



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 28 janvier 2026

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.

Audition - Extension d'indication - CALQUENCE 100 mg (Lymphome à cellules du manteau (LCM) (CT-21418)

M. Le Pr COCHAT, Président.- On fait entrer AstraZeneca.

M^{me} LUZIO, pour la HAS.- Sur ce dossier, il n'y a pas de déport.

(Axelle Dautresire, Hans Heiner et Dr Kamal Bouabdallah rejoignent la séance)

M. Le Pr COCHAT, Président.- Bonjour, messieurs dames d'AstraZeneca. Vraiment désolé pour ce retard, mais on a eu des dossiers, comme vous l'imaginez, un peu compliqués et sources de discussion. Merci de vous être connectés pour l'audition de CALQUENCE, qui va nous être présentée par notre cheffe de projet. Ensuite, vous aurez 15 minutes de présentation et nous aurons ensuite 10 minutes d'échanges avec la CT, avec un minuteur sur l'écran.

Une cheffe de projet pour la HAS.- Bonjour à tous. Vous allez écouter dans un instant l'audition du laboratoire AstraZeneca pour son produit CALQUENCE, acalabrutinib, 100 milligrammes en comprimés pelliculés. Pour rappel, ce produit a eu une extension d'indication d'AMM le 2 mai 2025. Dans l'indication suivante : « En association avec la bendamustine et le rituximab, CALQUENCE est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints d'un lymphome à cellules du manteau, non précédemment traités et non éligibles à une autogreffe de cellules souches. Le périmètre qui était demandé pour le remboursement dans le droit commun était l'indication AMM. Pour rappel, dans cette même indication, le produit avait eu un refus d'accès précoce pré-AMM le 6 mars 2025 par le collège de la HAS. »

Dans son avis du 10 décembre 2025, la Commission avait octroyé un SMR insuffisant. Elle avait considéré, au regard des données de l'étude de phase III, ECHO, qui comparait l'efficacité de l'acalabrutinib associé à la bendamustine et au rituximab versus un placebo plus bendamustine et rituximab chez des patients atteints d'un lymphome à cellules du manteau non précédemment traités, qu'il y avait une quantité d'effets jugée modeste en termes de survie sans progression avec un *hazard ratio* de 0,73, un intervalle de confiance de 0,57 à 0,94 et une différence du taux de SSP de 9 % à 48 mois, ou un gain moyen estimé de 6 mois sur 6 ans. Il y avait une absence de différence statistiquement significative sur le taux de réponse globale, une absence de démonstration d'un bénéfice sur la survie globale du fait de l'arrêt de la séquence thérapeutique, une analyse de la qualité de vie qui était exploratoire sans conclusion formelle possible, une population d'étude moins fragile qu'attendue et un surcroît de toxicité observé avec l'ajout de l'acalabrutinib en *add-on* qui était notamment marqué par des effets indésirables graves plus fréquents, 69 % versus 62,6 %, des effets indésirables ayant entraîné l'arrêt de traitement de 43,1 % versus 31 %, et des effets indésirables ayant entraîné un décès de 15,4 % versus 13,7 %.

Au regard de tous ces éléments, la Commission avait considéré que CALQUENCE n'avait pas sa place dans la stratégie thérapeutique.

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

M. HEINER.- Je vous remercie pour l'accueil, merci de nous accueillir pour cette audition qui porte sur CALQUENCE dans son indication de lymphome à cellules du manteau en première ligne. Mesdames et Messieurs les membres de la Commission de la transparence, Monsieur le Président, nous sommes heureux d'apporter des éléments de réponse par rapport aux interrogations et aux questions que vous vous êtes posées dans le cadre de cette évaluation.

Notre demande aujourd'hui est que la Commission se ressaisisse du niveau de SMR dans l'indication, ce qui permettra de rendre la molécule disponible. Nous avons rassemblé un certain nombre d'éléments de réponse et d'explications pour faire suite aux interrogations soulevées dans cette évaluation. Comme il y a un besoin médical fort et un arsenal thérapeutique limité, il nous semble qu'un nouveau traitement avec un résultat positif sur le taux de rechute dans cette indication a bien sa place dans la stratégie thérapeutique et que le remboursement de CALQUENCE dans ces conditions serait défendable et justifié.

Je passe la parole à notre expert, le Docteur Bouabdallah, qui est bien présent via connexion de téléconférence.

M. BOUABDALLAH.- Très bien. Je suis hématologue dans le service d'hématologie au sein du CHU de Bordeaux, qui se trouve à l'hôpital Haut-Lévêque. Je suis donc hématologue praticien hospitalier. Je fais partie du groupe LYSA, dont je suis membre du CA et du CS. Je suis référent lymphome dans le service et dans la région et vous trouverez ici mes liens d'intérêts.

Je suis présent aujourd'hui en tant qu'expert externe au laboratoire afin d'essayer d'expliquer pourquoi il est nécessaire et indispensable de disposer d'un accès à CALQUENCE dans la prise en charge du lymphome du manteau pour les patients de première ligne non éligibles à la greffe en France. La place d'acalabrutinib dans cette stratégie thérapeutique nous paraît en effet essentielle.

L'étude ECHO est une étude de phase III, randomisée en double aveugle, qui a comparé l'acalabrutinib en association à une immunochimiothérapie par rituximab et bendamustine, à cette même association d'immunochimiothérapie avec un placebo, sachant que l'association rituximab-bendamustine représente le traitement de référence en France et est majoritairement utilisée. Comme on peut le voir aussi sur le *design* de l'étude, cette étude permettait un *cross-over* par acalabrutinib en monothérapie pour les patients qui étaient progressifs dans le bras contrôle. Cela se justifie à la fois sur le plan clinique, car les inhibiteurs de BTK sont déjà approuvés en rechute, mais également sur le plan éthique, afin de limiter la perte de chance pour les patients du bras contrôle qui auraient progressé.

Vous vous êtes interrogés sur la transposabilité de la population de l'étude ECHO lors de l'évaluation. Celle-ci est bien représentative de la vraie vie, car si on regarde le tableau de droite qui compare la population de l'étude ECHO à celles des patients de vraie vie qui sont atteints de lymphome du manteau, qui ont été inclus dans le registre prospectif REALYSA qui a été mené sous l'égide du LYSA, on voit que les caractéristiques des patients de plus de 65 ans, notamment l'âge et le score ECOG, concordent bien et sont quasiment similaires. La population de l'ECHO n'a donc rien de sélectionné et reste cohérente avec les patients traités en pratique clinique en France aujourd'hui.

On voit que l'étude a atteint son objectif en démontrant la supériorité statistiquement significative du bras ABR sur le critère de jugement principal, à savoir la survie sans progression avec une réduction du risque de progression de 27 %, soit un gain absolu de 16,8 mois, et ce sans violation de l'hypothèse des risques proportionnels, rendant ainsi cette étude et cette analyse cliniquement pertinentes. Cet avantage a été observé dans l'ensemble de la population, mais également dans les sous-groupes, y compris les patients de haut risque.

De plus, avec un suivi additionnel de 11 mois, comme cela a été présenté récemment dans un congrès international, ce bénéfice en survie sans progression non seulement se maintient, mais également s'améliore. La survie sans progression est donc un critère pertinent pour évaluer la quantité d'effets d'un traitement dans une maladie comme le lymphome du manteau, qui reste un lymphome évolutif, considéré comme incurable au jour d'aujourd'hui. Il est donc indispensable d'offrir aux patients la meilleure stratégie thérapeutique d'emblée afin de retarder au maximum la rechute, d'autant plus que l'on sait qu'au fur et à mesure des rechutes, la maladie devient plus grave et plus agressive.

Les données de temps jusqu'au prochain traitement, qui est également une donnée importante, ont été présentées également au dernier congrès international de l'ASH. Elles vont dans ce sens, avec moins de patients dans le groupe acalabrutinib qui vont nécessiter un traitement ultérieur et donc un temps jusqu'au prochain traitement qui est plus long dans le groupe ABR. Ces données indiquent donc clairement l'intérêt du traitement pour retarder les rechutes. Quand on regarde cependant les données de survie globale, alors qu'elles sont encore immatures, elles restent cependant encourageantes puisqu'elles indiquent une réduction de 14 % du risque de décès pour ABR, et ce d'autant plus qu'une partie des patients du bras contrôle ont bénéficié d'un cross-over par acalabrutinib, ce qui peut conduire à une sous-estimation de l'effet sur la survie. Ces résultats de la survie globale, comme pour la survie sans progression, se maintiennent avec sept mois de recul et de suivi additionnels qui ont été présentés, toujours lors de ce congrès qui a eu lieu en décembre.

Ce gain en survie globale est d'autant plus marqué lorsqu'on censure les décès liés directement au Covid, puisqu'il monte à 25 %. Il faut savoir que cette étude a eu lieu en pleine pandémie Covid, puisque la période d'inclusion s'est étalée entre 2017 et 2023, et qu'à l'époque, il n'y avait pas de couverture vaccinale optimale, loin de là, il n'y avait même pas de vaccin au début. Les taux de vaccination, ou en tout cas d'immunisation, ne dépassait pas les 50 % pour l'ensemble des patients qui ont été inclus au cours de l'étude. Ce gain en survie globale est donc très encourageant et n'a jamais été démontré avec d'autres inhibiteurs de BTK dans la même population. Ces données confirment encore à nouveau l'intérêt d'une séquence thérapeutique qui permet l'introduction de l'acalabrutinib dès la première ligne de traitement pour cette population.

Il est aussi important de regarder les données au regard du profil de tolérance du produit, notamment les décès et les événements indésirables graves. Il m'a semblé en effet comprendre qu'en dehors des progressions, les décès et leurs causes avaient été pour vous un sujet d'interrogation lors de l'évaluation de ce produit.

Je reviens sur les causes de décès des deux bras de l'étude. On observe une différence de 10 points en faveur du bras ABR concernant les décès liés à la progression du traitement. Il montre qu'il y a plus de décès par progression dans le bras contrôle. Les autres résultats sont comparables à l'exception des décès liés aux événements indésirables eux-mêmes liés au Covid, puisqu'il y a un écart de quasiment 10 points cette fois en faveur du bras contrôle. Pour rappel cependant, les inhibiteurs de BTK exposent à un sur-risque infectieux, on le sait bien, ce qui peut impacter la gravité du SARS-CoV-2. Même en considérant l'impact de la Covid-19 sur les décès, le nombre de décès total dans le groupe ABR reste inférieur au bras contrôle.

Il ne nous a pas échappé non plus en lisant l'avis qu'un rapprochement avait été fait entre l'étude ECHO et l'étude SHINE qui comparait l'ibrutinib plus BR à BR dans la même indication. Je rappelle néanmoins que le contexte est totalement différent, ce sont des molécules différentes. La demande d'AMM de SHINE a été retirée par le laboratoire en raison d'un surcroît de toxicité alors que l'agence était défavorable à l'homologation du médicament. Il n'y avait pas de *cross-over* dans l'étude SHINE, contrairement à ce qu'on a dans l'étude ECHO, et les périodes d'inclusion étaient très différentes, puisque SHINE a inclus entre 2013 et 2014, donc bien avant la pandémie Covid.

Je me permets de rappeler aussi que l'étude ECHO s'est déroulée en période Covid, avec une faible couverture vaccinale, ce qui a mécaniquement majoré les événements infectieux dans le bras ABR. Aujourd'hui, ce sur-risque n'est plus transposable à la pratique actuelle, d'une part parce qu'on fait beaucoup plus attention et d'autre part, la vaccination et la prophylaxie sont disponibles et ça change fondamentalement les choses.

Trois éléments clés ressortent de cette analyse. La part de décès toxiques hors Covid est bien plus faible dans ECHO que dans SHINE. Il n'y a aucun décès dû à des troubles cardiaques dans ECHO, et la part de décès totaux dans ECHO est plus faible que dans SHINE, puisqu'on est à 32,4 % dans ECHO et 39,8 % dans SHINE. Ainsi, même avec un contexte défavorable et la période Covid que l'on a connue, et malgré le *cross-over*, ECHO montre moins de décès toxiques hors Covid et moins de décès totaux qu'observés dans SHINE.

De mon point de vue de clinicien, l'acalabrutinib a un profil de tolérance bien connu maintenant, qu'on surveille de manière importante, surtout à l'heure actuelle, et il se distingue de l'ibrutinib en particulier par une meilleure tolérance cardio-vasculaire, comme cela a été démontré dans une étude face-à-face dans la leucémie lymphoïde chronique en rechute.

Quand on regarde la stratégie thérapeutique du lymphome du manteau, quasiment toutes les recommandations disponibles à l'heure actuelle, que ce soit celles de l'ESMO, celles américaines du NCCN ou du MCL Network, toutes ces recommandations incluent ABR comme option. Parmi les produits évalués en 2025 par cette commission dans le lymphome du manteau, nous constatons que le niveau de robustesse de l'étude ECHO de phase III, avec un critère primaire de survie sans progression planifié au protocole et inclus dans la séquence hiérarchique, est celui qui a le plus haut niveau de preuve.

Si l'on fait référence à d'autres études, comme TRIANGLE et BRUIN, TRIANGLE est une étude de première ligne chez les patients éligibles avec un lymphome du manteau éligible à la greffe. Ces données s'appuient sur des données de phase III post-hoc exploratoires. BRUIN, qui explorait un autre inhibiteur de BTK, a été menée chez des patients en rechute déjà traités par l'inhibiteur de BTK et s'appuie sur des données de phase II non comparatives. Or, ces deux molécules disposent d'un avis favorable au remboursement au travers du SMR faible qui leur a été octroyé.

Tout cela renforce pour moi l'importance de mieux évaluer l'indication et permettre ainsi l'accès à ce médicament en première ligne chez les patients non éligibles à la greffe.

Je termine en vous donnant mon avis de clinicien. Je pense honnêtement qu'il y a peu de doute sur le fait que l'acalabrutinib mérite sa place dans la stratégie thérapeutique, et qu'il est important d'avoir accès à ce traitement pour les patients non éligibles à la greffe, et ce dès la première ligne du lymphome du manteau. Aucun autre médicament ne peut apporter un tel bénéfice en étant mieux toléré du point de vue cardio-vasculaire dans cette population, d'autant plus qu'un patient avec une cardiopathie, de toute façon, n'aura pas de meilleur choix que d'avoir un inhibiteur de BTK en rechute dans la majorité des cas. Il est donc limitant et presque dommageable de devoir utiliser les médicaments les plus efficaces plus tard, et il faudrait pouvoir les donner et les proposer dès la première ligne. D'autant plus que c'est un médicament que l'on sait gérer à l'heure actuelle, que l'on connaît et que l'on manipule depuis plusieurs années. La prophylaxie anti-infectieuse, qui est systématiquement mise en place avant de débiter le traitement par inhibiteur de BTK, fait partie de la prise en charge de ces patients et limite, encore une fois, les risques infectieux. D'un autre côté, la meilleure tolérance, notamment cardio-vasculaire, a déjà été établie dans d'autres indications, comme cela a été dit précédemment.

Je vous remercie pour votre écoute.

M. HEINER.- Très bien, merci, Docteur Bouabdallah, et nous pouvons donc conclure. Nous sommes donc face à un besoin médical qui est important, où le retardement des rechutes est un objectif clinique critique pour les patients. En l'occurrence, avec CALQUENCE, nous avons un traitement qui montre un gain réel et statistiquement significatif en survie sans progression, qui est cliniquement pertinent dans cette pathologie à rechutes fréquentes.

Concernant CALQUENCE et l'intérêt de la survie sans progression, nous avons donc pu apporter des éléments pour répondre à vos interrogations et en particulier sur la composante des décès avant progression marquée par le contexte de la pandémie du SARS-CoV-2. Il nous semble donc intéressant que CALQUENCE puisse être une option disponible pour les patients et que CALQUENCE puisse faire partie de l'arsenal thérapeutique des cliniciens à l'appréciation du clinicien pour chaque profil de patient.

C'est pourquoi nous faisons appel à la Commission aujourd'hui pour prendre en compte les éléments présentés et attribuer un SMR suffisant à CALQUENCE dans l'indication en question et rendre CALQUENCE à l'indication remboursable. Merci beaucoup pour votre attention et nous pouvons répondre à vos questions.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Merci à tous les deux pour vos présentations. Y a-t-il des questions ou des commentaires dans la CT. Clara Locher.

M^{me} le Dr LOCHER, membre de la CT.- Je voudrais juste revenir sur la comparaison entre la population d'étude ECHO et la population REALYSA qui, au contraire, dans le tableau que vous montrez, justifie l'avis sur le fait que les patients étaient moins graves qu'attendus puisqu'on a un score MIPI élevé à 24 % dans l'étude ECHO versus 66 % dans les données de REALYSA. Pareil, cela montre également un âge plus élevé et un score ECOG qui est bien plus élevé dans REALYSA.

M. HEINER.- Docteur Bouabdallah, si vous souhaitez répondre à cette question.

M. BOUABDALLAH.- Le score MIPI est un score qui n'est pas très pertinent parce que d'emblée, il prend l'âge en compte. Donc, forcément, plus on a un âge élevé, plus le MIPI va être élevé. Aujourd'hui, on a tendance à le délaissier dans la prise en compte des facteurs pronostiques et des facteurs de risque parce qu'encore une fois, c'est lié à l'âge. Après, ce qu'il ne faut pas perdre de vue, c'est que l'étude REALYSA était vraiment une étude de vraie vie, c'est-à-dire que c'était un registre qui a inclus tous les patients qui ont eu un lymphome du manteau et qui ont été traités. L'étude ECHO était une étude industrielle avec des critères d'inclusion qui étaient très précis. Encore une fois, le score MIPI en soi n'est pas vraiment discriminatif, même s'il y a une différence effectivement, mais qui se fait essentiellement en raison de l'âge, car l'âge fait partie du score MIPI.

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

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Donc d'une certaine façon, c'est quand même une population sélectionnée. Vous avez insisté sur l'importance de l'effet en délai de survie sans progression. Je voulais quand même vous rappeler que la différence de médiane n'est pas interprétable comme mesure d'effet et que quand on regarde la différence des espérances de vie à temps fixé, on est plutôt à 6 mois de différence plutôt qu'à 18 mois.

Ma question, c'était sur la survie, parce que vous avez insisté beaucoup sur cela. Je me suis demandé comment vous expliquez toutes ces censures précoces dans la mesure où l'analyse a été faite environ un an après le dernier inclus dans l'étude. On voit bien que, quelle que soit l'analyse que vous nous présentez, il y a beaucoup de censures, même dans la première année.

M. HEINER.- Merci pour la question. Peut-être, dans un premier temps, Axelle Dautresire peut répondre puis l'expert peut compléter, s'il le souhaite.

M^{me} DAUTRESIRE.- Exact. Je peux prendre le point sur les censures. Les censures étaient bien pré-spécifiées dans le cadre du protocole, en respectant aujourd'hui les prérogatives de la FDA concernant les censures informatives. Cela a été bien pris en compte. Il y a aussi des analyses de sensibilité qui ont été faites sur les critères de censure qui confirment...

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Je vous ai interrogé sur les motifs de ces censures informatives. Je vois bien puisqu'elles sont sur la courbe.

M^{me} DAUTRESIRE.- Les définitions des censures, vous voulez dire ? Il y avait les traitements anti-LCM qui étaient reçus par les patients. On avait également l'absence de...

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Je pensais que c'était les causes de censure pour la PFS, mais pas pour la survie. Habituellement, sur la survie, on ne censure que les individus dont le suivi s'interrompt. C'était ma question.

M^{me} DAUTRESIRE.- Oui. Il y avait des censures qui étaient faites pour le Covid. Cela n'était prévu, effectivement.

M^{me} le Dr LOCHER, membre de la CT.- Si les patients étaient censurés pour Covid, comment il peut y avoir une différence avec la courbe de droite et de gauche ?

M^{me} DAUTRESIRE.- En fait, il y avait une analyse qui était prévue en censurant les Covid. C'est pour cela que vous avez une analyse principale qui comprend l'ensemble de la population. Après, il y avait une analyse qui était faite en censurant les décès Covid. C'est pour cela que vous l'avez sur la courbe de droite, qui était prévue au protocole.

M^{me} le Dr LOCHER, membre de la CT.- Ça ne répond pas à la question...

M^{me} DAUTRESIRE.- Il y avait les *cross-over* qui étaient également dans les censures définies sur la survie.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Je vous remercie, mais ce n'est pas très clair pour moi d'avoir toutes ces censures dans la première année sur la courbe de gauche.

M. HEINER.- Très bien. Merci pour la question. Je ne sais pas si le Docteur Bouabdallah a aussi, peut-être par rapport à son expérience avec l'essai, souhaite compléter ou non éventuellement.

M. BOUABDALLAH.- Oui, effectivement, cela a été dû à des censures, surtout la première année, qui étaient liées aux décès liés aux complications infectieuses, notamment Covid. Après, les censures peuvent aussi survenir parce qu'on n'a pas de nouvelles du patient. Cela arrive dans la vraie vie. Surtout après les six premiers mois, lorsqu'on a fini l'immunothérapie, il y a des patients qui sont perdus de vue. Dans le protocole, il a été spécifié qu'en l'absence d'évaluation sur deux évaluations consécutives, s'il n'y avait pas de nouvelles, les patients étaient censurés. Le *cross-over* on en a déjà parlé. Tout cela explique pourquoi il y a ce taux de censure dans la première année. Quand on regarde d'ailleurs, c'est plutôt au-delà de six mois.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Merci. S'il n'y a pas d'autres questions ou commentaires, on vous remercie pour votre présentation et vos réponses à nos questions. On vous souhaite une bonne journée. Merci à tous les trois.

(Axelle Dautresire, Hans Heiner et Dr Kamal Bouabdallah quittent la séance)

M. Le Pr COCHAT, Président.- Avez-vous des commentaires résiduels ?

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Ils n'ont pas répondu à ma question.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Oui, je suis d'accord avec toi. Étienne.

M. Le Dr LENGLINE, Vice-Président.- Juste pour commenter sur les éléments d'évaluation. Ils ont été rappelés, ce sont globalement les mêmes éléments qui avaient été discutés lors de l'évaluation initiale. Il n'y a pas de démonstration d'un bénéfice en survie globale, y compris d'ailleurs en censurant les décès liés au Covid, comme cela a été montré sur les diapositives de l'industriel, dans un contexte où il y a un surcroît de toxicité du bras expérimental dans une population assez fragile, puisque ce sont des patients âgés, non éligibles à l'autogreffe, et probablement même sélectionnés par l'essai, comme cela avait été dit dans l'avis initial. Il me semble que, malgré le fait que le besoin médical soit important dans ce contexte, on n'a pas vraiment de point qui soit de nature à modifier notre avis initial. Il me semble.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Il me semble aussi et c'est l'avis du bureau pour la proposition du vote sur le maintien ou non-maintien.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} LUZIO, pour la HAS.- Vous étiez 20 votants et vous avez voté à l'unanimité pour maintenir l'avis.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Très bien, merci.