



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 3 mars 2021

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.

1. KYMRIA 1,2 x 106 - 6 x 108 cellule (LAL à cellules B réfractaire) – Réévaluation SMR et ASMR

Pierre Cochat, le Président.- Nous passons au suivant qui est le KYMRIA. Nous allons faire tous les CAR-T ensemble. Nous avons un expert externe.

Elisabeth Gattulli, pour la HAS.- Nous en avons deux. Nous faisons d'abord rentrer Mme Yakouben.

Le Chef de Projet, pour la HAS.- Nous vous proposons d'abord de faire l'indication LAL, d'en discuter, et ensuite de faire les deux dans l'indication lymphome avec le Professeur Quesnel.

Elisabeth Gattulli, pour la HAS.- D'accord. Pour ce dossier, il n'y a pas de dépôt et Mme Yakouben n'a pas de lien déclaré avec le laboratoire.

(L'expert, Mme Yakouben, entre en séance.)

Pierre Cochat, le Président.- Bonjour, Madame Yakouben. Merci de nous rejoindre. Vous êtes au téléphone.

Karima Yakouben, expert.- Oui, je suis au téléphone, parce que je n'ai pas réussi à me connecter sur le lien Teams par l'ordinateur. Du coup, j'ai relancé plusieurs fois l'application et cela n'aboutit pas. Je me suis rabattue sur le téléphone.

Pierre Cochat, le Président.- Très bien. Pas de problème. Nous vous remercions du temps que vous nous consacrez. Nous allons regarder ce dossier de KYMRIA, avec d'abord une présentation par nos chefs de projet, puis votre intervention, puis une intervention d'Etienne Langliné au sein de la Commission.

Mathilde Grande, pour la HAS.- Excusez-moi, mais vous ne voulez pas faire rentrer M. Quesnel ? Nous comprenons par KYMRIA pédiatrie et nous ferons le lymphome après.

Le Chef de Projet, pour la HAS.- C'est ça.

Mathilde Grande, pour la HAS.- D'accord. Donc nous allons le prévenir qu'il faut qu'il patiente.

Pierre Cochat, le Président.- Nous regroupons les deux lymphomes après.

Le Chef de Projet, pour la HAS.- J'ai préparé quelques diapositives. J'espère que vous les voyez. Il s'agit de la réévaluation de KYMRIA, tisagenlecleucel, à la demande de la Commission. C'est un médicament de thérapie innovante qui est indiqué dans le traitement des enfants et des jeunes adultes jusqu'à 25 ans, atteints de leucémie lymphoblastique à cellules B, réfractaire ou en rechute après greffe ou après la deuxième rechute ou plus.

Pour rappel, la Commission a évalué une première fois ce médicament en décembre 2018 et avait considéré que les données étaient intéressantes, mais qu'il y avait de nombreuses

incertitudes qui vous sont rappelées dans le document préparatoire que vous avez reçu, pour le temps et parce que je sais que le docteur Yakouben doit reprendre ses consultations.

Karima Yakouben, expert.- C'est gentil. Il n'y a pas de problème.

Le Chef de Projet, pour la HAS.- Merci. La Commission avait conclu à un SMR important sans ISP, une ASMR III dans la stratégie thérapeutique, mais compte tenu des nombreuses incertitudes sur l'efficacité et la tolérance à long terme et aussi de la complexité du processus de traitement, la Commission avait demandé des données complémentaires de plusieurs ordres, dont notamment le suivi des études cliniques, l'étude pivot ELIANA, et l'étude supplémentaire ENSIGN, les données de suivi aussi dans le cadre de l'ATU, du post-ATU. En outre, elle avait demandé la mise en place d'une collecte de données observationnelles chez les patients traités par tous les médicaments à base de cellules CAR-T en France. La Commission avait précisé qu'elle réévaluerait ces spécialités sur la base des données demandées et qui devraient être déposées annuellement.

C'est dans ce cadre que le laboratoire Novartis a déposé un dossier de réévaluation qui comprend bien une actualisation des données et des études cliniques, l'actualisation, la comparaison indirecte de type MAIC *versus* les traitements de rattrapage et une comparaison supplémentaire *versus* blinatumomab que je ne vais pas vous détailler aujourd'hui, puisque vous avez le détail et les résultats dans le document préparatoire et dans le dossier du laboratoire. Mais en 2018, la Commission avait considéré que les limites méthodologiques étaient trop nombreuses pour retenir formellement les résultats sur l'efficacité relative de KYMRIA, le rapport final de l'ATU, les données préliminaires du registre DESCAR-T, qui est le registre français commun aux patients traités pour une hémopathie maligne, à base de cellules CAR-T et les résultats préliminaires de l'étude PASS, une étude européenne de sécurité post-autorisation, qui a été demandée par l'EMA et qui est réalisée sur la base de deux bases de données, la base européenne EBMT et la base américaine, CIBMTR.

Très rapidement, je vais vous présenter l'actualisation des résultats des deux études cliniques. Ce sont deux études qui ont un design à peu près similaire. Ce sont des études non comparatives qui ont inclus pour l'étude ELIANA 97 patients. Sur ces 97 patients, 79 ont effectivement reçu le traitement. Les raisons principales des patients non traités, c'est soit le décès du patient avant de pouvoir recevoir le traitement, soit des problèmes de production.

Sur les 79 patients traités, le pourcentage de rémission globale à 3 mois, qui était le critère de jugement principal, était de 82,3 % chez les patients traités. Dans les données actualisées, ce chiffre n'a pas évolué, puisqu'il n'y a pas eu de patients supplémentaires inclus, et le suivi de 3 mois avait déjà été atteint pour tous les patients traités lors de la précédente évaluation.

Par contre, sur le suivi supplémentaire, aujourd'hui, on a à peu près 39 mois de suivi médian entre l'injection et la date d'extraction des données de la base. C'était au 1^{er} juillet 2019. Sur les 66 patients qui avaient atteint une rémission complète, 23 étaient toujours en rémission, 24 avaient présenté une rechute et 19 patients n'étaient plus évaluable, parce que censurés pour avoir reçu un autre traitement ou qui n'avaient plus de données interprétables. La médiane de survie sans événement, elle était de 23,7 mois et il y avait 28 décès observés, mais une médiane qui n'était toujours pas atteinte.

L'étude ENSIGN a un design à peu près similaire, un suivi médian d'environ 32 mois entre l'injection et la dernière visite du dernier patient. Sur 75 patients inclus, on a un petit peu plus de patients inclus que lors de la précédente analyse. Il y en a eu 64 de traités pour les mêmes raisons. Ils n'ont pas reçu le traitement, soit en raison du décès du patient ou de problèmes de production.

Le pourcentage de rémission globale, là à 6 mois, contrairement à l'autre étude, était de 70 % à peu près en ITT modifiée. Sur les 45 patients qui ont obtenu une rémission complète, lors de la dernière analyse, 14 étaient toujours en rémission.

La survie sans évènement était de 15,6 mois et, contrairement à l'autre étude, la médiane de survie globale a été atteinte et elle est d'environ 30 mois.

Dans ce tableau qui résume beaucoup de données, je ne vais pas détailler ligne à ligne. Mais l'objectif était de mettre un peu en perspective les données des essais cliniques avec les données d'utilisation préliminaires qui ont été déposées, notamment les données issues du registre DESCAR-T. Pour l'instant, il y a très peu de données incluses, puisque sur les 11 centres qualifiés à l'usage des CAR-T dans la LAL, il y en avait seulement six qui avaient été activés lors de l'extraction de la base. Seulement 18 patients avaient été considérés comme éligibles, proposés en RCP, et inclus dans le registre et, sur ces 18, la totalité avait été traitée, mais le suivi médian était encore très court, de 9,6 mois. Finalement, il y avait assez peu de données interprétables. Seuls 4 patients avaient des données sur le délai médian de production. 12 patients étaient interprétables pour les données de rémission complète. Les données sont extrêmement préliminaires et il est difficile de pouvoir mettre en perspective les résultats des différents registres avec ceux observés dans les essais cliniques.

Pour la tolérance, finalement, il y a eu peu de modifications par rapport aux données précédemment évaluées, puisque la majorité des évènements indésirables surviennent dans les jours ou semaines qui suivent l'injection du CAR-T cell, mais avec toujours un pourcentage assez élevé d'évènements indésirables graves ou d'évènements indésirables sévères, essentiellement des syndromes de relargage des cytokines et une toxicité neurologique.

Je passe tout de suite la parole à l'expert externe, le Docteur Yakouben.

Karima Yakouben, expert. - Très bien. Merci beaucoup. Merci de m'avoir sollicitée à nouveau pour participer à cette Commission avec vous tous. Effectivement, je me suis basée pour beaucoup pour la rédaction de mon rapport, sur les données fournies par Novartis. L'avantage principal que nous avons aujourd'hui en termes de données, comparativement à ce que nous disposions en 2018 lors de la précédente expertise, c'est que nous avons plus de recul par rapport aux patients et des données de registre, notamment le registre CIBMTR, parce que le registre français, malheureusement, comme vous l'avez dit à juste titre, d'une part est récent, d'autre part, tous les centres français qui participent au traitement CAR-T cells n'ont pas activé le registre et donc les données ne sont pas encore rapportées dans ce registre français DESCAR-T. Pour la plupart des patients, cela a été une inclusion rétrospective avec tous les aléas de ces données récupérées *a posteriori*, où il peut y avoir des pertes d'informations ou des inégalités dans les types d'évaluation faits dans un centre par rapport à un autre. Ainsi, il est vrai que pour l'instant, les données du registre DESCAR-T ne sont pas tellement exploitables à mon sens, mais nous gagnons, bien entendu, à poursuivre

l'inscription des patients dans ce registre pour avoir une donnée solide en France sur l'utilisation des CAR-T cells.

En revanche, quand on s'appuie sur les résultats de l'étude ELIANA, de l'étude Expanded access qui avait été faite, ENSIGN et les données du CIBMTR, on a plus de patients, plus de données. Aujourd'hui, on peut dire que tisagenlecleucel permet d'obtenir une réponse complète, précoce, de bonne qualité, en se souvenant bien que l'on s'intéresse à des patients qui sont en échec d'une, deux, trois, quatre lignes de traitement et que c'est déjà assez formidable de pouvoir remettre en rémission ces patients qui ont déjà un parcours de soins très avancé. Toutes les données confirment cette capacité avec le produit d'obtenir une réponse complète avec une maladie résiduelle précocement très satisfaisante. Mais l'élément nouveau que nous avons aujourd'hui, c'est la durabilité de cette réponse, parce qu'on voit qu'avec le temps, on perd des patients de rechute principalement. Donc, cela nous pose, en tant que cliniciens en charge de ces patients, un certain nombre de questions. Où se situe la difficulté ? Est-ce qu'au moment où l'on prélève les patients pour la leucophrèse, les types de lymphocytes T que nous envoyons en production ont la même fonctionnalité avec comme rationnel au bout : est-ce que l'on a des CAR-T cells toujours aussi performants, quelle que soit la qualité des lymphocytes T prélevés chez le patient et qui vont servir à la production ?

Le deuxième problème, comment amener les patients dans de bonnes conditions à l'infusion ? Ce sont des choses où nous-mêmes à Robert-Debré qui avons eu la chance de participer à l'essai ELIANA dès 2016, que nous avons vu évoluer dans nos pratiques dans notre centre. Comment *bridger* les patients ? Quelle chimiothérapie ? Quel niveau de maladie doit-on essayer d'atteindre pour espérer une réponse, une expansion des CAR-T cells, à la fois dans le premier mois et une durabilité, et la persistance des CAR-T cells dans le temps pour essayer d'avoir une rémission complète durable et donc derrière une guérison ?

Tout cela, ce sont des choses sur lesquelles nous sommes amenés à réfléchir, à évaluer depuis que nous avons mis en place. Toujours dans l'idée de mieux comprendre ce produit et les réponses des traitements des analyses après infusion de la poche, c'est-à-dire que l'on a développé des techniques sur notre centre pour pouvoir dès la poche, infuser, la descendre au laboratoire et essayer d'analyser la viabilité cellulaire, le taux de transfection, et essayer de voir par rapport aux documents fournis par Novartis, si c'est corrélé ou pas. Ce sont des choses pour lesquelles nous n'avons pas encore beaucoup de recul, mais dans certains cas, nous avons tout de même objectivé des différences qualitatives du produit entre ce qui était annoncé sur le produit livré *versus* ce que nous avons pu analyser. Ainsi, si l'on a un produit qui est moins viable avec un taux de transfection moins bon, cela va-t-il participer à la qualité et à la durabilité de la réponse ? C'est une question posée et nous pensons que cela fait partie des choses qu'il faudra continuer à suivre.

De la même façon, je cite la gestion des événements indésirables aigus. Comme vous l'avez dit, toutes ces études confirment bien que l'essentiel des événements indésirables, les événements indésirables graves notamment, surviennent dans les premières semaines qui suivent l'infusion des CAR-T cells, et notamment dans les huit premières semaines, mais les événements graves, c'est vraiment dans les deux à trois semaines qui suivent l'infusion. Donc cela nécessite, bien entendu, toujours de devoir faire ces traitements dans des centres qui ont l'expertise, qui ont une réanimation médicale sur le site pour pouvoir intervenir précocement

dès les premiers signes du syndrome de relargage cytokinique qui reste très fréquent. Ça, c'est un point qui se confirme avec le recul actuel.

Je dirais que la principale difficulté, comme je le disais tout à l'heure, c'est la durée de la réponse. Derrière, comment les suit-on ? On a peu de marqueurs pour l'expansion tardive ? Les techniques aujourd'hui que nous avons pour le suivi, en tout cas en pratique clinique, c'est du suivi d'expansion des CAR-T cells par des techniques indirectes. Nous n'avons pas ce qu'il faut pour vraiment suivre le CAR-T cell, le tisagenlecleucel. On a des éléments indirects d'expansion sur des protéines solubles du CD19. Donc on arrive à voir les patients qui expandent bien, qui n'expandent pas bien. Derrière, nous essayons de comprendre, par rapport aux patients qui ont bien expandu et ont une meilleure réponse, une meilleure durabilité *versus* ceux qui ont moins expandu, qui ont une moins bonne réponse voire une perte de l'aplasie B précoce. Tout cela, ce sont vraiment des éléments sur lesquels on se questionne au quotidien dans la prise en charge thérapeutique de ces patients pour voir comment les amener au CAR, comment les gérer après le CAR, pour essayer de prédire la perte de réponse, voire pour certains patients, s'il faudrait envisager à 2 mois ou à 3 mois de recourir à un autre traitement sans attendre une rechute. Ça, c'est une question qui reste ouverte. Dans notre pratique, par exemple, un certain nombre de patients ont dû recourir à une greffe de moelle quand nous avons objectivé une perte précoce des CAR-T cells. On l'objective de façon indirecte. Là encore, on ne peut pas analyser le produit directement, donc on se fie à la persistance ou non de l'aplasie B. On s'attend, pré-infusion, que les patients aient zéro lymphocyte B circulant dans le sang et pas de lymphopoïèse B non plus dans la moelle dans les différents contrôles médullaires que l'on fait sur la première année qui suit l'infusion des CAR-T cells. Quand on voit réapparaître les lymphocytes B physiologiques dans la moelle ou dans le sang, pour nous, c'est un élément qui fait dire : « attention, on est en train de perdre les CAR-T cells. On risque de perdre la réponse. Qu'est-ce que l'on propose au patient avant une rechute avérée ? » Là peut se poser la question soit de faire une seconde infusion de CAR-T cells, soit de proposer une greffe de moelle, notamment pour les patients qui n'ont jamais reçu de greffe de moelle dans leur parcours de soins.

Un autre élément important sur les données plus récentes que nous avons dans l'utilisation de tisagenlecleucel, c'est que les patients sont globalement moins avancés dans leur parcours de soins. Dans les patients ELIANA, la plupart des patients avaient déjà été greffés. Presque la moitié des patients inclus dans l'essai ELIANA avaient reçu une greffe de moelle. La plupart avaient reçu au moins trois lignes de traitement. Aujourd'hui, les patients qui reçoivent le produit tisagenlecleucel dans le cadre de l'AMM sont souvent moins avancés. Pouvoir analyser les données des registres sera très intéressant. Est-ce que pour ces patients finalement moins avancés dans leur parcours de soins, on aura une meilleure réponse, une meilleure durabilité de la réponse ou y aura-t-il tout de même des événements en termes de rechute tardive ? C'est une question qui reste ouverte.

Enfin, sur le plus long terme, pour l'instant, effectivement 39 mois de recul, ce n'est pas encore suffisant pour éventuellement mettre en évidence des événements encore plus tardifs.

L'autre question également que j'ai mise en exergue dans le rapport, c'est l'incidence des rechutes sur la première année et les rechutes précoces avec des blasts qui ont perdu l'expression du CD19, Ce sont des rechutes avec un clone CD19-. C'est une façon d'objectiver

la profonde résistance de ces leucémies qui sont capables de développer des mécanismes pour contourner les CAR-T cells qui restent présents dans l'organisme du patient, mais qui ne sont plus actifs, puisque les blasts qui évoluent à ce moment-là, sont des blasts CD19- et qui ont perdu l'expression de l'antigène CD19.

Voilà en gros les limites du traitement, même si effectivement, pour la qualité de la réponse précoce qui est encore observée dans une grande majorité de cas à 3 mois, voire à 6 mois, c'est déjà assez formidable de pouvoir les mettre dans cette situation-là. Maintenant comment avance-t-on ? Quels sont les patients à risque de rechute ? Quel profil de rechute ? Quel traitement proposer avant la rechute avérée ? Tout ça, ce sont des choses que l'on garde à apprendre et à mettre en place dans le suivi.

Voilà les principaux points sur lesquels je souhaitais revenir dans cette présentation et je suis, bien entendu, disposée à répondre à vos questions.

Pierre Cochat, le Président.- Merci beaucoup. Avant, nous allons écouter Etienne Langliné. Ensuite, nous passerons aux questions.

Etienne Langliné, membre de la CT.- Je suis navré, je n'ai pas eu le temps de faire des rapports. Je vais essayer d'être assez bref, parce que j'ai un avis qui est plutôt concordant avec ce qui a été dit. En gros, pour replanter le décor, c'était une évaluation initiale qui avait été vraiment difficile pour plusieurs raisons que je vais rappeler. Dans le cadre de cette évaluation initiale, il y avait eu cette demande de la Commission d'avoir un certain nombre de données pour pouvoir éclairer en tout cas certains points qui avaient rendu l'évaluation notamment de la quantification de l'effet, assez difficile. Bien évidemment, lorsque l'on a demandé ces données-là, on savait à l'avance que certains points resteraient des difficultés liées notamment à la méthodologie des essais qui sont utilisés. En gros, le produit s'adresse à une population d'enfants et d'adolescents qui sont considérés comme des patients qui sont en soins palliatifs, après une rechute ou une maladie réfractaire après deux lignes de traitement dans une LAL. Je rappelle que c'est une situation où nous n'avons pas de traitement qui modifie l'espérance de vie, ou même une probabilité de guérison, avec des médianes de survie qui doivent être autour de 3 mois. C'est une situation de maladie extrêmement avancée, extrêmement grave. C'est tout de même, il me semble, important de le rappeler.

Cela étant dit, qu'est-ce que l'on a ? On avait à l'époque des données d'essais de phase 2 non comparatives avec une difficulté, c'est qu'il y a un délai entre le moment où l'on identifie que le patient est en rechute ou en maladie réfractaire, un délai entre le moment où l'on fait la leucaphérèse, c'est-à-dire que l'on prélève les lymphocytes du patient pour les envoyer en production du CAR et le moment où l'on récupère le CAR pour l'injecter. Une partie des analyses qui avaient été présentées à ce moment-là étaient des analyses quasiment per-protocoles, c'est-à-dire que l'on commence la courbe de survie au moment où le patient reçoit le CAR-T cell, alors qu'il y a un certain nombre de patients qui n'ont pas, au moment de la leucaphérèse, voire même avant, été considérés pour l'analyse du bienfait de l'utilisation de ce genre de médicaments. Donc ça, c'est vraiment une question qu'on aurait aimé pouvoir résoudre avec des cohortes observationnelles de patients hors essais pour identifier plus clairement les patients éligibles à la thérapie, mais qui n'auraient pas pu le recevoir.

Ensuite, on a été confrontés à la difficulté d'une durée d'observation des patients qui était relativement courte, puisqu'elle était de moins d'un an et, même si on avait l'impression qu'il y avait un début de stabilisation de la courbe de survie autour de 9 mois, on n'était pas très confortables, parce que beaucoup de patients avaient été censurés avant pour savoir si la thérapie était éventuellement une thérapie qui pouvait guérir des enfants. Par ailleurs, il y avait la question de la toxicité à long terme, pour la même raison, la quantité de suivi.

Puis on avait aussi des questions autour du rapport bénéfice-risque chez des patients en dehors d'essais cliniques, notamment parce qu'on sait qu'en dehors des essais cliniques, on pourrait avoir une tendance à utiliser le médicament chez des patients qui n'ont pas stricto *sensu* tous les critères d'éligibilité pour les essais. Notamment, les essais cliniques avaient exclu les patients qui avaient reçu préalablement des thérapeutiques anti-CD19, notamment du blinatumomab qui est un médicament qui a maintenant une utilisation assez large en premier, voire en deuxième ligne, chez des patients atteints de LAL en rechute. Un essai italien récent a montré que c'était probablement bénéfique en première rechute chez les enfants. Je pense que Karima pourrait le décrire mieux que moi, mais en tout cas, beaucoup d'enfants vont avoir reçu du blinatumomab au moment où ils sont éligibles aux CAR-T cells. Nous n'avions pas cette donnée-là.

Enfin, la dernière difficulté qui s'était posée, c'est que le produit hétérogène, bien que ce soit considéré comme un médicament, est un produit de thérapie cellulaire et, comme cela a été souligné, ce sont des lymphocytes qui sont prélevés à un moment du parcours de soins du patient. Chez les patients qui ont reçu préalablement une allogreffe, il s'agit vraisemblablement des lymphocytes issus du donneur que l'on prélève chez le malade et on sait bien qu'il y a une hétérogénéité dans les sous-populations lymphocytaires que l'on va transfecter pour fabriquer le produit. Puis, quand le produit revient, il peut y avoir éventuellement aussi une hétérogénéité des populations et de la viabilité cellulaire, ce qui rendait difficile aussi l'évaluation.

Ce que l'on peut dire aujourd'hui, c'est qu'il y a un certain nombre de ces limites qui ont été partiellement résolues, évidemment pas toutes. Ce que je vois principalement – et c'était tout de même une des principales questions –, c'est que l'on a un meilleur délai de suivi et que l'analyse au moins des patients inclus dans l'essai ELIANA et dans l'essai ENSIGN montre quand même qu'entre 2 et 2 ans, il ne se passe pas grand-chose. Certes, il y a encore quelques rechutes, mais clairement se dégage une population de patients qui bénéficient d'un plateau de survie. C'est peut-être la seule chose à souligner. Il y a vraisemblablement des patients qui sont guéris par cette thérapeutique. La quantité de ces patients est compliquée, parce que cela dépend de la population que l'on considère la plus à gauche de la courbe de survie. Est-ce que ce sont tous les patients qui étaient éligibles ? Est-ce tous les patients qui ont été screenés ou tous les patients leucaphérisés, tous les patients qui ont reçu le produit ? Du coup, on peut faire varier les pourcentages, ce qui fait que la lecture des dossiers est un peu compliquée. Mais *grosso modo*, on peut dire qu'après, pour les patients qui ont reçu le produit, 20 % ne se mettent pas en rémission, 80 % se mettent en rémission qui sont des rémissions de très bonne qualité et je me répète un peu, mais la rémission complète dans une leucémie aiguë, c'est un critère de jugement pertinent, parce que cela veut dire que vous pouvez vivre sans dépendance totale à l'hôpital, ce qui n'est pas exactement la même chose dans le lymphome. 80 % des patients se mettent en rémission complète et, parmi ces patients

en rémission complète, avec des intervalles de confiance qui sont assez larges, parce qu'il y a relativement peu de malades, à peu près un tiers à la moitié n'ont pas rechuté avec des délais de suivi assez importants. Notamment, il y a assez peu d'évènements entre 1 et 2 ans, ce qui est tout de même assez rassurant.

Le délai de suivi nous permet aussi d'observer d'éventuels signaux de toxicité à long terme, pour lesquels on est aussi plutôt rassurés, parce que c'était éventuellement une inquiétude, avec l'observation d'hypogammaglobulinémie à laquelle on s'attendait, qui avait déjà été décrite, mais pas de signal de pharmacovigilance particulier.

Ça, c'est plutôt pour le côté enthousiaste. Après, en effet, on a un certain nombre de nos questions qui ne sont pas résolues par ce dossier de réévaluation. C'est lié notamment au fait que les données de cohorte observationnelle qui ont été déposées au dossier sont extrêmement fragiles et même un peu décevantes, parce que les fameux registres qui auraient permis de répondre à un petit peu à la sélection des patients, à la durée de fabrication des CAR-T, ont mis du temps apparemment à être mis en place. En tous cas, ils contiennent des données qui, à mon sens, ne sont pas tellement analysables, parce que la médiane de suivi dans ce registre est de 3 mois, avec beaucoup d'inclusions rétrospectives. 18 patients, ce n'est pas tellement analysable. Alors, il y a d'autres cohortes qui entre-temps ont été publiées, notamment aux Etats-Unis, avec la cohorte du CIBMTR qui est large, mais qui n'est pas le registre demandé par la Commission. Néanmoins, ce que l'on peut dire, c'est que ces quelques données de cohorte observationnelle qui sont montrées sont vraiment très concordantes avec les données de ces cohortes, les données de l'ATC et les données des essais cliniques, ce qui est plutôt rassurant, mais qui ne nous donne pas d'information sur une partie des questions que l'on avait.

Enfin, sur l'hétérogénéité du produit et les questions de viabilité, etc., on a observé également à Saint-Louis les mêmes problématiques qui ont été mentionnées par le Docteur Yakouben. Nous n'avons pas beaucoup avancé, mais j'ai envie de dire que c'est peut-être plutôt des questions de recherche dans le domaine des CAR-T cells que des questions propres à l'évaluation du dossier.

En conclusion, on a tout de même plus de données que lors de l'évaluation initiale. Ces données sont plutôt assez rassurantes. C'est un dossier qui a beaucoup de fragilités du fait de la méthodologie des essais, mais dans une situation de maladie d'enfants qui ont des maladies extrêmement avancées, pour lesquelles le besoin médical n'est absolument pas couvert, on observe des patients qui vraisemblablement sont guéris. J'aurais été plutôt partisan de ne pas modifier notre évaluation initiale et de maintenir un ASMR III, parce que les données de registres et une partie des questions que l'on avait n'ont pas été vraiment résolues par ce dossier de réévaluation. A mon avis, l'ASMR II peut se discuter du fait qu'on a un traitement qui guérit des enfants, qui étaient destinés à être tous morts dans les 6 mois.

Pierre Cochat, le Président.- Merci à tous les deux. Alors, il y a une question de Françoise.

Françoise Degos, la vice-présidente.- Oui. J'ai plusieurs questions à Etienne et à Mme Yakouben. Finalement, on se retrouve avec un dossier où la connaissance sur les CAR-T a clairement avancé sur le plan international et des publications, avec *grosso modo* 30 % d'enfants guéris, alors qu'il s'agissait d'enfants dont la mortalité à 3 mois était de 100 %.

En revanche, en France, les choses n'ont pas été comme nous le voulions, c'est-à-dire que le registre que l'on a demandé n'a pas été mis en place. Je voudrais savoir s'il n'a pas été mis sur pied, parce que les investigateurs ont traîné ou parce que le laboratoire n'a pas donné les moyens pour le faire.

Deuxième question, je suis d'accord avec Etienne que ce sont plutôt des problèmes de recherche par rapport à la technique que des problèmes du produit à l'heure actuelle disponible. On avait parlé d'installer des sites de fabrication en France. Est-ce que cela va résoudre une partie de vos problèmes de qualification du produit que vous administrez ?

Karima Yakouben, expert.- Je dois dire qu'effectivement, nous disposons aujourd'hui de plus de sites de production, parce qu'au départ, il n'y avait que les Etats-Unis. Ensuite, on a eu un centre en Allemagne. Maintenant, il y a un centre en Suisse et il y a un centre en France. Donc, il y a quatre centres au moins avec lesquels nous pouvons faire produire tisagenlecleucel. Pour autant, cela ne modifie pas le délai de production puisqu'aujourd'hui, on reste entre 4 et 6 semaines. Je dois dire que les trois ou quatre derniers que nous avons infusés, nous étions plus proches de 4 semaines que de 6 semaines, mais cela reste *grosso modo* le délai d'obtention des CAR-T cells après envoi du produit en manufacturing. Et nous n'avons pas plus de données en termes de qualification du produit CAR-T cells au moment où nous allons l'infuser. Les documents qui nous parviennent sont exactement pareils, quel que soit le site de production. Ainsi, pour l'instant, nous n'avons pas toutes les données sur ce que nous infusions.

Françoise Degos, la vice-présidente.- La poche est toujours aussi opaque.

Karima Yakouben, expert.- Malheureusement, alors que nous demandons vraiment d'avoir de plus en plus de connaissances sur le produit fini injecté, parce que nous nous demandons quand même, même si les études, pour l'instant, ne le démontrent pas, s'il n'y a pas un lien avec la richesse cellulaire.

Françoise Degos, la vice-présidente.- On voit les cliniciens quand ils (*inaudible*) les malades.

Karima Yakouben, expert.- Pour l'instant, cela n'a pas augmenté.

Françoise Degos, la vice-présidente.- Et sur le registre, que s'est-il passé ?

Karima Yakouben, expert.- Le registre ? Alors, je ne sais pas si c'est purement de la lourdeur administrative française, mais par exemple, nous ne sommes pas encore activés pour le registre. Vous dire pourquoi ? Je ne sais pas. Alors que nous avons été le premier centre, que nous avons probablement en tout cas en pédiatrie, le nombre le plus important de patients infusés et suivis, pour l'instant, nous sommes activés.

Françoise Degos, la vice-présidente.- Et ce registre, était-ce Novartis qui devait le faire ou était-ce la Société française d'hématologie ou une société savante ?

Karima Yakouben, expert.- A partir de la Société française de greffe de moelle, puisque le DESCAR-T est rattaché au registre de greffe de moelle. Mais je ne sais pas si Etienne, tu as plus d'informations sur le retard à la mise en route de DESCAR-T ?

Etienne Lengliné, membre de la CT.- Non, je ne sais pas pourquoi. Après, je pense que l'année 2020 a été quand même une année assez compliquée. Donc, il est possible qu'il y ait aussi eu des retards. En tout cas dans les centres adultes – on parle peut-être plus du lymphome –, il faut bien voir qu'il y a eu quasiment la moitié de 2020 où les programmes CAR se sont quasiment arrêtés. Des traitements qui nécessitent d'avoir une réanimation avec des lits disponibles, ce n'est pas possible de les faire.

Françoise Degos, la vice-présidente.- Ça, c'est logique.

Etienne Lengliné, membre de la CT.- Après, je pense que cela a tardé. J'ai l'impression que les patients vont finir par être inclus, parce que les centres sont implémentés dans ce registre. Après, honnêtement, c'est vrai que les données que l'on nous fournit, elles ne sont pas exploitables.

Patrick Niaudet, membre de la CT.- Quel est l'organisme responsable du registre ?

Etienne Lengliné, membre de la CT.- DESCAR-T ? Je crois que c'est le Lysarc. C'est une société savante.

Pierre Cochat, le Président.- Le chef de projet a-t-il un commentaire là-dessus ?

Le Chef de Projet, pour la HAS.- Oui, peut-être essayer de vous apporter quelques éléments supplémentaires sur le registre. En effet, c'est un registre qui a été mis en place suite à la demande de la Commission. C'est un registre qui est piloté par le Lysarc, qui est un groupe coopérateur dans le lymphome, qui interagit aussi avec d'autres groupes coopérateurs, notamment certains qui sont compétents dans les cancers de l'enfant. C'est un registre qui est financé par les laboratoires qui font des médicaments à base de cellules CAR-T, Novartis et Gilead. En fait, ce n'est pas le registre qui est piloté par la Société européenne de greffe de moelle qui est l'EBMT. Je pense que plusieurs explications ont été fournies d'une part par le laboratoire, et d'autre part, nous avons un peu échangé avec les responsables du registre. Alors, évidemment, l'année 2020 a été très compliquée. Nous n'allons pas revenir dessus. Cela a eu des conséquences sur les avancées du registre. Je pense qu'il y a eu aussi des initiatives multiples sur la collecte de données. Aujourd'hui, des initiatives sont concomitantes. Il y a certains centres qui à la fois collectent dans EBMT et à la fois dans DESCAR-T et il y a le fait que, en effet, certains centres tardent à s'activer pour le registre. Vous avez sur la slide la comparaison entre le nombre de centres activés à l'extraction des données par rapport au nombre qualifié et la comparaison entre le nombre de patients traités inclus dans le registre et le nombre de lots livrés, tel que déclaré par les industriels. Il y a tout de même de grosses différences.

Pierre Cochat, le Président.- Il y a une question de Serge.

Serge Kouzan, membre de la CT.- Oui, bonjour. Vous avez mentionné le fait qu'il y ait des échappements par clone dépourvu de CD19. Je voulais savoir quelle était la proportion de ces échappements. Est-ce que ces échappements augmentent au fil du temps ? Ça, c'est la première question.

Deuxièmement, y a-t-il une différence d'efficacité en fonction si la leucaphérèse a été faite après greffe allogénique ?

Troisième question : est-ce que ces CAR-T vont bouger pour être plutôt en deuxième ligne qu'en troisième ou quatrième ligne ?

Karima Yakouben, expert.- Effectivement, ces questions sont toutes très pertinentes. A la première question qui était le produit de leucaphérèse et la qualité du produit de leucaphérèse, quasiment tous les premiers patients qui ont été inclus dans ELIANA étaient dans des parcours très avancés. Tous les patients avaient reçu une greffe ou presque. Nous n'avons pas eu de mauvaises réponses. Au contraire, je trouve même que les patients que nous avons inclus dans ELIANA, c'est probablement ceux qui ont le mieux répondu en termes de durabilité de réponses, non-perte de l'aplasie B. Pour notre patiente infusée en juin 2016, nous allons prononcer les 5 ans de rémission post CAR-T cells en juin prochain. Elle est parfaite, avec une extrêmement bonne qualité de vie. Ça, je ne sais pas répondre. Nous n'avons pas l'impression que d'avoir prélevé des lymphocytes T qui sont des lymphocytes T allogéniques, finalement, parce que la plupart des lymphocytes T, même en situation de rechute, sont les lymphocytes T du donneur, plus que du receveur, cela a changé la qualité et l'efficacité du produit tisagenlecleucel au final.

Après, vous parliez de l'incidence des rechutes CD19-, c'est un des problèmes, mais je dirais que c'est le problème des leucémies réfractaires. Quand elle rechute, une leucémie aiguë lymphoblastique va rechuter en changeant l'expression de ses marqueurs pour justement contourner la thérapie en cours. Ainsi, de pouvoir évoluer un profil CD19+ vers un profil CD19-, on a soumis les patients à une pression sur le CD19 et la maladie va essayer de contourner cette pression et revenir avec la perte de ce marqueur, ce qui fait que les CAR-T cells ne sont plus efficaces. C'est un mécanisme qu'on connaît. C'est un des mécanismes d'échappement à d'autres lignes de traitement chez ces fameux patients qui finissent par recevoir le CAR-T cell. Ce que l'on sait – et cela rejoint aussi notre expérience et je trouve que c'est assez proche de ce qui est rapporté à la fois dans les publications et les données de registre –, c'est que les rechutes CD19- sont précoces, majoritairement dans les six premiers mois. On commence à réfléchir et peut être à associer ce risque élevé de rechute CD19- à une perte précoce des CAR-T cells que l'on identifie aujourd'hui comme étant la perte de l'aplasie B. Donc, c'est un marqueur indirect, mais c'est le marqueur sur lequel on se fie aujourd'hui dans le suivi des patients et on a tout de même une plus grande incidence de risque de rechute CD19- dans les six premiers mois qui suivent l'infusion des CAR-T cells chez les patients qui ont perdu l'aplasie B. L'incidence qui porterait sur les données de la littérature, c'est de l'ordre de 50 % de risque de rechute de CD19- dans la première année d'infusion des CAR-T cells et notamment dans les six premiers mois, et c'est l'un des risques d'échappement à la thérapie. Est-ce que cela répond à vos questions ?

Serge Kouzan, membre de la CT.- Oui, merci.

Pierre Cochat, le Président.- OK. Merci. Michel ?

Michel Clanet, le vice-président.- Simplement, ma question est brève. Je comprends votre enthousiasme, parce que vous avez affaire à des patients qui sont, comme le disait Etienne, en soins palliatifs, et que vous arrivez à les améliorer de façon significative. Vous avez parlé

tous les deux de guérison à un moment donné. Est-ce qu'on peut vraiment parler de guérison ou est-ce qu'on peut parler pour le moment uniquement de survie ? A-t-on un recul suffisant ? Et dans le cadre des leucémies aiguës en général, quand parlez-vous de guérison ?

Karima Yakouben, expert.- A 5 ans, rémission complète sans traitement.

Michel Clanet, le vice-président.- Et vous avez dit que vous en aviez une à 5 ans. C'est cela ?

Karima Yakouben, expert.- Première infusée, c'était juin 2016. Donc en juin 2021, nous devrions prononcer la guérison pour cet enfant. Ensuite, l'enfant la plus jeune, la première, c'est un peu l'enfant pilote de la stratégie thérapeutique CAR-T cells, qui avait été infusée en avril 2012 aux Etats-Unis, ils vont publier en avril prochain les 9 ans de rémission. Donc cet enfant, elle est considérée comme guérie, avec une très bonne qualité de vie.

Serge Kouzan, membre de la CT.- Vous répondez très bien à mon interrogation.

Pierre Cochat, le Président.- C'est important. Merci beaucoup. Nous allons peut-être nous en tenir là. Merci beaucoup à nos experts. Merci, Madame Yakouben. Nous allons maintenant discuter et voter. Merci de nous laisser. Bon après-midi.

Mathilde Grande, pour la HAS.- Merci à vous. C'est bon. Elle a quitté.

(L'expert quitte la réunion.)

Pierre Cochat, le Président.- Très bien. Moi, j'ai une petite question à Etienne. Je suis loin d'être expert, mais je suis surpris dans les séquences greffe de moelle et CAR-T cells. De ce que j'ai compris des études et de ce qu'a dit Mme Yakouben, il y a tout de même des patients qui sont traités par CAR-T sans avoir eu de greffe de moelle. J'ai bien compris ou pas ? Mais comment vous faites ?

Etienne Lengliné, membre de la CT.- Je voulais développer, en effet, parce que cela peut sembler curieux. En fait, ce qu'il faut bien comprendre, c'est que la greffe de moelle dans les LAL peut être envisagée soit en première ligne quand il y a des facteurs de mauvais pronostic, des facteurs de risque de rechute importants, notamment une maladie résiduelle persistante, soit en deuxième ligne, quand on a réussi à obtenir une deuxième rémission. En fait, la greffe de moelle, par une question toute bête de rapport entre la quantité de cellules effectrices et la quantité de cellules cibles, ne peut être effectuée que dans un contexte de rémission complète. Un patient qui arrive en rechute, on ne peut lui proposer une greffe de moelle que si on utilise un traitement qui permet d'obtenir une rémission complète. On ne peut pas faire une greffe de moelle quand le *bulk* tumoral, quand la maladie n'est pas en rémission complète, parce que c'est voué à un échec. En fait, les patients qui se retrouvent dans les situations d'être éligibles à un CAR-T cell, mais qui n'ont pas reçu préalablement une greffe de moelle, ce sont des patients pour lesquels les traitements de rattrapage ou en tout cas les traitements qui ont été faits au moment de la rechute, voire parfois en première ligne, n'ont pas permis d'obtenir une rémission complète. Est-ce que cela répond à la question ?

Pierre Cochat, le Président.- Tout à fait. Deuxième question subsidiaire, est-ce qu'il existe en théorie et en pratique une interaction entre le fait d'avoir eu ou pas une greffe de moelle, puis

des CAR-T cells ou, l'inverse, parce que finalement, on a des patients qui vont se retrouver dans l'autre situation, qui vont avoir des CAR-T cells et peut-être une greffe de moelle après ?

Etienne Lengliné, membre de la CT.- La question de faire une greffe de moelle après les CAR-T cells, cela sous-entend, en effet, que vous avez votre patient qui est en rémission après les CAR-T cells et que vous identifiez des facteurs d'inquiétude quant au risque de rechute. En gros, c'est ce qu'elle a dit, c'est-à-dire qu'en particulier la perte d'aplasie B, on sait que c'est assez inquiétant quand on a un patient qui est en rémission après son CAR-T cell et que nous voyons réapparaître des lymphocytes B. Cela suggère que le CAR-T cell n'est pas persistant et que le patient a un risque de rechuter. Là, il y a peut-être une fenêtre pour organiser une greffe en se disant que cette greffe permettra le contrôle immunologique de cette rémission. Mais j'ai envie de dire que c'est assez expérimental, ce genre de stratégie. Si le patient rechute après son CAR-T cell, il se retrouve dans la même situation qu'avant sans l'option CAR-T cell. La greffe n'est pas une option, parce qu'il faudrait le mettre en rémission. Les patients qui rechutent après CAR-T cell, on peut considérer qu'ils sont à nouveau en soins palliatifs. D'ailleurs, il n'y a pas tellement de différences entre l'OS et la survie sans événement dans ces essais-là.

Pierre Cochat, le Président.- Jean-Christophe ?

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- Je me demande si, par hasard, notre hésitation n'est pas celle entre le verre à moitié plein et le verre à moitié vide. En ce sens que si j'ai bien compris, il y a un tiers de patients qui guérissent spontanément, parfois jusqu'à 5 ans et donc ils sont déclarés guéris, ce qui est absolument merveilleux ; d'un autre côté, il y a un tiers qui rechute et puis un tiers pour lequel on comprend moins bien ce qu'ils sont devenus. En fait, on est avec une partition un tiers, un tiers, un tiers. Et si l'on prend le côté « ils ont guéri », là, on devrait valoriser jusqu'à II. Le problème, c'est que ce sont les autres. Je crains que nous n'ayons pas beaucoup évolué par rapport à la première évaluation de 2018. Nous avons plus de recul, mais nous avons tout de même des hésitations : pourquoi certains patients rechutent-ils, pourquoi certains patients ne marchent-ils pas, pourquoi finalement certains patients ont-ils guéri ?

Etienne Lengliné, membre de la CT.- S'il y avait 100 % de guérison, en même temps, ce ne serait pas II que l'on mettrait.

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- Tout à fait. Je suis d'accord avec toi.

Etienne Lengliné, membre de la CT.- En revanche, je veux bien appuyer ce que tu dis sur l'idée qu'en effet, on peut envisager qu'il y a probablement une dégradation du parcours de soins chez les patients pour lesquels le traitement ne marche pas. C'est un traitement lourd. Vous avez compris qu'il est fait dans des centres qui sont parfois éloignés du domicile des enfants. Ce sont des projets qui incluent parfois un séjour en réanimation. C'est très agressif. Quand le comparateur, c'est de faire des soins palliatifs de bonne qualité, je dirais que chez ceux pour lesquels cela n'a pas marché, nous avons plutôt dégradé la qualité de la fin de vie de ces enfants. Donc, c'est tout de même probablement à prendre en compte.

Après, la quantification du bénéfice est hyper compliquée, parce les pourcentages, vous avez bien compris, que cela change en fonction du dénominateur. C'est sûr que si vous prenez

uniquement ceux qui ont été infusés, vous avez des taux de succès qui sont vraiment impressionnants pour ce stade de la maladie. On ne voit pas de guérison. La moelle osseuse, c'est un organe vital. On ne peut pas vivre pendant plusieurs semaines sans moelle osseuse, car les patients s'infectent. Ils meurent d'infection rapidement. D'avoir des survies prolongées avec des traitements dans ce contexte-là, c'est quand même assez exceptionnel.

Françoise Degos, la vice-présidente.- Pour un tiers.

Etienne Lengliné, membre de la CT.- Tout à fait et c'est pour cela que moi, je n'étais pas favorable à modifier l'évaluation.

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- Effectivement, ceux qui ont guéri, on envie de mettre une ASMR I, voire II, au milieu III et pour ceux qui sont en échec, c'est une dégradation du parcours de soins, donc c'est même moins que V. En fait, l'hésitation, c'est comment grader globalement ?

Etienne Lengliné, membre de la CT.- Mais si l'on savait à l'avance si ça marchait ou pas...

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- Tu comprends l'hésitation ou l'interrogation de ma part.

Pierre Cochat, le Président.- Ecoutez, je propose que nous passions au vote. Le Bureau était favorable à ne rien changer.

Françoise Degos, la vice-présidente.- Je voulais souligner quand même que le registre pourrait être fait.

Pierre Cochat, le Président.- Oui, c'est fondamental. En tout cas, merci pour cette analyse, Etienne. Nous pouvons passer au vote.

Elisabeth Gattulli, pour la HAS.- Donc nous votons pour le maintien ou non des conclusions précédentes.

Pierre Cochat, le Président.- Oui, moi, je ne suis pas opposé à cela, sauf s'il y avait des nuances que quelqu'un souhaite introduire. Etienne, tu es d'accord là-dessus ?

Etienne Lengliné, membre de la CT.- Oui.

Pierre Cochat, le Président.- OK.

Elisabeth Gattulli, pour la HAS.- Nous commençons.

Pierre Cochat, le Président.- Avant, nous pouvons peut-être rappeler l'évaluation précédente, pour que tout le monde soit bien au clair.

Elisabeth Gattulli, pour la HAS.- C'est un SMR important.

Pierre Cochat, le Président.- ASMR III.

Elisabeth Gattulli, pour la HAS.- Dans la stratégie thérapeutique.

Mathilde Grande, pour la HAS.- Excusez-moi, il y a l'ISP que je voulais vous rappeler. Je suis en train de le chercher pour que vous ayez la vue globale. J'ai un doute. Donc, ils n'ont pas eu d'ISP. Le laboratoire n'en revendique pas.

Pierre Cochat, le Président.- Cela me paraît légitime.

Mathilde Grande, pour la HAS.- Je voulais vous le rappeler.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Elisabeth Gattulli, pour la HAS.- Nous avons 20 voix pour le maintien des conclusions précédentes.

Françoise Degos, la vice-présidente.- Nous le revoyons dans combien de temps et quel délai leur donnons-nous pour mettre leur registre au carré ?

Le Chef de Projet, pour la HAS.- Dans l'avis d'inscription, vous aviez demandé le dépôt annuel des données complémentaires demandées. Le prochain dépôt, c'est en décembre 2021. Après, sur la base des nouvelles données qui seront déposées, vous pourrez envisager ou pas une nouvelle réévaluation du dossier.

Pierre Cochat, le Président.- OK, nous continuons avec les CAR-T, mais cette fois-ci, dans le lymphome.

Mathilde Grande, pour la HAS.- Pierre, excusez-moi, je voulais parler de l'étude en vie réelle. Le chef de projet de la HAS peut-il relire le maille ? *A priori*, il faut quand même que dans vos recommandations, on souligne la difficulté qu'il y a eu à l'évaluation dans un contexte où l'on a quand même un recul de 2 ans et même que les données sont extrêmement préliminaires et que vous maintenez votre demande d'étude en l'état.

Pierre Cochat, le Président.- Nous pouvons même peut-être le formuler en faisant un peu le bilan justement du caractère incomplet des résultats obtenus jusque-là, non ?

Mathilde Grande, pour la HAS.- Dans ce cas-là, ce serait considérant...

Pierre Cochat, le Président.- Le manque d'informations fournies par le suivi actuel.

Mathilde Grande, pour la HAS.- Et les incertitudes qui perdurent, même si tous les résultats convergent vers l'intérêt de ces médicaments, vous maintenez l'étude. Vous souhaitez toujours être destinataires tous les ans des résultats. Je pense qu'il faut annoncer que vous procéderez à une nouvelle réévaluation dans 3 ans. Je pense qu'il faut mettre un terme.

Pierre Cochat, le Président.- D'accord. 3 ans, cela te semble bien, Etienne ?

Etienne Lengliné, membre de la CT.- Oui, 2 ans ou 3 ans ou 1 an, je ne sais pas. Là, les centres vont inclure, je pense. J'ose imaginer que c'était la mise en place du registre qui était complexe. Une fois que c'est mis en place, c'est tout de même plus simple d'inclure les patients.

Françoise Degos, la vice-présidente.- Nous pouvons rajouter que nous accorderons une attention toute particulière à la bonne tenue du registre et laisser comprendre que s'il n'y a pas de registre, cela risque de ne pas bien se passer.

Mathilde Grande, pour la HAS.- Oui, tout à fait. Nous pouvons dire que vous appelez tous les centres prescripteurs à collecter les données au sein des initiatives en cours. On peut mettre quelque chose en vue de la réévaluation par la Commission de transparence.

Françoise Degos, la vice-présidente.- Parce qu'ils ont l'air de dire qu'il y a des registres sauvages. Ça n'a pas de sens.

Etienne Lengliné, membre de la CT.- Qui sont même publiés.

Françoise Degos, la vice-présidente.- Ils sont publiés en plus. Vous voyez un peu où on va. On est en pleine France.

Jean-Pierre Thierry, membre de la CT.- Excusez-moi, mais pour revenir sur la saga des registres en France qui est une histoire douloureuse, peut-être qu'il faut une réévaluation à 1 an plutôt qu'à 3 ans pour mettre un peu plus d'attention à la tenue du registre ?

Mathilde Grande, pour la HAS.- Complètement. On peut le mettre dans 1 an. C'est juste que le 1 an, il est un petit peu court dans le sens où le temps qu'ils déposent le dossier, en fait, cela fait 9 mois. Là, cela débute, vous l'avez vu : 6 centres qualifiés sur les 12 qui prescrivent. Mais bon, nous pouvons mettre 1 an si vous le souhaitez. Nous pouvons annoncer une réévaluation dans 1 an.

Etienne Lengliné, membre de la CT.- Il ne faut peut-être pas que l'on fasse une demi-CT tous les ans, si on a 18 malades inanalysables.

Pierre Cochat, le Président.- Je pense que 1 an, nous sommes trop courts. Là, je suis d'accord.

Mathilde Grande, pour la HAS.- Nous partirions sur 2 ans. Nous pouvons expliquer que nous appelons à une structuration des données.

Françoise Degos, la vice-présidente.- Et l'homogénéisation du registre, parce que ce n'est quand même pas normal qu'il y en ait qui publient dans leur coin.

Mathilde Grande, pour la HAS.- OK. Nous vous soumettrons cela.

Etienne Lengliné, membre de la CT.- Il faut bien voir que le registre ne va pas non plus bouleverser l'idée que nous avons de ces traitements. J'ai fait la liste de toutes les limites que nous avons eues dans l'évaluation initiale. Le registre pourrait potentiellement en résoudre partiellement quelques-unes, mais cela ne change pas que cela reste des essais de phase 2 non randomisés. Ce sont des analyses per-protocoles, etc. Donc, il ne faut pas non plus imaginer que cela va aider.

Jean-Pierre Thierry, membre de la CT.- Un registre, c'est un investissement de l'organisation et des ressources humaines. Donc, c'est pour cela que je disais 1 an. C'est pour mettre la pression sur les financeurs du registre, parce que si tu le mets à 2 ans, ils vont facturer les

médicaments au fil de l'eau, puisqu'ils raisonnent sur des exercices annuels, mais il n'y aura pas d'investissement, parce que l'on ne met pas assez de pression et pas assez de leviers pour que des registres s'organisent en France. Ce n'est pas seulement dans ce domaine. C'est d'une façon très générale. On est à la rue dans les registres.

Etienne Lengliné, membre de la CT.- C'est intéressant ce que tu dis.

Pierre Cochat, le Président.- Mais nous tombons quand même sur le problème de la faisabilité, du nombre de patients, du besoin d'un recul un peu plus important. Je l'entends bien aussi, mais ne pouvons-nous pas essayer d'avoir un levier supplémentaire en envoyant nos conclusions nommément aux organisateurs du registre ?

Mathilde Grande, pour la HAS.- Ce serait plutôt aux centres.

Pierre Cochat, le Président.- Les deux.

Mathilde Grande, pour la HAS.- Bien sûr. En effet, il faut que nous voyions peut-être sur un plan de communication, mais pour faire savoir. Tout à fait, les sociétés savantes, les centres.

Pierre Cochat, le Président.- Avec un petit mot d'accompagnement.

Bernard Guillot, membre de la CT.- Le Président de la Commission ne peut-il pas demander à rencontrer la société savante ou les représentants qui sont censés mettre le registre en place, en leur mettant la pression de manière précise, avec une collaboration entre la HAS et la société savante positive ?

Le Chef de Projet, pour la HAS.- Je pense que le groupe coopérateur qui s'occupe de ce registre, ils seront très contents de savoir qu'il y a un appui de la HAS pour que les centres accélèrent l'activation de leurs données dans le registre. C'est plus à ce niveau-là.

Pierre Cochat, le Président.- Un courrier personnalisé peut suffire en disant que nous pouvons les rencontrer.

Mathilde Grande, pour la HAS.- Nous préparerons cela après l'adoption pour diffuser l'avis. Il n'y a pas de souci. Nous l'avons en tête. Je le note. Nous ferons cela.