



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 22 octobre 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 - Inscription - JAYPIRCA 100 mg (LCM) (CT-21381)

M. Le Pr COCHAT, Président.- On va passer à JAYPIRCA.

M^{me} LUZIO, pour la HAS.- Sur ce dossier, il n'y a pas de déport. Il n'a pas été identifié de lien susceptible de placer Madame Vignon en situation de conflit d'intérêts.

(Le Dr Marguerite Vignon rejoint la séance.)

M. Le Pr COCHAT, Président.- Bonjour Marguerite. On va voir ensemble JAYPIRCA. Merci de nous avoir rejoints pour cette évaluation qui va nous être présentée par notre cheffe de projet. Il y aura une contribution de l'association ELLyE. Ensuite, on vous passera la parole et on aura l'intervention de Sylvie Chevret, Étienne Lengliné. Merci à tous d'être relativement synthétiques pour qu'on ait suffisamment de temps pour la discussion.

Une cheffe de projet pour la HAS.- Bonjour. Vous examinerez la demande d'inscription de la spécialité JAYPIRCA, 100 milligrammes en comprimés pelliculés, dont le principe actif est le pirtobrutinib, qui est un inhibiteur de la tyrosine kinase de Bruton non covalent. JAYPIRCA a obtenu l'AMM initiale dans le lymphome à cellules du manteau en 2023, puis une extension d'indication dans la LLC en mars 2025, indication pour laquelle le dossier avait été évalué en juillet dernier. La demande concerne cette fois-ci l'indication initiale de l'AMM, à savoir en monothérapie dans le traitement des patients atteints de lymphome à cellules du manteau en rechute ou réfractaire, qui ont été précédemment traités par un iBTK.

Le laboratoire revendique un SMR important dans le périmètre de l'AMM, une ASMR IV, au même titre que le TECARTUS, et un ISP.

Quelques mots sur la stratégie thérapeutique et je laisserai notre experte compléter si besoin. En première ligne, l'attitude thérapeutique dépend principalement de l'âge, de l'état général et des comorbidités, qui conditionnent l'éligibilité à l'autogreffe de cellules souches hématopoïétiques. Dans cette pathologie, les rechutes sont fréquentes. En deuxième ligne, il n'y a pas de standard de traitement. Il est proposé, en fonction des traitements antérieurs, un iBTK covalent en monothérapie dans l'association, une immunochimiothérapie, un traitement par lenalidomide, temsirolimus qui sont des spécialités assez peu utilisées, ou un traitement par CAR-T cells.

Le dossier repose sur une étude clinique BRUIN-18001 et sur trois comparaisons indirectes que nous verrons ensuite. L'étude BRUIN est une étude multicohortes, de phase I/II, non comparative, ayant pour objectif principal d'évaluer la dose maximale tolérée en phase I et l'activité antitumorale du pirtobrutinib en phase II, chez les patients atteints de différentes hémopathies malignes. L'étude incluait deux cohortes de patients atteints de lymphome à cellules du manteau précédemment traités par iBTK : la cohorte 1 avec 124 patients ayant un lymphome à cellules du manteau non blastoïde, et la cohorte 7 avec 28 patients ayant un lymphome à cellules du manteau blastoïde.

Le critère de jugement principal pour la phase II est de déterminer l'activité antitumorale du pirtobrutinib des cohortes, sur la base du taux de réponse objective, défini comme la proportion de patients ayant atteints une réponse partielle ou une réponse complète. À la date de l'analyse intermédiaire la plus récente, le taux de réponse objective a été de 49 % dans la cohorte 1 et de 54 % dans la cohorte 7, avec un taux de réponse complète de 26 % et de 18 % respectivement.

Les critères de jugement secondaire étaient la meilleure réponse globale, la durée de réponse, le délai avant toute réponse, le délai avant meilleure réponse, la survie sans progression et la survie globale. La qualité de vie était exploratoire dans cette étude. Concernant la tolérance, l'étude BRUIN rapporte un profil de tolérance intéressant avec des effets indésirables rapportés chez 38 % des patients, majoritairement infectieux, avec des pneumonies dans 20 % des cas et des arrêts de traitement pour événements indésirables chez 10 % des patients.

Le dossier rapporte également trois comparaisons indirectes. La première, BRUIN versus CONCERT A1, avait pour objectif de constituer une cohorte de comparaison en vie réelle pour les patients atteints de lymphome de la cellule du manteau inclus dans l'étude BRUIN. Les données utilisées étaient celles des 89 premiers patients inclus dans l'étude BRUIN et les données individuelles de la cohorte CONCERT A1 constituées de dossiers médico-électroniques provenant de cabinets d'oncologie aux États-Unis. Il s'agissait d'une cohorte non contemporaine avec des patients exposés aux standards de traitement entre 2014 et 2021.

Les critères de jugement évalués étaient la survie globale et la survie sans progression. On peut noter que cette comparaison indirecte était plutôt exhaustive sur des variables prises en compte dans l'analyse. Les résultats ont suggéré un rapport de risque significatif en faveur du pirtobrutinib, quelle que soit la méthode d'appariement et de pondération utilisée. En revanche, sur la survie sans progression, le rapport de risque était non significatif et les résultats n'étaient pas homogènes entre les différentes méthodes d'appariement ou de pondération.

La deuxième comparaison indirecte, BRUIN versus SCHOLAR-2, a comparé les données des patients de l'étude BRUIN avec ceux de la cohorte européenne SCHOLAR-2. Il s'agissait d'une comparaison indirecte en réponse à une question de l'EMA et elle n'a pas fait l'objet d'un rapport d'étude détaillé dans le dossier. Par ailleurs, les données de SCHOLAR-2 étaient des données agrégées et les traitements du bras contrôle externe étaient comparables à ceux du CONCERT A1. Au regard de l'absence de rapport d'études et de la présence de données agrégées du groupe contrôle, qui était semblable à CONCERT A1, on a considéré que ces données apportaient un niveau de preuve inférieur à la comparaison directe BRUIN versus CONCERT A1. D'autant que certaines variables pronostiques importantes n'étaient pas présentées dans l'analyse. Nous avons fait le choix de ne pas détailler ces données dans le projet d'avis. Juste à titre informatif, le critère de jugement qui était la survie globale suggérait une amélioration significative de la survie globale chez les patients traités par pirtobrutinib.

Enfin, la troisième comparaison indirecte, ZUMA-2 versus BRUIN, était une MAIC non ancrée, réalisée par le laboratoire développant TECARTUS. Elle comparait les données individuelles de l'essai ZUMA-2, essai mono-bras incluant des malades ayant un lymphome à cellules du manteau, en rechute ou réfractaire ayant reçu des CAR-T cells, avec les données agrégées de

BRUIN. On peut regretter que le laboratoire n'ait pas réalisé la comparaison dans l'autre sens, avec les données individuelles de BRUIN. Cette MAIC pour laquelle nous avons seulement une publication scientifique et pas de rapport d'analyse suggérait un bénéfice des CAR-T en termes de taux de réponses globales, de taux de réponses complètes et de survie sans progression, mais pas en termes de durée des réponses ni de survie globale.

Les éléments que l'on peut discuter dans ce dossier, tout d'abord sur l'étude multicohortes, c'est avant tout le *design* de l'étude. Pour rappel, c'est une étude de phase I/II, avec des biais de sélection inhérents à cette étude qui questionnent la transposabilité des résultats. On peut s'interroger sur la pertinence du critère de jugement principal, le taux de réponse globale, quand on aurait préféré un critère comme la survie sans événement. On s'interroge également sur la présence d'amendements post-inclusion qui ont modifié la définition des cohortes, avec le positionnement des patients atteints de lymphome à cellules du manteau dans la cohorte 1 alors qu'ils étaient initialement mélangés au sein des deux cohortes. On note également que cette étude ne rapporte pas le taux de mutation tp53 dans deux cohortes d'intérêt avec une série d'impact pronostique majeur. Enfin, au regard de la taille des échantillons, on a des estimations de la taille d'effet de traitement imprécises. En raison de l'absence de comparaison, ces données ne permettent pas de positionner le produit dans la stratégie thérapeutique.

Concernant les trois comparaisons directes qui sont des comparaisons non ancrées, on note une absence de cohérence sur les facteurs d'ajustement retenus, avec certains facteurs pronostiques importants qui ne sont pas pris en compte. Plus spécifiquement, sur la comparaison BRUIN versus CONCERT A, on note la comparaison des données américaines avec une cohorte non contemporaine. Par ailleurs, dans cette étude, les données sur la survie globale étaient peu matures pour BRUIN, avec une médiane de survie non atteinte. Sur la comparaison BRUIN versus SCHOLAR-2, on peut soulever comme limite la plus importante l'absence de rapport d'études, qui ne permet pas de réaliser une évaluation précise des données. Enfin, sur la cohorte ZUMA-2 versus BRUIN-1, réalisée par des laboratoires développant TECARTS, on note la taille des échantillons qui reste très restreinte, en particulier après pondération, et certaines co-variables pronostiques importantes qui n'ont pas été intégrées à l'analyse.

Je vous remercie.

M. Jean COCHAT, Président. - Très bien, merci. Qui présente l'association ELLyE ?

M^{me} le Dr SIMONIN, membre de la CT. - C'est moi. L'association ELLyE est une association agréée en santé : 1 300 adhérents, 150 bénévoles et 4 salariés. Vous avez les liens d'intérêts qui vous sont présentés pour l'année 2024. La nature de la contribution est une enquête auprès de patients et d'aidants.

Le fardeau de la maladie : il y a la fatigue pour 50 % des patients, la capacité à travailler qui est altérée pour 42 % des patients. La capacité à travailler est altérée pour 42 % des patients. Les troubles de l'humeur : 39 % des patients sont concernés. Il y a des troubles cognitifs pour 43 % des patients et, sur la santé mentale, 27 % éprouvent de la nervosité et de l'anxiété, 56 %

ont peur de la progression ou de la rechute, 32 % ont de l'inquiétude ; les rechutes sont stressantes avec une altération de la qualité de vie.

Pour les aidants, 42 % éprouvent des craintes de rechute, 42 % ont peur du décès du proche malade et 16 % ont dû arrêter de travailler pour accompagner la personne concernée.

Les éléments de qualité de vie avec le traitement : il y a les immunochimiothérapies et les inhibiteurs de BTK covalents. Jusqu'à la deuxième ligne, les effets indésirables sont connus et bien gérés. Ensuite, en deuxième rechute, il y a une thérapie cellulaire avec TECARTU et des allogreffes. Les traitements sont connus et de mieux en mieux utilisés. Les inconvénients, ce sont des effets indésirables gérés, des traitements lourds nécessitant une hospitalisation.

Le pirtobrutinib a moins d'effets indésirables et c'est une thérapie ciblée avec peu d'effets indésirables, pour les patients résistants aux inhibiteurs de BTK covalents. C'est la solution si on ne veut pas leur faire des CAR-T, mais il y a moins de recul avec des craintes pour les patients d'effets indésirables.

En synthèse : le traitement proposé comporte les inhibiteurs de BTK covalents et l'autogreffe ou les traitements à cellules CAR-T. L'autogreffe et les traitements à base de cellules CAR-T sont très lourds, avec beaucoup de temps d'hospitalisation et d'effets indésirables. Ces traitements agissent assez négativement sur la qualité de vie du patient ainsi que sur celle des proches. Seuls quelques centres sont habilités à administrer ces traitements par cellules CAR-T. Le protocole et l'éloignement du domicile peuvent constituer un frein avéré pour certains patients.

Le pirtobrutinib correspond aux attentes de nos patients. Ce nouveau traitement apporte une nouvelle solution thérapeutique en plus de celles déjà existantes. Il est important de laisser le choix aux patients et aux hématologues en concertation lorsque plusieurs solutions thérapeutiques sont possibles.

J'en ai terminé. Merci beaucoup.

M. Le Pr COCHAT, Président. - Merci. Marguerite, c'est à vous.

M^{me} VIGNON. - Bonjour. Merci beaucoup de m'avoir permis de présenter cette expertise. Je voulais représenter un peu le contexte du lymphome du manteau. Le lymphome à cellules du manteau, c'est un lymphome qui est plutôt rare, à peu près 5 % des lymphomes. La moyenne d'âge est entre 60 et 70 ans. On a plutôt affaire à une population de patients qui peut être potentiellement âgée et fragile. Actuellement, c'est souvent une présentation qui est indolente, avec des patients parfois découverts fortuitement. Mais c'est tout de même considéré comme un lymphome de mauvais pronostic, avec des risques de rechute importants et souvent difficiles à rattraper.

Je voulais vous présenter un peu les courbes d'évolution de la PFS des patients atteints du lymphome du manteau depuis les années 90. Ce qu'on voit grosso modo, c'est que les progrès majeurs qui ont été faits l'ont été depuis l'instauration de l'utilisation des anti-CD20, en particulier avec les traitements d'entretien. Ce qu'on voit également, c'est que ce sont des

patients qui présentent des risques de rechute potentiellement tardifs, jusqu'à six ou sept ans après le diagnostic. Effectivement, il y a une peur liée à la rechute très importante pour ces patients.

Les facteurs pronostiques dans cette maladie : d'abord ce qu'on appelle le score *MIP*, un score mixte qui prend en compte à la fois des facteurs cliniques, qui sont l'âge, les LDH, le nombre de ganglions atteints, mais également des facteurs liés à la prolifération de la tumeur et, en particulier, le Ki-67, l'index de prolifération sur la biopsie, qui ressort de plus en plus comme un facteur pronostic défavorable. Il est également vraiment recommandé, chez tous les patients, d'essayer d'obtenir un statut de la mutation *tp53*, avec des patients qui sont alors de moins bon pronostic. De plus en plus, on essaye de leur proposer des essais thérapeutiques ou des traitements sans chimiothérapie, même dès la première ligne.

Je voulais revenir un peu sur la stratégie thérapeutique, qui a déjà été présentée, mais qui est en train d'énormément évoluer. Ce qu'il faut savoir actuellement, c'est qu'il n'y a pas de recommandations en France, parce que c'est en cours de discussion. Actuellement ce n'est pas très facile de savoir comment on traite le lymphome du manteau en première ligne, et encore plus en rechute.

Grosso modo, si on reprend les recommandations d'il y a quelques années, avant l'arrivée des thérapies ciblées : chez les sujets jeunes, il était recommandé de traiter par une association d'anti-CD20 et de chimiothérapie forte dose à base d'aracytine, puis une autogreffe, avec ensuite un traitement d'entretien par anti-CD20. Avec cette stratégie, on obtient des PFS de l'ordre de six ou sept ans. Pour les sujets âgés non éligibles à l'autogreffe, on propose une chimiothérapie avec de la bendamustine, du VELCADE et un anti-CD20, et également un traitement d'entretien.

Deux choses ont bouleversé ces recommandations. La première, c'est l'utilisation, comme je vous le disais, d'une adaptation en fonction du statut mutationnel *tp53*. Actuellement, dans le cadre d'essais thérapeutiques particuliers, comme l'essai OASIS en France, on utilise l'association GA101, anti-CD20, ibrutinib, venetoclax dès la première ligne chez les patients atteints d'un lymphome du manteau. Ça peut probablement être une piste très intéressante chez ces patients chimio-réfractaires.

L'autre chose, c'est l'utilisation des thérapies ciblées, en particulier l'ibrutinib, les inhibiteurs de BTK dès la première ligne, avec deux essais. Le premier, c'est l'essai TRIANGLE chez les sujets jeunes, qui propose un iBTK associé à la chimiothérapie intensive. Les résultats TTC montrent qu'il n'y a peut-être plus de place pour l'autogreffe chez ces patients, sous réserve qu'on utilise l'iBTK dès la première ligne et également en traitement d'entretien. C'est apparu dans les recommandations européennes : R-CHOP, ibrutinib et deux ans d'entretien ibrutinib avec le rituximab. Actuellement, ce n'est pas dans les recommandations françaises, car il n'y a pas de remboursement, mais c'est une pratique qui peut être proposée.

Chez les sujets âgés, il y a aussi des données pour l'iBTK dès la première ligne. Un premier essai a associé R-bendamustine plus ibrutinib, qui a obtenu l'AMM en France. Il y a également des essais présentés l'année dernière à l'ASH avec le R-ibrutinib sans chimiothérapie, chez des sujets plus fragiles, avec des données de PFS intéressantes autour de trois ou quatre ans et

une toxicité moindre que quand on met de la bendamustine. Ce sont des stratégies qui sont en train d'arriver et qui sont en attente de discussion et de remboursement en France, mais qui sont recommandées par d'autres groupes, notamment européens.

La situation actuelle, c'est une stratification sur tp53 avec peut-être un schéma *chemo free*, mais qui est à démontrer, et une utilisation de l'iBTK dès la première ligne. En situation de rechute, plusieurs choses peuvent être proposées. Chez les patients qui n'ont pas eu d'iBTK, on va essayer de leur proposer un iBTK. Après, chez les patients exposés à un iBTK, ce qui est proposé préférentiellement pour les patients éligibles, c'est un traitement par CAR-T cells, avec des taux de réponse extrêmement intéressants, autour de 80 %. Chez les sujets non éligibles aux CAR-T cells, on a un besoin non couvert, avec l'utilisation d'autres drogues, d'autres chimiothérapies, éventuellement parfois le venetoclax, mais qui n'est pas remboursé dans cette indication, ou le REVLIMID, le (inaudible 2.26.32) est très peu utilisé, car peu efficace et assez toxique.

Pour revenir à l'étude qui a déjà été pas mal présentée, elle s'intéresse à des patients qui ont été traités par iBTK, qu'ils soient réfractaires dans 80 % des cas ou parfois intolérants. C'est un *design* d'une étude de phase I/II, avec une phase I qui cherchait la dose maximale tolérée. C'était une grosse étude comprenant sept cohortes différentes. Parmi ces sept, deux concernaient des patients atteints de lymphome à cellules du manteau : 48 patients inclus dans la phase I, 90 patients inclus dans la phase II. Cette phase cherchait à regarder le taux de réponse objectif, critère jugé critiquable dans cette maladie. Déjà on s'intéresse essentiellement aux patients en réponse complète plutôt qu'à ceux en réponse partielle, puisque c'est considéré comme pronostic de la réponse. Chez ces patients qui présentent des taux de rechute assez tardifs, le critère important n'est pas tellement le taux de réponse, mais la PFS et la durée de réponse.

Avec ce *design*, on observe un signal de réponse important : plus de la moitié des patients qui répondent, 20 % en réponse complète, et une durée de réponse bonne avec une médiane de 18 mois. Chez des patients déjà exposés aux iBTK, c'est une durée de réponse importante. 10 % des patients avaient déjà reçu un traitement par CAR-T cells, donc des patients potentiellement lourdement pré-traités, mais on n'a pas vraiment d'informations sur leur réponse au prto Brutinib.

Les critiques que l'on peut faire sur cette étude : c'est un *design* de phase I/II, avec un critère de jugement n'est pas complètement pertinent. Les données sont essentiellement exploratoires, mais avec un signal de réponse important.

Par contre, en termes d'effets secondaires, c'est clairement un médicament bien toléré, avec un signal sur un risque infectieux, un peu comme dans les iBTK, puisque le mécanisme n'est pas très différent, mais sans les problèmes de tolérance cardiaque ou hémorragique qu'on peut rencontrer avec les iBTK, et donc peu d'arrêts de traitement liés à une toxicité.

En conclusion, ce qui est compliqué, c'est que le lymphome du manteau, c'est une pathologie qui est sévère, avec, en situation de rechute après les iBTK, une mise en jeu rapide du pronostic vital. Il y a effectivement un besoin médical qui n'est pas couvert chez les patients qui sont réfractaires aux iBTK et qui ne seraient pas éligibles aux CAR-T cells. Il y a aussi la

question du *bridging* pour les patients avant CAR-T cells où, clairement, ces inhibiteurs non covalents auraient une place à avoir. On a un mécanisme d'action qui est intéressant et qui permet de rattraper une partie des patients qui sont réfractaires pour cause de mutations aux iBTK. C'est clairement un signal de réponse et un mécanisme d'action qui est intéressant. Mais on a un problème de transposabilité des résultats avec, actuellement d'autres options disponibles chez les patients éligibles aux CAR-T cells et un critère de réponse qui n'est pas très fort sur la réponse globale.

Si vous avez des questions, il n'y a pas de problème.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Merci. Je vais passer d'abord la parole à Étienne et à Sylvie, ensuite on discutera.

M. Le Dr LENGLINE, Vice-Président.- Franchement, je n'ai pas grand-chose à rajouter, parce qu'aussi bien la présentation de la cheffe de projet que de Marguerite étaient vraiment très complètes. Je m'étais tout de même interrogé sur le fait que l'on a un médicament qui vient avec un dossier d'AMM conditionnelle, qui est un dossier que l'on a plus l'habitude de voir pour des demandes d'accès précoce. On examine cette demande deux ans après l'AMM, sans demande d'accès précoce. Alors que le but, éventuellement, d'avoir à disposition ces médicaments, c'est plutôt d'accélérer la possibilité pour que des gens en situation médicale d'impasse puissent avoir ces traitements. Je me suis demandé pourquoi il y avait eu autant de délais.

Clairement, ce n'est pas la même situation que le dossier de ce matin. Ce sont des patients qui sont, comme cela a été dit, dans une situation grave, avec mise en jeu du pronostic vital, qualité de vie altérée, absence ou quasi-absence de possibilités thérapeutiques, en mettant en effet de côté la possibilité éventuelle, dans cette situation, d'avoir TECARTUS, qui a été évalué et réévalué par la commission. Les données étaient certes mono-bras, mais avec tout de même un recul important et des données de cohorte qui suggèrent que c'est un médicament, dans ce contexte, qui apporte un bénéfice et qui a une ASMR IV.

Sur l'étude pivot qui a été présentée, c'est une étude de phase précoce avec toutes les limites qui ont été dites. Il y a toujours une limite que j'essaie de mettre en avant dans ces études, pour participer, pour être investigateur d'un certain nombre d'essais de phase précoce : c'est vraiment le biais de sélection. Pour rentrer dans une étude de phase I/II, en général, ce ne sont vraiment pas les patients communs au même stade de la maladie, avec les mêmes facteurs pronostiques. Ce sont tout de même des patients qui, généralement, sont capables d'attendre ou qui sont en excellent état général, qui sont beaucoup plus surveillés. C'est vrai que, quand on fait des comparaisons indirectes versus des cohortes, il y a probablement ce biais, qui est de la confusion résiduelle, même quand on apparie plutôt bien. Ça rend difficile, à l'analyse, il me semble, les comparaisons indirectes.

Sur le bien-fondé d'utiliser le médicament, si on met un SMR, c'est complètement porté par le besoin médical. On est incapable, avec ces données, me semble-t-il, d'avoir une idée du bénéfice par rapport au reste de la stratégie. Ça serait une ASMR V, je pense, éventuellement à positionner probablement pour des gens qui ne peuvent pas avoir des CAR-T, soit parce

qu'ils sont inéligibles, soit parce qu'ils ont rechuté après CAR-T cells. Je m'arrête là, parce que ce qui devait être dit a déjà été dit.

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

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Je vais essayer d'aller vite. J'ai tout de même des petites choses à rajouter, pour enfoncer ce qui vient d'être dit. C'est un essai de phase III. L'essai basket a eu un amendement en cours d'étude pour changer la définition des cohortes. Ce n'est pas inintéressant. Les cohortes, initialement, étaient basées sur des pathologies mélangées, mais qui utilisaient, par exemple, le fait que les malades, qu'ils aient eu une LLC, un Waldenström, un lymphome du manteau ou un lymphome de la zone marginale, qu'ils soient en échec après iBTK, c'était une cohorte à part, ou qu'ils soient intolérants aux iBTK, c'étaient une autre cohorte à part. Tout d'un coup, le laboratoire change son fusil d'épaule, les cohortes sont modifiées et la première qui apparaît en haut de la pyramide, c'est le lymphome du manteau en échec des iBTK de forme non blastoïde, et la cohorte 7, où ce sont les blastoïdes. Cela m'a tout de même gênée de voir que la définition des cohortes... on se souvient que ces essais basket sont tout de même sujets à de grandes limites qui viennent d'ailleurs d'être reprises par les deux intervenants. Il ne faut pas oublier que là, en plus, possiblement, la sélection de présenter les résultats sur cette population est issue d'une sélection que je dirais vraiment a posteriori.

La deuxième chose que j'ai remarquée, c'est que le critère de jugement principal, c'était, dans le protocole, le taux de réponse global effectuée de manière centralisée, mais dans le CSR qui nous est donné, c'est selon l'investigateur. Cela m'a un peu surprise pour un essai en ouvert, d'autant plus qu'il y a des données manquantes, à peu près 7 % sur chaque cohorte sur l'évaluation de ce critère.

Enfin, je voulais souligner l'incertitude qu'il y a, indépendamment du biais de sélection dont a parlé Étienne, plus le fait qu'on ait mélangé des gens qui ont reçu des iBTK, mais que ce soit pour intolérance ou pour échec. On a une large incertitude sur chaque cohorte, avec des intervalles de confiance assez larges.

Le principal a été dit par la cheffe de projet, mais je vais dire deux mots sur le fait qu'on fasse des comparaisons indirectes pour pallier les insuffisances d'un essai non comparatif qui, de plus, est en phase extrêmement précoce. On nous a donné trois comparaisons qui sont toutes non forcées, puisque l'essai princeps est non comparatif. Or, je me souviens que la HAS a fait une publication pour dire que les essais basket devraient être tous comparatifs, parenthèse fermée.

On a des données avec des stratégies différentes, soit on compare les données individuelles de JAYPIRCA à des données individuelles en faisant une espèce d'essai émulé sur les données individuelles d'une cohorte de dossiers patients informatisés américains. C'est sûrement la meilleure. Il y a un protocole, mais là encore, dans le protocole, on nous dit que la méthode principale d'ajustement des différences qui peuvent exister entre les deux sources de données, ce sera du rééquilibrage par entropie. Et, dans ce qui est présenté dans l'analyse, c'est autre chose. C'est bien de faire un protocole, mais si c'est pour ne pas le suivre, je m'interroge.

La deuxième chose, c'est que ce sont des données américaines, on sait que ce sont des données de vie réelle dont la qualité est moins bonne que sur un essai.

Enfin, sur les CAR-T, ce n'est pas le laboratoire qui l'a fait, puisque ce sont ceux qui ont évalué le brexu-cel qui ont voulu le comparer à JAYPIRCA, donc c'est à l'envers. Ce qui est un biais qui m'apparaît important dans la conclusion du bénéfice des CAR-T cells, indépendamment de ce qui a été dit sur le fait que les données se reposent sur des petits échantillons. Quand on prend en compte tous les facteurs pronostiques possibles, qui sont tout de même assez importants, on a une taille d'échantillon effectivement faible. Mais on oublie qu'il y a possiblement un biais d'immortalité, puisque l'analyse compare les malades qui reçoivent JAYPIRCA à des malades qui ont été aphérisés et qui ont eu le temps d'être réinjectés avec les CAR-T. C'est aussi une limite à cette MAIC.

Là encore, on est face à un dossier où il y a tout de même une très large incertitude, avec des données qui sont issues d'une phase très précoce. Ce n'est même pas une phase III, ce n'est même pas comparatif. Les comparaisons indirectes ne sont qu'indirectes, avec toutes les limites qu'on connaît. On a extrait d'un essai basket qui me semblait être là pour, de façon très intéressante, générer des hypothèses sur quels sont les malades qui peuvent bénéficier d'un traitement. Et on saute une étape, on passe d'un extrême à l'autre, et je trouve ça vraiment dommage pour les patients.

Merci.

M. Le Dr LENGLINE, Vice-Président. - Je voulais peut-être juste rajouter un point : c'est que c'est une AMM conditionnelle qui est conditionnée à la fourniture des résultats d'un essai randomisé comparatif chez des patients qui ont un lymphome du manteau en rechute, qui sont naïfs d'iBTK, je ne sais pas si ça va exister dans le futur, mais dont les résultats sont attendus en décembre 2026. A priori, on aura des données, pas exactement dans la même population, c'est-à-dire pas après échec d'un premier iBTK, mais on aura tout de même des données comparatives.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT. - Ce n'est pas après échec. J'ai compris que c'était après iBTK.

M. Le Dr LENGLINE, Vice-Président. - Oui, pas échec ou intolérance.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT. - Après arrêt des iBTK.

M. Le Dr LENGLINE, Vice-Président. - Oui, il faut supposer que c'est un échec.

M^{me} VIGNON. - Après, le plan de développement du laboratoire est d'essayer de positionner le pirtobrutinib même dès la première ligne, avec l'idée tout de même que c'est peut-être mieux toléré que les iBTK, avec une efficacité probablement équivalente. Il y a des essais aussi d'association en première ligne, des essais d'association avec le venetoclax, c'est comme ça qu'ils s'orientent. C'est vrai que j'étais assez surprise qu'il n'y ait pas eu de demande d'accès précoce. Je joins, Étienne, là-dessus.

M. Le Dr LENGLINE, Vice-Président.- Le but d'utiliser des données aussi peu robustes, c'est tout de même éventuellement de prendre un pari sur le fait que certains patients en situation d'impasse thérapeutique puissent bénéficier du traitement. C'est vrai que là, on est deux ans après l'AMM. J'avoue que ce n'est pas vraiment justifié dans leur *NIT* pourquoi ils ont mis autant de... Bref.

M^{me} MASIA, pour la HAS.- C'est déjà arrivé qu'un laboratoire, après l'évaluation du droit commun, dépose une demande d'accès précoce.

M. Le Dr LENGLINE, Vice-Président.- Surtout que là, ils revendiquent qu'il y a une innovation, cela veut dire qu'il faudrait faire bénéficier les patients. Ce n'est pas logique.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Je suis d'accord. Y a-t-il des questions ou des commentaires ? C'est vrai que vous avez tous été très complets, très exhaustifs. On a une assez bonne vision du dossier.

Un chef de projet pour la HAS.- J'avais juste une question à Marguerite Vignon. Le laboratoire positionne le traitement par rapport aux CAR-T cells. Quand on regarde les taux de réponse, que ce soit à la réponse complète ou globale, elles sont très inférieures par rapport aux CAR-T cells. J'aimerais bien votre avis, n'est-ce pas une perte de chances quand on a la possibilité de faire un CAR-T cell à ces patients (inaudible 2.43.56) ?

M^{me} VIGNON.- Oui, vous avez raison. On ne peut pas comparer les essais entre eux, mais actuellement, la situation qui est privilégiée chez des patients qui sont éligibles, c'est clairement des CAR-T cells, parce qu'on a des taux de réponse qui sont plutôt de 80 %, avec des PFS qui ont l'air hyper intéressantes. On n'a pas encore beaucoup de recul, mais c'est vrai que les CAR-T cells, actuellement, c'est ce qui est privilégié.

Après, les réserves qu'il y a là-dessus, c'est que le TECARTUS, il faut que les patients soient réfractaires. Il me semble qu'il faut qu'ils soient en troisième ligne, donc on ne peut pas les utiliser dès la deuxième ligne chez des patients qui auraient été exposés en première ligne, ce qui va être le cas de la majorité des patients par iBTK. Mais ça, encore une fois, c'est une question un peu d'AMM, ce n'est pas vraiment une question rationnelle, scientifique.

Et, il y a les réserves qui ont déjà été données par l'association : tous les centres ne peuvent pas proposer des CAR-T cells, tous les patients ne sont pas éligibles. Après, effectivement, il y a plus un enjeu à rendre les CAR-T cells accessibles géographiquement à tout le monde. On ne peut pas dire actuellement que le pirtobrutinib est une alternative aux CAR-T cells, on n'a aucune donnée pour dire ça, et plutôt des données qui vont contre, avec la MAIC non ancrée, les cas agrégés, qui a été présentée.

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

M^{me} le Dr SIMONIN, membre de la CT.- Oui, justement, je voulais insister sur les pertes de chances qu'auraient les patients de ne pas aller vers les CAR-T cells et les rendre facilement accessibles ce serait une bonne chose. Mais si ce traitement est donné à la place des CAR-T cells, n'y a-t-il pas des pertes de chances pour les patients ?

M^{me} VIGNON.- On n'a pas de données, mais c'est l'impression qu'on a, oui. Sur les données de réponse, oui. Il y a deux situations : D'abord, des patients non éligibles, parce que trop âgés, trop comorbides, et ces patients n'ont actuellement pas de traitement satisfaisant. Clairement, le pirtobrutinib peut s'inscrire chez ces patients, vu les données de tolérance qu'on a, qui sont très bonnes. C'est tout de même un traitement complètement ambulatoire, où les gens prennent leurs comprimés à la maison, il n'y a pas besoin des trois semaines d'hospitalisation derrière. Chez un patient âgé, fragile, en rechute post-première ligne, c'est probablement très intéressant. Mais ce n'est pas à la place de, chez des patients non éligibles.

L'autre place où on le positionnerait, si on y avait accès, ce serait en *bridging*. Ce qu'il faut savoir, c'est que les patients, avant les CAR-T cells, on essaye de réduire leur masse tumorale pour diminuer un peu la toxicité du CAR-T, et pour attendre la fabrication du médicament. Clairement, avoir un médicament bien toléré, rapidement efficace, c'est très intéressant.

Il y a une place au traitement, mais je ne me vois pas le proposer comme une alternative aux CAR-T cells chez des patients qui seraient éligibles. Je pense que ce serait une erreur. Le but est plutôt de pouvoir proposer un CAR-T cell à ces patients.

M^{me} le Dr SIMONIN, membre de la CT.- Je vais compléter : est-ce utilisable justement pour diminuer la tumeur avant de mettre un CAR-T cell, est-ce mieux toléré qu'un BTK covalent ?

M^{me} VIGNON.- C'est-à-dire que la situation qu'on va avoir très vite, c'est que pour avoir un CAR-T cell, il faut que le patient ait été exposé au BTK covalent. L'indication, c'est ça avec TECARTUS. Oui, actuellement, ce qu'on leur propose, ce sont des traitements de chimiothérapie de rattrapage qui sont lourds, potentiellement toxiques, pas toujours efficaces. Clairement, en traitement de *bridging*, c'est très intéressant le CAR-T. Actuellement, on ne l'utilise pas parce qu'on n'y a pas accès. Ce serait clairement une place à voir. Mais ce n'est pas du tout le *design* de l'étude qui est proposée. C'est la réserve. Clairement, on voit à peu près où on l'utiliserait, mais ce ne sont pas les résultats qu'on a, qui ne répondent pas à cette question.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Joachim.

M. BABA, pour la HAS.- Pour rebondir sur ces propos, effectivement, en *bridging* ça paraît intéressant, mais ce n'est pas du tout le *design* de la phase I/II qu'on vient de voir et qui sont entachés de plusieurs biais de sélection. Pour rebondir sur cette comparaison compliquée avec le CAR-T, je reviens sur les propos d'Étienne lors de son intervention. C'est vrai que le niveau de preuve n'était pas totalement le même. Là, on est sur une étude basket et les CAR-T sont sur une phase II mieux conduite, avec une étude de cohortes à l'appui. Au niveau de preuve, c'est important.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Oui, tout à fait. Merci Joachim. S'il n'y a pas d'autres questions, merci beaucoup, Marguerite, pour votre présentation et vos réponses à nos questions. Bonne journée, au revoir.

(Le Dr Marguerite Vignon quitte la séance.)

M. Le Pr COCHAT, Président.- Avez-vous d'autres commentaires ou questions ?

M. Le Dr LENGLINE, Vice-Président.- En matière de vote, j'étais plutôt pour un SMR suffisant, pas forcément important, mais pour le prendre chez les patients inéligibles pour TECARTUS, étant donné tout ce qu'on s'est dit, avec un SMR insuffisant en miroir chez les patients qui peuvent recevoir TECARTUS, et une ASMR V.

M. Le Pr COCHAT, Président.- C'est ce que j'allais vous proposer, un SMR suffisant. On n'était parti sur modéré ou faible au niveau du bureau, mais à vous de voir chez les patients inéligibles aux CAR-T cells et un SMRI en miroir.

M^{me} le Dr SIMONIN, membre de la CT.- J'ai un problème avec ça, puisque Marguerite Vignon a dit que TECARTUS était en troisième ligne pour les gens qui avaient eu des BTK covalents. Justement, les inéligibles aux BTK covalents qui ne les supportent pas auraient pu bénéficier de ce médicament avant les CAR-T, pour proposer dans un troisième temps les CAR-T. Je ne suis pas hématologue, mais j'ai tout de même compris ça.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Oui, on a des hématologues, mais on n'a pas de données là-dessus, ça m'ennuie un peu. Thierry, tu veux rebondir là-dessus ?

M. Le Dr FACON, membre de la CT.- Oui, ça rebondit sur le point d'Étienne, puis le point de Catherine. Le tout, c'est si on différencie le SMR selon le fait que les gens soient éligibles ou pas aux CAR-T cells.

M. Le Pr COCHAT, Président.- On peut.

M. Le Dr FACON, membre de la CT.- Oui, mais ça induit une petite nuance. Quand tu dis « on n'a pas de données », la donnée qu'on a est extrêmement fragile. La donnée, c'est un taux de réponse qui, en plus, met ensemble des réponses complètes et des réponses pas complètes, ce qui fragilise encore les choses. Mais dans une optique d'utilisation avant des CAR-T cells, ce que Marguerite a appelé du *bridging*, le fait d'obtenir une réponse fréquente, c'est tout de même une option intéressante. Cette donnée, on l'a tout de même et elle n'est pas différente selon que les gens vont recevoir ou pas des CAR-T cells. Si on donne ce médicament et qu'il fait répondre 50 % des gens, et que ces gens, d'abord, vont un peu mieux et qu'ils peuvent aller aux CAR-T cell, ça me semble intéressant.

Je suis assez partagé sur le fait de dire que le SMR est suffisant quand on n'est pas éligible et qu'il est insuffisant quand on est éligible, parce que, quand on est éligible, on peut tout de même avoir besoin de ce médicament qui fait répondre globalement la moitié des gens.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Il y a une incertitude sur la moitié des gens qui répondent, attention. Il y a une large incertitude, d'une part parce que, comme l'a dit Étienne, les malades sont hyper sélectionnés, qu'en plus, il y a des données manquantes, et qu'enfin, il y a une incertitude qui est quantifiée par l'intervalle de confiance, qui varie chez les blastoïdes de 30 à 70 %.

M. Le Dr FACON, membre de la CT.- Oui, mais après les sous-populations ne sont jamais manipulables dans ces trucs, parce qu'on pourrait dire : Les p53 sont combien ? Ils font

comment ? Les KI67, à plus de temps ou moins de temps, ils font comment ? On ne le sait pas et on ne l'attrape pas. Ce qu'on peut dire, c'est que si la moitié des gens répondent et qu'un quart a une réponse apparemment complète, toute réponse est bonne à prendre quand on fait du *bridging* avant CAR-T cells, d'une certaine façon. Le but, c'est simplement de faire répondre les gens sans se projeter dans une optique longue. Si faire répondre des gens avec un comprimé qui est bien toléré, c'est tout de même rendre encore un peu plus de gens éligibles aux CAR-T cells. Parce que, quand vous faites du *bridging* avec de la chimiothérapie conventionnelle et que vous ramassez des complications, cela peut vous rendre votre patient inéligible d'une certaine façon. Là, il y a une forme de consensus, d'après ce que j'entends, sur le fait que ce soit un médicament bien toléré, mieux que les BTK traditionnels et qui est très facile à manipuler.

Mon avis serait de ne pas différencier le SMR selon l'éligibilité ou pas aux CAR-T cell, considérant que ce n'est pas si simple que l'éligibilité aux CAR-T cells.

M. Le Pr COCHAT, Président. - J'entends bien ton avis et tu me convaincs un peu, mais Étienne, tu en dis quoi ?

M. Le Dr LENGLINE, Vice-Président. - Mon raisonnement est de dire ce qu'a dit Joachim, on a tout de même en matière de place dans la stratégie deux médicaments qui, même si en effet on peut imaginer plein de choses sur la façon de les utiliser, se placent chez les mêmes patients à peu près dans la même ligne. Les données, en matière de robustesse méthodologique et de quantité d'effets, sont clairement différentes. Comme le SMR normalement intègre la place dans la stratégie, cela me paraissait plus logique d'arrêter que s'il y avait le choix entre les deux, tous les cliniciens privilégieraient le CAR-T versus pirtobrutinib. Maintenant, sur la stratégie de Béryl, etc. c'est assez spéculatif. Je suis assez d'accord avec toi, peut-être que ce sera un truc qui sera fait, qui sera intéressant, mais sur le plan Commission de transparence et place dans la stratégie, ça me paraissait plus logique de faire comme ça. Le vote sera souverain.

M. Le Pr COCHAT, Président. - Il y a l'indication du *bridging* dont Marguerite a parlé, mais il n'y a pas de données sur l'utilisation de cette posture.

M. Le Dr LENGLINE, Vice-Président. - Non, tout ce qu'on a, c'est quelques données. Je crois qu'il y a 11 patients qui ont eu post-CAR-T, mais on n'a pas de pré-CAR-T.

M. Le Pr COCHAT, Président. - On ne peut rien en tirer. En post-CAR-T, c'est encore autre chose. On ne peut pas les comparer. Hugues.

M. Le Dr BLONDON, membre de la CT. - Sur ce dossier, j'ai tout de même du mal à comprendre. Ce n'est pas réellement un dossier de droit commun sur le plan des données qui sont fournies. Je me demande comment on peut, en toute légitimité, statuer sur des données de droit commun. C'est plutôt de l'accès précoce, voire de l'accès compassionnel qu'on pourrait attribuer à ce médicament si on pense qu'on peut faire le pari qu'il puisse avoir une utilité dans certaines situations, et je parle bien de pari. Mais sur le plan des données, ça me paraît très loin de ce qu'on peut demander pour le droit commun. Je suis assez surpris de

vosre enthousiasme professionnel face à un dossier que je regarde de façon naïve, ne connaissant pas la pathologie.

M. Le Dr LENGLINE, Vice-Président.- J'ai commencé mon exposé comme ça, en disant que c'est un dossier d'accès précoce.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Les conclusions que t'en fais sur la cotation sont moins évidentes.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Là, on est sollicité dans le cadre du droit commun.

M. Le Dr LENGLINE, Vice-Président.- C'est une AMM conditionnelle.

M. BABA, pour la HAS.- D'ailleurs, ça se vérifie dans le plan de développement. On voit qu'une phase III dans les lignes antérieures arrive bientôt, en 2026.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- On a l'impression qu'on a des données très insuffisantes pour statuer. Ça revient à entériner, ce qui vient d'être dit. Je suis d'accord.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Je vais être obligé d'arrêter parce qu'on a beaucoup de retard et on a un expert qui attend pour le dossier suivant. Je suis désolé, on va passer au vote. Je n'étais pas opposé à ce que proposait Thierry, mais a priori on resterait malgré tout dans l'indication non éligible/éligible. Ceci dit, on peut très bien contourner le problème et faire un même vote sur les non éligibles et éligibles. Ça rejoindrait ton idée. Ça n'exclut pas.

M. Le Dr FACON, membre de la CT.- À ce moment-là, le miroir est plus logique. C'était la proposition d'Étienne dans son rapport.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Ce que je veux dire, Thierry, c'est qu'on n'est pas obligé de mettre un SMRI dans le miroir.

M. Le Dr FACON, membre de la CT.- Oui, d'accord.

M^{me} le Dr SIMONIN, membre de la CT.- Par contre, on peut le mettre conditionnel, Pierre.

M. Le Pr COCHAT, Président.- On peut le mettre conditionnel, ce n'est pas choquant. Prononcez-vous sur le caractère conditionnel ou pas, qui, personnellement, ne me choque pas du tout. Je vous laisse voter.

M. Le Dr FACON, membre de la CT.- Mais conditionnel à quoi ?

M. Le Pr COCHAT, Président.- On voulait le revoir, déjà.

M^{me} le Dr SIMONIN, membre de la CT.- En attente de la phase III.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Oui, et le repositionnement dans la stratégie thérapeutique, en attente de la phase III, effectivement.

M. BABA, pour la HAS.- Je n'ai pas bien compris le conditionnel, c'est sur les patients inéligibles aux CAR-T, voire un SMRi en fonction des risques des personnes.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Oui. On y va, Stéphanie.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} LUZIO, pour la HAS.- Vous étiez 21 votants. Je ne sais pas trop comment vous restituer, je vais tenter. Pour le premier vote, 21 voix pour pas d'ISP. Pour le SMR, j'ai 12 voix faible, 5 voix insuffisant, 4 modéré. J'ai 21 voix pour une ASMR V. J'avais pour le SMR en miroir 11 voix SMR insuffisant. Ensuite, pour le reste des votes, j'ai 10 voix pour pas d'ISP, il y avait 11 conditionnel.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Finalement, tu t'en tires bien, Stéphanie. Pour moi, ça fait : pas d'ISP, faible, conditionnel, V. Le total des deux autres voix ne dépasse pas 11, donc c'est bon. Pour les éligibles, ça fait insuffisant. OK, très bien, merci.

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

INDEX

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

Béryl.....15

chemo free

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