se passe, c'est ces patients, on leur propose : anti-CD38/rev/dex, c'est quasiment la base et la question qu'on se pose, c'est : rajoute-t-on le VELCADE ? Rajouter le VELCADE, c'est rajouter la toxicité majeure, la neuropathie, probablement un peu plus d'infections, en plus, ça les accroche à l'hôpital parce que c'est une injection par semaine, le VELCADE. Là où vous avez tout à fait raison, c'est si cela vaut le coup de rajouter cette toxicité pour effectivement un gain en survie qui n'est peut-être pas si important que ça ?

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Zéro (inautil le 1.54.26) mois sur cinq ans. Ce n'est pas moi qui le dis, ce sont les données.

M^{me} VIGNON.- Oui, après, c'est toujours pareil, on pourra dire qu'il y a des sous-populations qui en bénéficient plus que d'autres. Mais c'est vrai.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Ce sont les données de cette étude, et avec le groupe contrôle.

Après, le laboratoire nous a donné pléthore de comparaisons indirectes pour justement essayer de comparer son bras expérimental à des bras qui incluaient du daratumumab. Ce sont des MAIC non ancrées. Je vais le faire vite puisque le temps passe et tout le monde est fatigué. La limite principale, c'est la non-prise en compte de facteurs pronostiques qui me semblent importants, je voulais souligner dans votre rapport notamment la cytogénétique. C'était une dernière question que j'avais pour vous, c'est la cytogénétique selon les études, on nous parle des anomalies chromosomiques 1Q21+, parfois, ça en est d'autres. Je me suis demandé s'il y avait un consensus sur ce qu'on appelle le risque cytogénétique chez ces malades ? Le délai depuis le diagnostic aussi, qui me semble très variable dans ces études, on pouvait considérer que c'était peu important pour la mesure du pronostic dans ces populations tout de même âgées, ça me semblait tout de même aussi un peu étrange. Enfin, les deux qu'on a regardées plus spécifiquement, que ce soit celle qui soit affichée ou la suivante, ne montrent pas de toute façon de bénéfices en survie, on retrouve un peu l'absence d'intérêt sur la survie de ces malades pour être liés à cette quadruple association.

C'est tout ce que j'avais à dire.

M^{me} VIGNON.- La cytogénétique, c'est un biais majeur. Le consensus est en train d'être publié, mais jusqu'ici, il n'y en avait pas. Effectivement, selon les études, la définition du haut risque n'est jamais la même et c'est un problème majeur.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Mais c'est vrai que sur ces études non ancrées, il faut absolument avoir les facteurs pronostiques et pas simplement les modificateurs d'effets pour les équilibrer entre les bras et cela n'a pas l'air d'être le cas. Cela limite la portée de ces comparaisons indirectes.

M. Le Pr CLANET, Vice- Président.- Merci, Sylvie. Des questions pour Marguerite Vignon, pour Sylvie ? Pas de question. J'en ai une tout de même. Comment, finalement, aujourd'hui, nous avons à évaluer cette quadruplette, comment la situez-vous ? Elle n'est plus à l'ordre du jour, me semble-t-il ?

M^{me} VIGNON.- La quadruplette, si, on la propose. Elle est présente.

M. Le Dr LENGLINE, Vice- Président.- La vraie difficulté, c'est de savoir quelle est la population qui, éventuellement en bénéficie. Dans PERSEUS, c'est-à-dire ceux qui sont jugés éligibles, ils l'ont déjà avec daratumumab, c'est pas isatuximab mais ils pouvaient être inclus jusqu'à 70 ans dans PERSEUS.

Ici, ils sont jugés inéligibles, mais ils n'ont pas le droit d'être inclus s'ils ont plus de 80 ans. Il y a une espèce de zone grise entre 70 et 80 ans, où on va essayer d'évaluer ou de balancer entre l'effet antitumoral, qui est sûrement plus important en rajoutant le VELCADE, et le risque qu'on prend si c'est des gens fragiles. Dans BENEFIT, la toxicité peut être regardée, il y a tout de même 20 % de plus de neuropathie, 10 % de plus d'infection. C'est sûr qu'on prend un risque en plus pour avoir éventuellement un effet antitumoral plus important, mais dont on n'est pas sûr qu'il se traduise par un bénéfice en survie globale par rapport à une stratégie qui consisterait à donner du VELCADE après la rechute chez des gens un peu fragiles. C'est surtout ça la difficulté de ce dossier.

Pour répondre au VRd chez les non éligibles, c'est-à-dire l'évaluation du bras comparateur de cette étude. On a l'étude SWOG, mais qui avait plein de limites. Déjà, c'était du VELCADE IV avec probablement plus de toxicité neurologique que la plupart des patients. Quasiment la moitié n'était pas vraiment inéligibles. On n'avait pas du tout d'infos sur la cytogénétique, sur le risque du myélome. Et, quand il y a des analyses post hoc qui ont été faites de survie globale dans l'étude SWOG, notamment chez les plus de 65 ans, c'est-à-dire une espèce de proxy sur l'inéligibilité, il n'y a pas de différence non plus entre RD et VRd chez les plus de 65 ans en survie globale.

Ma vraie question, c'est sur la pertinence du comparateur dans cette population qui est fragile ou inéligible, mais pas trop.

M^{me} VIGNON.- On les connaît bien, ces patients, tout de même On ne peut pas les autogreffer, mais ils restent tout de même éligibles à un traitement un peu plus intensif.

M. Le Dr LENGLINE, Vice- Président.- En tirent-ils parti, par rapport à dar/rev/dex ?

M^{me} VIGNON.- Dans le myélome multiple, en première ligne, on a tout de même tendance à proposer le meilleur traitement d'emblée. C'est tout de même des choses qui ont été montrées. Il y a toujours la question, faut-il faire tout d'un côté ou économise-t-on les lignes pour les proposer à la rechute ? Les différentes stratégies, tout de même, si on arrive à obtenir une première ligne, une PFS de meilleure qualité, déjà pour le patient, c'est mieux, parce que la rechute du myélome, c'est tout de même un risque de fracture, un risque d'insuffisance rénale, ce n'est pas une maladie non symptomatique. La rechute du myélome, c'est tout de même quelque chose que l'on préfère éviter.

L'autre chose, c'est que le patient bénéficiera probablement du fait d'avoir obtenu la meilleure réponse dès la première ligne. D'ailleurs, on ne le fait pas du tout chez les sujets jeunes d'économiser les drogues. Là, l'idée, c'est qu'il n'y a pas de raison non plus de le faire chez des patients plus âgés.

M. Le Dr LENGLINE, Vice- Président.- Pourquoi il n'y a pas de tout de différence en survie globale ? Dans MAIA pour le coup, il y avait une vraie différence.

M^{me} VIGNON.- Dans MAIA, le comparateur, c'était une doublette, l'isatuximab ajoute vraiment par rapport à RD. Ils avaient une population plus fragile dans MAIA, parce qu'ils n'avaient pas de bornes supérieures et les patients les plus âgés bénéficient vraiment de l'ajout de l'isatuximab parce qu'ils arrêtaient le REVLMID qui est toxique. Après, il y a une question du moment où a été faite l'étude, parce qu'il y a une vraie surmortalité infectieuse dans ce moment de l'étude.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Cela dit, ils nous ont donné des incidences cumulées de mortalité par cause et je dois avouer, j'ai oublié de le dire, mais je suis d'accord avec Etienne. Cela m'a étonnée parce qu'on voit que la différence qu'il y a entre les incidences cumulées porte sur les décès post-progression. C'est là que l'on voit que la quadruplette a l'air de diminuer la mortalité liée à une progression, alors qu'elle n'augmente que peu sur ces incidences cumulées. Je n'ai pas compris comment c'est possible que de façon nette, après, en additionnant tout ça, on ne trouve pas de différence en survie. Ça m'a interpellée. Je ne sais pas si c'est parce que ce ne sont pas les mêmes données. S'il y a un loup quelque part, mais j'ai trouvé ça incohérent. Puisque d'un côté, on nous montre que la mortalité liée à la progression de la maladie est améliorée dans le bras expérimental, alors que la mortalité liée à la non-progression est quasiment la même.

M. Le Dr LENGLINE, Vice- Président.- C'est étonnant.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Oui. Je t'enverrai la courbe, si tu ne l'as pas vue.

M^{me} VIGNON.- L'autre explication aussi, je pense, c'est que ce sont des patients plus *fit* et on leur propose un traitement de rattrapage qui est potentiellement efficace. Les survies globales des patients avec un myélome, maintenant, sont longues. Ce sont plus de six, sept ou huit ans.

Effectivement, il y a 60 mois, mais c'est probablement un peu court dans cette population. Et ça va être un problème récurrent dans tous les essais myélome multiple, je pense.

M. Le Dr LENGLINE, Vice- Président.- J'ai une dernière question. Si jamais on le prend, faut-il le limiter aux moins de 80 ans ? C'est-à-dire, en gros, de se borner à la population de l'étude en disant que la quadruplette à plus de 80 ans, on n'a pas de données, c'est probablement une toxicité.

M^{me} VIGNON.- Oui, on n'a pas de données de toxicité au-delà de 80 ans de la quadruplette. Mais BENEFIT aussi était capé à 80 ans.

M. Le Pr CLANET, Vice- Président.- Très bien. Madame Vignon, merci beaucoup. Ce n'est pas évident, mais on va voir. Merci à vous.

(Marguerite Vignon quitte la séance)

M. Le Pr CLANET, Vice- Président.- J'ai retenu que tout de même, la PFS est un critère important en première ligne chez les patients qui ont le myélome. J'ai retenu, deuxièmement, que sur le plan méthodologique, il y avait tout de même quelques biais ici et là. J'ai retenu, troisièmement, que le comparateur de l'étude, nous l'avons évalué avec un SMRI. Je te donnerai la parole, Etienne, mais si nous prenons ce produit, il est clair qu'on ne peut pas le mettre dans la stratégie, parce que dans la stratégie, il y a le DARZALEX qui, lui, a démontré une efficacité avec des données de survie globale.

M. Le Dr LENGLINE, Vice- Président.- Après, c'est un développement concomitant, donc on ne s'attendait pas à ce qu'il se compare à darazex/dex.

M. Le Pr CLANET, Vice- Président.- Oui, d'accord. Et d'un autre côté, si on le prend par rapport au comparateur, on va dire qu'il fait mieux que le comparateur auquel on a donné un SMR insuffisant, qui n'est pas vraiment comparateur. Donc je ne sais pas.

Première question, Etienne, penses-tu qu'il faut le prendre ? J'ai entendu ce que nous a dit Madame Vignon.

Deuxième question, si on le prend, comment on le situe dans l'évaluation ? Sylvie, bien sûr, peut donner son avis, et doit donner son avis.

M. Le Dr LENGLINE, Vice- Président.- Les points du débat ont été abordés. Après, possiblement, il y a une population de gens qui ont plus de 70 ans et moins de 80 ans, qui peut-être en tire bénéfice sur la PFS. La difficulté, c'est de trouver cette population.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Surtout, c'est un problème de balance bénéfice-risque. Il ne faudrait pas qu'ils meurent avant une intolérance accrue. Comme c'est un protocole qui autorisait les *switchs* et que l'on voit que la survie est complètement identique, je ne sais pas si vous avez bien vu les courbes, mais elles se croisent à plusieurs reprises. Les courbes sont identiques pour moi. Il n'y a pas de perte de chance pour la survie de ces malades, et on les expose tout de même à un risque d'événements indésirables qui me semblent plus ennuyeux

que le fait que l'immunoglobuline monoclonale augmente. Encore une fois, sur ces critères composites, on n'a pas bien l'évaluation clinique de la pertinence pour le patient de ce que l'on appelle une progression.

M. Le Pr CLANET, Vice- Président.- Je comprends aussi que la discussion qu'ils sont en train de faire à l'heure actuelle, c'est de commencer par un anti-CD38 ensuite de mettre ou pas secondairement le VELCADE, si j'ai bien compris, si jamais ils rechutent, ou après la rechute. C'est ce qu'ils sont en train de réfléchir aujourd'hui, non ?

M. Le Dr LENGLINE, Vice- Président.- Non, actuellement, ils ont daratumumab plus rev/dex comme dans MAIA, les gens qui sont non éligibles. La question qui est posée par ce dossier, c'est faut-il faire un anti-CD38/rev/dex et en plus du VELCADE ? C'est principalement la question, mais en effet, l'anti-CD38 n'a pas trop de problèmes en première ligne, tout le monde en a aujourd'hui. Quand c'est rev/dex, c'est daratumumab. Mais on va avoir la même question avec daratumumab dans quelques semaines, puisque ce sera le même type de données versus VRd.

M. Le Pr CLANET, Vice- Président.- Patrick ?

M. Le Dr NIAUDET, membre de la CT.- Connait-on les causes de surmortalité dans le bras traité ?

Une cheffe de projet pour la HAS.- Dans les causes de décès, les 69 patients dans le groupe expérimental et les 59 dans le groupe contrôle, on avait majoritairement la progression de la maladie qui avait concerné 13 et 22 patients. Pendant la période de traitement, avant *switch*, j'avais 17 infections, 4 cas de pneumonie, 4 cas de mort subite dans le groupe expérimental et 9 dans le groupe contrôle, j'avais 2 pneumonies et 2 covid.

M. Le Dr LENGLINE, Vice- Président.- Après, si tu veux montrer la courbe d'incidence cumulée de survenue des décès, maladie progressive versus pas de progression, c'est vrai qu'on ne comprend pas très bien.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Elle est dans l'annexe de l'article du *New England*.

M. Le Dr LENGLINE, Vice- Président.- On ne comprend pas très bien pourquoi elle ne se traduit pas par l'absence de différence de mortalité, toutes causes confondues.

M^{me} le Dr BELLESOEUR, membre de la CT.- Pour avoir l'avis d'Étienne sur ce qu'a soulevé Sylvie, dans votre pratique, le fait de se baser sur la maladie résiduelle et les facteurs biologiques, c'est l'habitude dans la prise en charge quand c'est pertinent, et c'est de se fixer plutôt là-dessus, plutôt que sur les critères cliniques ?

M. Le Dr LENGLINE, Vice- Président.- La maladie résiduelle, tu l'obtiens après avoir commencé un traitement. Là, il s'agit du choix à faire quand les gens arrivent au moment du diagnostic. Là, tu n'as pas encore de maladie résiduelle. La maladie résiduelle, c'est en gros la vitesse à laquelle la maladie va diminuer au cours du traitement. C'est sûr que les maladies résiduelles, c'est-à-dire l'efficacité purement antitumorale, elles sont meilleures avec les quadruplettes

qu'avec des triplettes, mais au prix éventuellement de plus de toxicité. Je ne sais pas si cela répond à ta question. Mais la maladie résiduelle ne nous aide pas pour décider triplette versus quadruplette.

M. Le Pr CLANET, Vice- Président.- Si vous voulez bien, on va passer au vote. Dans cette grande sagesse, le bureau attendait la discussion, donc il n'y a pas de proposition du vote. Vous êtes livré à votre réflexion personnelle sur le dossier ISP, SMR et ASMR. Si on le prend et si on met une ASMR, j'ai bien compris qu'on mettait une ASMR, cela ne te choque pas de la mettre dans la stratégie ?

M. Le Dr LENGLINE, Vice- Président.- Si, cela me choque un peu, parce que si on met une ASMR dans la stratégie, il y a dara/rev/dex.

M. Le Pr CLANET, Vice- Président.- C'est ce que j'ai demandé tout à l'heure et tu m'as dit non. C'est ce que j'ai demandé tout à l'heure.

M. Le Dr LENGLINE, Vice- Président.- Non, je me suis mal exprimé. En gros, aujourd'hui, dans la stratégie, il y a dara/VMP et dara/rev/dex. Soit on fait comme on a fait pour je ne sais plus quel autre dossier d'aujourd'hui, on dit qu'on l'évalue comme le dara/rev/dex, en disant que c'étaient des développements concomitants. Soit on dit qu'on ne valide pas le comparateur et c'est plutôt insuffisant. Ce sont les deux options.

M. Le Pr CLANET, Vice- Président.- D'accord. Très bien ISP, SMR, ASMR.

Une cheffe de projet pour la HAS.- Michel, un commentaire concernant SARCLISA. Comme je vous ai précisé, il avait été vu en accès précoce en octobre dernier. Simplement, sur les critères de refus et les critères d'acceptation de cet AP concernant les conclusions des critères, la Commission avait estimé qu'il y avait des traitements appropriés, les protocoles à base de daratumumab et qu'il n'était pas présumé innovant parce qu'il ne s'était pas comparé par rapport au protocole daratumumab, ou du moins avec les comparaisons versus les protocoles à base de daratumumab, qui n'étaient pas recevables. Pour autant, on n'avait pas remis en question, dans ce critère noir sur blanc, le fait que VRd était le mauvais comparateur. On avait noté qu'il avait eu un SMRI, mais on avait noté qu'à l'époque, le médicament disposait d'un plan de développement adapté qui présente des résultats cliniques et : ayant la présomption pour le patient dans le contexte de la stratégie thérapeutique à la date de réalisation de l'étude qui n'est plus le standard actuel. On avait tenu compte de VRd recevable à l'époque, mais plus maintenant. Je tenais juste à le préciser.

M. Le Pr CLANET, Vice- Président.- Si j'entends ce que vous dites, vous préféreriez, si jamais on le prend, que ce soit une ASMR de la HAS par rapport au comparateur ?

Une cheffe de projet pour la HAS.- Normalement, c'est ce qu'on fait pour les études comparatives. Là, c'est vrai que c'est compliqué, parce qu'il y a tout de même un SMRI qui a été octroyé en 2020, du moins après les inclusions des patients dans l'étude IMROZ. En effet, on est un peu bloqué. La seule possibilité ce serait de l'exprimer dans la stratégie thérapeutique.

M. Le Dr LENGLINE, Vice- Président.- C'est dans la stratégie, ce serait un V, alors.

M^{me} MASIA, pour la HAS.- Ou SMRI.

Une cheffe de projet pour la HAS.- Voilà, c'est les deux cas.

M. Le Pr CLANET, Vice- Président.- Très bien, on y va : SMR, ASMR.

M. Le Dr LENGLINE, Vice- Président.- Dans la stratégie.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} LUZIO, pour la HAS.- Vous étiez 15 votants. Concernant l'ISP, j'ai 15 voix pour pas d'ISP. Concernant le SMR, j'ai 10 voix pour faible, 4 voix pour Insuffisant, 1 voix pour important. Concernant l'ASMR, j'ai 15 voix pour le niveau V.

M. Le Pr CLANET, Vice- Président.- Très bien, c'est pas d'ISP, faible, V. On ne va pas l'adopter sur place celui-là.,

Une cheffe de projet pour la HAS.- Non ? On ne peut pas.

M^{me} MASIA, pour la HAS.- Si, s'il vous plaît, si vous ne voyez pas l'inconvénient.

M. Le Pr CLANET, Vice- Président.- Aucun inconvénient à adopter SARCLISA sur table ? OK.

Index

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

des amorces 7
foteratumab 7

IMiDs 6

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