



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 16 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 - Post-AMM – Renouvellement - TEPKINLY (CT AP-492)

Examen - Post-AMM – Renouvellement - COLUMVI 2,5 et 10 mg, solution à diluer pour perfusion (CT AP-484)

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Nous allons passer à l'évaluation de TEPKINLY. C'est un renouvellement d'AP post-AMM et de COLUMVI. Nous allons écouter notre chef de projet qui va nous présenter le dossier. Nous aurons une contribution d'association et on votera les deux médicaments de façon dissociée, même si l'on écoute la présentation, l'une à la suite de l'autre.

Un chef de projet pour la HAS.- Bonjour à tous. Vous allez évaluer aujourd'hui les demandes de renouvellement d'accès précoce post-AMM, tout d'abord de COLUMVI, 10,5 et 10 milligrammes en solution adulte pour perfusion.

Tout d'abord, ce médicament a eu un accès compassionnel en 2022. Ensuite, il a obtenu l'AMM conditionnelle en 2023, en monothérapie pour le traitement des adultes atteints d'un lymphome diffus à grandes cellules B, réfracteur ou en rechute, après au moins deux lignes de traitement systémique. Ensuite, il a obtenu un AP post-AMM avec une restriction pour les patients en échec à des médicaments à base de CAR-T, ce qui inaudible 1.45.14 audio PM droit commun et a maintenu la restriction aux patients inéligibles au traitement à base de CAR-T avec un SMR important, une ASMR V et un SMRI avant les CAR-T. Le premier renouvellement de l'accès précoce a eu lieu en juillet 2024. Pour information, en mai 2025, le médicament a eu une extension d'indication dans une inaudible 1.45.37 audio PM précoce et ce qui a transformé son AMM conditionnelle en AMM pleine et entière. Aujourd'hui se pose la question d'un deuxième renouvellement de cet accès précoce.

Pour votre information, voici le plan de développement et les prochaines échéances de l'accès au médicament. Le médicament a reçu un avis positif du CHMP en février pour une extension d'indication sur la base de l'étude de phase III comparative STARGLO et a été obtenu une AMM en mai 2023, ce qui a levé la conditionnalité de l'AMM avec une extension d'indication. L'indication d'origine a été conservée et l'extension d'indication qui a été obtenue est commuée en association avec la gemcitabine et l'oxaliplatine et indiquée pour le traitement des patients adultes atteints d'un lymphome diffus à grandes cellules B non spécifié réfractaire ou en rechute, non éligibles à une autogreffe de cellules souches.

Vous évalueriez ce dossier en commission le 10 septembre en droit commun et en AP2 pour les patients non éligibles à base de CAR-T.

Il y a eu quelques nouvelles données qui ont été déposées par le laboratoire pour ce dossier. Sur l'étude de phase I/II, non comparative, il y a eu une population d'analyse de 108 patients. C'était une analyse de suivi et un *cut-off* en mai 2024, sachant qu'il n'y avait plus aucun patient sous traitement lors du *cut-off* précédent. La seule information supplémentaire est une durée de réponse complète avec une médiane qui atteint 31,1 mois.

Les données du PUT-RD sont le nombre de patients traités sur toute la période cumulée de juillet 2023 à avril 2024 : 767 demandes reçues par le laboratoire et 621 patients inclus, et pour la tolérance sur la dernière période, par contre de mars 2024 à février 2025 : 72 événements indésirables ont été remontés, dont 14 cas d'infection, 14 cas de syndrome de relargage des cytokines, SRC, et 4 cas de syndrome de neurotoxicité associée aux cellules effectrices immunitaires, ICANS.

Il y a une contribution de l'association de patients pour chacun des deux dossiers, voulez-vous passer après chaque dossier, ou les deux à la fin ?

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Vous continuez et on écouterait la contribution, puisque la contribution est pour les deux.

Un chef de projet pour la HAS.- Elles sont séparées, il y en a une pour chacun des dossiers.

M^{me} le Dr SIMONIN, membre de la CT.- Il y en a deux.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- On les écouterait en même temps.

Un chef de projet pour la HAS.- Je vais maintenant vous présenter la demande de renouvellement d'accès précoce de TEPKINLY, 4 milligrammes/0,8 millilitre en solution à diluer injectable et 48 milligrammes en solution injectable.

Je vous ai remis un peu de contexte parce que c'est un peu différent. Cela a commencé par un accès compassionnel en mars 2023, ensuite il y a un AP pré-AMM, un AP1, en juillet 2023, toujours avec une restriction des médicaments à base de CAR-T, contrairement à l'AMM conditionnelle qui a été obtenue en septembre 2023, qui est aussi une AMM conditionnelle. Ensuite, il y a aussi eu un droit commun, avec une restriction aux patients inéligibles aux traitements à base de CAR-T avec un SMR important, une ASMR V, comme COLUMVI, un SMRI avant les CAR-T. Le renouvellement a aussi eu lieu en juillet 2024, pour le renouvellement numéro un. Aujourd'hui, on se pose la question du renouvellement numéro deux.

Le plan de développement a été fourni par le laboratoire. On attend les résultats de l'étude de phase III, comparative, de supériorité, qui est multicentrique, randomisé, en ouvert chez les patients adultes, en rechute ou réfractaires, après au moins une ligne de traitement incluant un anticorps anti-CD20, ou réfractaires/inéligibles à une greffe autologue de cellules souches hématopoïétiques. Les résultats sont attendus fin 2025. L'AMM de TEPKINLY reste conditionnelle à cette date.

On n'a pas de nouvelles données dans cette indication, mais les données du PUT-RD pour ce médicament sont un peu plus complexes, comme ça venait d'une APM 1.49.38 audio PM au départ. Concernant le nombre de patients inclus *a priori*, il y a eu 689 demandes reçues par le laboratoire, et 674 demandes approuvées. On est sûr qu'il y a eu 306 patients instaurés. La médiane d'exposition au traitement chez les patients ayant une fiche d'arrêt de traitement, 180 fiches ont été remplies, est de deux mois, entre 0 et 15 mois. Les raisons d'arrêt définitif du traitement sont la progression de la maladie pour 55 % des malades et 73 décès, 40,6 %.

Commission de Transparence

Examen - Post-AMM – Renouvellement - TEPKINLY (CT_AP-492)
Examen - Post-AMM – Renouvellement - COLUMVI 2,5 et 10 mg,
solution à diluer pour perfusion (CT_AP-484)

L'estimation du taux de survie globale à deux mois pour 306 patients dont la demande a été approuvée, c'est soit la fiche d'initiation soit au moins une fiche de suivi remplie, est de 77,2 %. Pour la tolérance, aucun nouveau signal de tolérance n'a été identifié au cours de cette période, et les effets indésirables les plus fréquents étaient SRC, des ICANS, des éruptions maculo-papuleuse, problème de préparation du produit, inflammation, décès, COVID 19, éruption cutanée et hypotension.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- On va écouter les associations. Vas-y, Catherine.

M^{me} le Dr SIMONIN, membre de la CT.- C'est ELLyE, Ensemble leucémie lymphomes espoir pour TEPKINLY. C'est une association agréée de 1 300 adhérents, 150 bénévoles, toujours les liens d'intérêts, mais l'association ne souhaite pas les publier. La nature de la contribution, ce sont des résultats d'une enquête Lymphoma coalition. 109 patients atteints de Lymphome diffus à grandes cellules B.

Le fardeau de la maladie pour les patients, c'est une fatigue intense : 63 % des patients, dont 20 % sont impactés sur les gestes quotidiens à réaliser chaque jour. La capacité au travail sur les actifs : 29 % ont une diminution des capacités au travail. L'impact psychologique : 50 % ont peur de la rechute. Il y a des dépressions pour 21 % des patients. Je n'ai pas précisé que c'étaient 109 patients français qui ont été retenus au niveau du questionnaire.

Pour les aidants, il y a très peu d'aidants, il y en a huit. Il n'y en a que 4 qui ont de l'anxiété et 3 de la colère, sur 8, c'est un petit nombre.

Sur les traitements appropriés sur cette pathologie en rechute ou réfractaire, ce sont des chimiothérapies de rattrapage, des chimiothérapies haute dose pour autogreffe de cellules souches. Les avantages : ils n'en ont pas décrit, les inconvénients : 50 % des patients inéligibles à l'autogreffe, parce qu'il y a un âge moyen de 70 ans sur cette maladie, rechutent dans les 12 mois. En deuxième ligne, c'est un CAR-T celle, YESCARTA ou BREYANZI. C'est possible pour les patients en rechute dans les douze mois. L'avantage, cela permet d'inclure des patients de plus de 65 ans. Les inconvénients sont les effets indésirables lourds, surtout avec les CAR-T celles, relargage des cytokines, par exemple. Ensuite, il y a l'immunochimiothérapie pour les patients inéligibles aux CAR-T cells.

Pour l'accès précoce, maladie grave, rare ou invalidante, c'est oui. À partir de la troisième ligne, ce traitement est une nécessité évidente.

Il n'existe pas de traitement approprié, c'est oui. En troisième ligne, il n'y a plus de traitement standard. Les traitements proposés par les hématologues n'ont pas démontré un réel avantage pour les patients en troisième ligne en général. Il est donc nécessaire d'apporter une autre proposition de traitement.

Troisième item, le médicament étudié est-il innovant ? Oui, la technologie des anticorps bispécifiques est innovante par sa double fonction d'activation de la cellule immunitaire et du rapprochement avec la cellule cancéreuse cible. En plus de l'efficacité sur le lymphome, ce

type de traitement semble avoir peu d'effets indésirables, ce qui améliore la qualité de vie du patient, contrairement au traitement par cellules CAR-T cells.

J'en ai terminé. Je vais essayer de retirer mon partage.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Merci Catherine. Étienne, tu peux nous faire un petit commentaire, s'il te plaît, si c'est possible ?

M. Le Dr LENGLINE, Vice-Président.- On n'a pas vraiment de nouvelles données. C'est bien de le redire, mais je suis tout de même vraiment déçu par la qualité des données des PUT, notamment eu égard à la quantité de patients qui ont été traités dans le dispositif d'accès dérogatoire, puisqu'on a plus de 600 patients pour COLUMVI. J'ai bien noté qu'il y avait 14 infections qui avaient été déclarées, ce qui, je trouve, est assez étonnant pour des patients qui ont des lymphomes en rechute, voire en rechute après CAR T-cell. Je pense que ce n'est pas possible qu'il n'y ait que 14 infections sur 600 patients. Surtout on n'a pas de données d'efficacité qui soient très robustes pour TEPKINLY. Je n'ai pas compris pourquoi il y avait eu 600 demandes d'initiation et 300 patients traités, sauf à penser que les cliniciens ont fait des demandes pour les deux et certains ont été traités avec l'autre, ce qui est possible.

Ce que l'on peut dire, c'est que l'étude confirmatoire qui a été demandée pour l'AMM conditionnelle pour glofitamab, l'étude STARGLO qui est une étude de phase III, randomisée, versus une chimiothérapie acceptable pour une rechute de lymphome B diffus à grandes cellules, a été publiée en novembre. Je pense qu'on va voir une extension d'indication. C'est une étude qui est largement positive en survie globale, on l'analysera en temps voulu. Mais globalement on n'a rien de plus. La situation n'a pas vraiment évolué concernant les critères de l'AP. C'est un peu décevant parce que les PUT avaient tout de même été conçus pour générer des données dans un contexte d'incertitude. On voit bien que là, c'est un échec. Sinon, je ne vois pas vraiment de raison, sur les critères qui nous sont demandés, de ne pas les renouveler.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Albert.

M^{me} PICKAERT, membre de la CT.- Souhaitez-vous que je présente la deuxième contribution ou ce n'est pas nécessaire ?

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Oui, il faut présenter les deux contributions, excusez-moi, je pensais que c'était la synthèse des deux contributions.

M^{me} PICKAERT, membre de la CT.- Il y a de la répétition, mais je vais me focaliser juste sur certains éléments. La première diapositive, c'est exactement ce qu'avait mentionné Catherine. Pour les sources de la contribution, ils ont aussi fait une enquête en ligne spécifique au COLUMVI et il y a eu quatre personnes et un aidant qui ont répondu, une toute petite cohorte. Les données sont un peu différentes par rapport à ce que l'association a partagé pour TEPKINLY.

Dans les thématiques importantes, fatigue et sommeil, cela a été mentionné, la vie quotidienne, l'activité professionnelle, vie relationnelle et sociale. Les pourcentages sont différents, mais on retrouve globalement toujours les mêmes thématiques, je ne vais pas insister.

Je vais plutôt aller sur l'expérience du médicament avec COLUMVI. Avant cela, il y a les avantages et inconvénients des traitements. L'association insiste vraiment sur le fait qu'en troisième ligne, il n'y a pas de traitement standardisé. Le besoin est non satisfait de ce fait, puisqu'on se retrouve avec une prise en charge qui est individualisée et avec des résultats approximatifs.

Un point aussi qui était intéressant, avant d'arriver sur les témoignages de ces quatre patients et cet aidant, c'est par rapport à l'indication. L'association estime que l'indication telle qu'elle est formulée sous-entend un traitement de dernière chance, après les traitements avec des effets indésirables, graves, sans résultats probants, en l'absence de traitements standards en troisième ligne. L'association ne revendique pas, mais elle souhaiterait une indication plus inclusive pour des patients réfractaires en rechute, après deux lignes de traitement et inéligibles aux CAR-T.

Concernant les améliorations inaudible 1.59.59 de ce médicament, il y a quatre témoignages qui sont tout de même très différents. Concernant l'efficacité clinique, trois patients sur cinq ont une réponse partielle ou complète au traitement. Pour les effets indésirables, ils sont réduits par rapport au traitement précédent. Il y a un patient qui décrit COLUMVI comme révolutionnaire, car aucun effet secondaire pendant le traitement, avec une continuité de vie normale. En qualité de vie, deux patients sur cinq constatent une amélioration, les trois autres n'en sont pas certains.

Pour les inconvénients, un patient mentionne notamment la problématique d'une hospitalisation complète durant un premier cycle, qu'il a jugé contraignant, avec des critiques aussi sur l'organisation des soins, et des contraintes logistiques qui sont pour trois patients sur cinq épuisants, puisqu'il y a des allers-retours toutes les trois semaines, mais plus particulièrement pour des patients qui sont à un traitement avancé.

Concernant les critères, c'est exactement ce qu'a partagé Catherine, c'est-à-dire : oui aux trois critères mentionnés dans la contribution en raison de la forme agressive, de l'efficacité des options en troisième ligne et du mécanisme d'action du produit et de sa tolérance. Merci.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président. - Merci Anne-Pierre. Albert.

M. Le Dr TRINH DUC, membre de la CT. - J'ai quelques remarques. On a vu un dossier un peu similaire, ce matin, entre une ASMR V et l'accès précoce. Effectivement, si on tient compte de la doctrine, c'est difficile de remettre en accès précoce un médicament qui n'a pas d'amélioration du service médical rendu. C'est un premier point, mais je vais y apporter un élément complémentaire. Par rapport au PUT, je suis d'accord avec Étienne, je suis étonné que ces PUT soient toujours aussi décevants. D'ailleurs, quand on compare les deux PUT,

puisque c'est tout de même les mêmes indications, on a des informations qui ne sont pas les mêmes. La question que je pose au chef de projet, c'est que j'ai bien compris que les PUT classiquement sont proposés par les laboratoires, mais n'aurait-on pas dû demander les mêmes critères, notamment au niveau de l'efficacité que l'on a avec le second et que l'on n'a pas avec COLUMVI ?

Une cheffe de projet pour la HAS.- Bonjour à tous. Pour apporter des éléments un peu plus précis sur ces PUT-RD, au moment où on a vu COLUMVI et TEPKINLY, on les a vus en même temps, effectivement on aurait pu faire le choix de faire deux PUT-RD communs sur la collecte de données. Ce qui a dicté cette différence de PUT, à savoir COLUMVI, la présence uniquement d'une fiche d'accès de traitement et pour TEPKINLY, une fiche d'accès, une fiche de suivi et une fiche d'arrêt cela venait simplement du statut même de la demande, COLUMVI étant une AP post-AMM et TEPKINLY étant une AP pré-AMM.

Sur le nombre de patients évoqués par Étienne Lengliné, un peu plus de 300 patients exposés sur les 600 inclus, c'est vrai que ce différentiel de chiffre est énorme et peut s'expliquer aussi du fait qu'il est parfois difficile de connaître le nombre de patients effectivement exposés à l'accès précoce du fait des données manquantes. Pour considérer un patient exposé au traitement, il faut au minima qu'il y ait une fiche d'instauration qui soit complétée ou une fiche de suivi. Ce n'est pas toujours le cas, malheureusement. On a beaucoup de données manquantes. Cet écart de chiffre vient aussi de cela, malheureusement.

M. Le Dr TRINH DUC, membre de la CT.- J'ai un deuxième point, Michel, si tu m'autorises. J'étais un peu réservé pour le renouvellement de l'accès précoce pour une ASMR V. Mais pour revenir à ce que disait Étienne Lengliné tout à l'heure, il y a l'étude STARGLO qui positionne en deuxième ligne et pas en troisième ligne, comme là maintenant. Cette étude STARGLO montre un bénéfice sur la survie globale en critère principal, sauf que c'est une analyse intermédiaire et que les données pour COLUMVI ne sont pas encore matures pour véritablement connaître la médiane de survie. Je pose la question au méthodologiste même si j'ai la réponse : est-on certain, quand il y a sur une analyse intermédiaire un bénéfice en survie globale et que les données ne sont pas encore matures, que ce bénéfice sera confirmé au bout du compte ?

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Je crois que tu as répondu à la question en la posant.

Je me demandais comment on peut pénaliser ces laboratoires qui nous disent qu'il y a x malades qui ont bénéficié du traitement et on nous en donne x divisé par deux ou trois pour lesquels on a des données. Il y a un biais de sélection potentiel dans les résultats qu'ils présentent. Je ne sais pas si, au niveau de la HAS, on ne devrait pas avoir une réflexion autour de ces données qui sont demandées et qui au mieux ne servent à rien.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Je crois que depuis que je suis à la CT, on avait pensé que les PUT amélioreraient la situation, mais ce n'est pas le cas. Il faudrait s'interroger effectivement, mais c'est un sujet qui est certainement beaucoup plus profond et qui fait qu'en plus, nous sommes un peu pris dans la situation où nous sommes. On sait clairement

qu'il y a des malades qui bénéficient de ces traitements et qu'il est difficile de les mettre en difficulté. Ce n'est pas très satisfaisant et finalement, cela ne change pas beaucoup. C'est une opinion très personnelle. Le chef de projet va en dire un petit mot.

Un chef de projet pour la HAS.- Pour votre information, le laboratoire a confirmé 306 patients qui ont eu ces traitements au niveau des fiches d'instauration et de suivi. On leur a demandé de faire une estimation du nombre de patients toujours sous traitement. Grâce aux bons de commande, ils nous ont dit qu'*a priori*, à la date du *cut-off*, il y avait 280 patients qui étaient toujours sous traitement. Clairement, il y a une incertitude sur le nombre de patients qui ont vraiment reçu traitement.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Il y a une incertitude sur ce qui se passe sur les médicaments sur lesquels on devrait avoir des certitudes. On va voter les deux médicaments l'un après l'autre, mais dans le même vote. En ce qui concerne le bureau, on était favorable, malgré les éléments que nous avons discutés, à renouveler l'accès précoce. D'une part parce qu'on va voir l'un d'entre eux, je crois que c'est COLUMVI, en droit commun, la réévaluation au mois de septembre, et l'autre, on aura très vraisemblablement des résultats d'ici la fin de l'année, ou plus tard, au début de l'année prochaine, sans doute. Par conséquent, on ne voyait pas de raison dans l'immédiat à ne pas renouveler cet accès précoce. En renouvellement, le premier, c'est COLUMVI, le second, c'est TEPKINLY, on vote successivement l'un et l'autre.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} LUZIO, pour la HAS.- vous étiez 14 votants et vous avez voté à l'unanimité pour le renouvellement des deux accès précoces.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Très bien.

Index

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

une APM, 4