



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 3 mars 2021

Commission de Transparence

**KYMRIAH $1,2 \times 10^6$ – 6×10^8 cellules (LDGCB) –
Réévaluation SMR et ASMR**

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. KYMRIAH 1,2 x 10⁶ – 6 x 10⁸ cellules (LDGCB) – Réévaluation SMR et ASMR

Pierre Cochat, le Président.- Nous passons au lymphome. Nous faisons rentrer M. Quesnel.

Elisabeth Gattulli, pour la HAS.- Oui. Tous les membres peuvent assister et voter. Concernant M. Quesnel, il n'a pas non plus de lien de nature à le placer en situation de conflit d'intérêt. Je le fais rentrer.

(L'expert, M. Bruno Quesnel, entre en séance.)

Pierre Cochat, le Président.- Bonjour, Monsieur Quesnel. Toutes nos excuses pour l'attente qui est indépendante de notre volonté. J'espère que vous ne nous en voudrez pas trop, mais je vous remercie en tout cas de nous consacrer un peu de temps pour l'étude de deux dossiers en un, finalement, sur le thème du lymphome, mais avec les CAR-T cells.

Nous allons commencer par une présentation par nos chefs de projet, ensuite vous, une association de patients et le Docteur Lengliné. Je propose, si vous en êtes tous d'accord, que nous regroupions peut-être les deux présentations.

Le Chef de Projet, pour la HAS.- Je vais essayer d'être rapide et je vous présente conjointement les deux spécialités KYMRIAH et YESCARTA, encore une fois, dans le cadre de leur réévaluation dans l'indication lymphome, une réévaluation qui était à votre demande.

Il s'agit d'AMM obtenue en août 2018 dans deux indications qui sont proches. Pour KYMRIAH, il s'agit du traitement des patients adultes atteints de lymphome diffus à grandes cellules B réfractaire ou en rechute après deux traitements systémiques ou plus. Pour YESCARTA, il s'agit d'une indication qui est similaire, mais qui n'est pas restreinte aux lymphomes diffus à grandes cellules B, mais qui inclut également un sous-type qui est le lymphome médiastinal primitif à grandes cellules B et également réfractaire ou en rechute après deux traitements systémiques ou plus.

Je ne reviens pas du tout sur le besoin et la stratégie thérapeutique pour aller vite et parce que cela sera peut-être présenté par les experts. Pour faire un bref rappel sur la précédente évaluation de la CT de ces deux produits dans le lymphome, qui a eu lieu également en décembre 2018, cette évaluation était basée sur les résultats des études pivot de phase 2 non comparatives, l'étude pivot JULIET pour KYMRIAH et l'étude de pivot ZUMA-1 pour YESCARTA, ainsi que sur les résultats de comparaisons indirectes menées avec ajustement (MAIC) par rapport aux chimiothérapies de rattrapage et dont, d'ailleurs, le niveau de preuve avait été jugé discutable.

Sur la base de ces résultats, la Commission avait souligné plusieurs éléments de discussion et de réserves, notamment la quantification de l'effet clinique qui était délicate en raison de l'absence d'études comparatives, alors qu'elles étaient faisables, la nécessité de disposer de

données à plus long terme sur un nombre plus important de patients, en représentativité des patients en rechute ou réfractaire à plusieurs lignes de traitement. En outre, les facteurs prédictifs de réponse n'étaient pas établis pour identifier les patients qui seraient les plus susceptibles de bénéficier du traitement. Je cite l'absence d'informations sur le contenu de la poche et sur la persistance du CAR-T ou encore le profil de tolérance à court terme, avec une prise en charge en réanimation et des événements indésirables qui pouvaient être fatals, et l'absence de données de tolérance à long terme.

En termes de conclusion, vous le voyez sur la slide, la Commission avait octroyé à KYMRIAH et YESCARTA, un SMR important sans ISP et avait précisé que leur place dans la stratégie thérapeutique se situait en troisième ligne et plus chez des patients avec un antécédent d'autogreffe s'ils étaient éligibles, et avec un état général et une espérance de vie compatible. Concernant la SMR, la Commission avait octroyé une ASMR IV à KYMRIAH et une ASMR III à YESCARTA, toutes deux en termes d'efficacité par rapport à la prise en charge historique. Tout comme dans la LAL, elle avait demandé à être destinataire de données : des données de suivi des études pivots, des données de l'ATU et du post-ATU, des données de l'étude d'efficacité post-autorisation pour KYMRIAH et la mise en place d'un registre commun aux médicaments à base de cellules CAR-T.

Dans le cadre de la présente réévaluation, le laboratoire Gilead pour YESCARTA sollicite le maintien du SMR important et de l'ASMR de niveau II. Le laboratoire Novartis pour KYMRIAH sollicite le maintien du SMR important et revendique une ASMR de niveau III, comme pour YESCARTA. Beaucoup de données ont été fournies dans les dossiers des laboratoires, notamment observationnelles. Les données qui ont été retenues et décrites dans le document préparatoire sont les suivantes. Il y avait l'actualisation des études pivots JULIET et ZUMA-1, sur laquelle je vais revenir très rapidement, l'actualisation des comparaisons indirectes par rapport au traitement de rattrapage, ainsi que des comparaisons indirectes par rapport à YESCARTA ou à KYMRIAH en fonction du produit dont je ne parlerai pas, qui sont décrites succinctement dans l'avis, mais qui font l'objet de plusieurs limites, ainsi que les résultats préliminaires du registre DESCAR-T et des données observationnelles de plusieurs ordres, notamment des données observationnelles françaises *via* les rapports d'ATU, ainsi que les résultats préliminaires de l'étude PASS pour KYMRIAH basée sur les registres EBMT et CIBMTR.

Rapidement pour KYMRIAH, je parlerai juste de l'étude pivot et du registre DESCAR-T. L'étude pivot JULIET, c'était une étude de phase 2 non comparative, qui a inclus 167 patients qui avaient été leucaphérésés, dont 115 qui ont été traités. Lors de l'analyse actualisée en date du 20 février 2020, il y avait un suivi médian de 40,3 mois. Dans la population en ITT modifiée, c'est-à-dire chez les patients effectivement traités, le pourcentage de réponses globales était de 54,5 %, dont 41,4 % de réponses complètes. Dans la population ITT, donc chez tous les patients inclus, les patients leucaphérésés, le pourcentage de réponse globale était de 36,5 %, avec 27 % de réponses complètes, la médiane de réponse n'était toujours pas atteinte et, concernant la survie globale, la médiane était de 11,1 mois dans la population en ITT modifiée et de 8,2 mois dans la population ITT.

Concernant le registre DESCAR-T, les données fournies sont issues d'une analyse préliminaire au 1^{er} septembre 2020, avec un suivi médian de 3,3 mois. De la même façon que dans la LAL, nous n'avions peu de patients, peu de centres activés, un suivi court et des données manquantes assez nombreuses et des données non monitorées. Ainsi, 91 patients ont été inclus, dont 83 qui ont eu une leucaphérèse et 44 qui ont été effectivement traités. A la date d'extraction des données, avec un suivi médian de 3,3 mois, la survie globale médiane était de 7,7 mois. Concernant le taux de réponse globale à 3 mois, il était de 40,6 % et la durée médiane de réponse était de 5,8 mois.

Concernant la tolérance, environ 60 % des patients de l'étude JULIET ou du registre ont présenté un syndrome de relargage cytokinique, dont 15 à 25 % qui sont de grade III ou plus. Concernant les événements indésirables neurologiques, ils ont concerné 13 % des patients du registre et 24 % des patients de l'étude JULIET.

Sur cette slide, c'est simplement un récapitulatif de l'étude JULIET pour vous dire que parmi les 115 patients traités à la date d'analyse, 161 patients avaient obtenu une réponse complète ou une réponse partielle, soit 53 % des patients, et parmi ceux-ci, à la date d'analyse, 26 patients étaient toujours en réponse, soit 23 % des patients traités après un suivi médian de plus de 40 mois. A la date d'analyse, un peu moins de 40 % des patients étaient toujours en vie.

Pour YESCARTA rapidement, il s'agissait aussi d'une étude de phase 2 non comparative, qui a inclus 111 patients, leucaphérésés, dont 101 qui ont été traités lors de l'analyse qui datait du 11 août 2018, avec un suivi médian qui était de 27,1 mois. Les résultats étaient en ligne avec ceux précédemment analysés par la Commission. Selon l'évaluation par le comité indépendant, le pourcentage de réponses objectives était de 74 %, dont 54 % de réponses complètes. C'était dans la population en ITT modifiée chez les patients traités. Dans la population en ITT, c'était 68 % de réponses globales, dont 50 % de réponses complètes, d'une durée médiane de réponse de 11,1 mois et une survie globale médiane de 17,4 mois.

Concernant le registre DESCAR-T, toujours au 1^{er} septembre 2020, avec un suivi médian de 3,3 mois, parmi 197 patients éligibles, 37 patients étaient décédés. La médiane de survie globale était estimée à 14,3 mois et le taux de réponse globale à 41,1 %, dont 24,7 % de réponses complètes.

Je ne vous ai pas parlé de la tolérance. Environ 90 % des patients ont présenté un syndrome de relargage cytokinique et environ 30 % des patients avaient un événement indésirable neurologique sévère de grade III ou plus.

Voilà un récapitulatif de l'étude pivot ZUMA-1 au *cut-off* d'août 2018, avec 27,1 mois de suivi médian. 83 % des patients traités avaient obtenu une réponse complète ou une réponse partielle. A la date d'analyse, 39 % étaient toujours en réponse et 50 % étaient toujours en vie. Voilà à peu près pour les principaux éléments. Je laisse la parole aux experts.

Pierre Cochat, le Président. - C'est à vous, Monsieur Quesnel.

Commission de Transparence

**KYMRIA[®] 1,2 x 10⁶ – 6 x 10⁸ cellules (LDGCB) –
Réévaluation SMR et ASMR**

Bruno Quesnel, expert.- Bonjour. Je vais faire pareil. Je vais essayer de mettre en parallèle les deux CAR-T. Juste un tout petit rappel sur la population à laquelle on s'intéresse, la population des lymphomes à grandes cellules B en troisième ligne. C'est une population qui est particulièrement grave. C'est ce qu'il faut bien garder à l'esprit, puisque les lymphomes diffus à grandes cellules B sont en gros traités par R-CHOP ou équivalent de première ligne. Les patients en deuxième ligne reçoivent un rattrapage et une autogreffe quand ils peuvent. Ceux qui ne peuvent pas ont déjà un principe défavorable sur la première rechute. Sur la deuxième rechute, en fait, il n'y a pas de standard vraiment. Les médianes de survie sont courtes et les patients sont incurables, sauf exception. Clairement, les CAR-T se positionnent par rapport à cette situation de patients sans possibilité, *a priori*, de guérison.

Juste un mot avant de parler des résultats eux-mêmes. Un tout petit rappel sur la différence entre les deux CAR-T et sur leur mode d'action qui explique, je pense, les données cliniques, maintenant que l'on a du recul. Vous savez que pour le CAR-T de Novartis, le KYMRIAH, il y a des différences logistiques, notamment la congélation du produit d'aphérèse avant que l'introduction soit faite *ex vivo*. Donc ça, c'est un paramètre important. Je vais revenir là-dessus.

L'autre aspect surtout, c'est le CAR-T lui-même, puisque l'un comporte un domaine de costimulation par le 4-1BB et l'autre, le YESCARTA, comporte un domaine de costimulation par le CD28. On a aujourd'hui, quelle que soit l'hémapathie, un corpus scientifique préclinique et de données en (*inaudible*) biologique important, qui différencie bien les modes d'action de ces deux CAR-T. Tous les CAR-T avec domaine de costimulation de type 4-1BB ont une expansion plus lente. En fait, *in vivo*, une fois qu'ils sont injectés, les cellules T ont un métabolisme qui est différent. Vous avez par contre, une persistance qui est plus importante.

A l'inverse, lorsque vous avez des CAR-T comme le YESCARTA avec un domaine de costimulation CD28, vous allez avoir une expansion qui est beaucoup plus rapide, un pic important en fait, ce qui explique, finalement, que la quantité de ce qui est injecté a assez peu d'importance, en tout cas dans cette indication. Par contre, on a une contraction de la population qui est plus rapide et une perte plus rapide du CAR-T. Donc ça, ce sont des données qui sont aujourd'hui scientifiquement bien solides.

J'aborde cela, parce que cela a été un élément pour évaluer ces deux CAR-T. J'ai eu un biais, si je puis dire, en tout cas une grille d'analyse un peu différente. Je me suis concentré notamment sur les données de survie à long terme et éventuellement les toxicités, puisqu'on est dans une situation où on a une population qui n'est pas normalement curable avec les traitements standards, avec des produits qui ont une logistique élevée et une toxicité à court terme qui est importante. Surtout, je pense, le critère le plus important, c'est de savoir si finalement on va avoir un plateau de survie à long terme des patients sans trop de séquelles ou sans séquelles, pour lesquels, effectivement, on peut les assimiler à d'éventuelles guérisons, ce qui permettrait d'avoir une amélioration du service médical rendu important ou pas.

Lorsque l'on regarde les données de KYMRIAH, cela reflète un petit peu finalement cette différence d'action biologique. Pour les deux essais, le problème, c'est que vous avez peu de données de long terme. Finalement, les données de long terme de suivi qui vous permettent de voir s'il y a un plateau, tiennent essentiellement aux deux essais princeps d'enregistrement, JULIET et ZUMA-1 d'un côté, et puis quelques données qui proviennent d'essais, éventuellement d'essais lorsque ces CAR-T étaient à un stade encore universitaire, avant d'être repris par les deux compagnies. Vous avez peu de données fragmentaires. L'essentiel des données apportées par les registres, ce sont des données de toxicité à court terme et de taux de réponse. Elles nous apportent assez peu de renseignements finalement sur le plateau de survie.

Ainsi, si l'on regarde sur ces deux essais, donc en particulier pour l'essai JULIET pour KYMRIAH, effectivement avec les données actualisées, le *follow-up* est maintenant de l'ordre de 40 mois. Je ne vais pas revenir sur les données qui ont été fournies tout à l'heure, mais qui étaient actualisées. Semble-t-il que l'on a un plateau de survie qui est en gros supérieur à 30 %. Je globalise à peu près, mais c'est un petit peu ce que l'on a. Sur ces données de long terme, il semble se dessiner un plateau avec un *follow-up* sur ces études princeps. La petite difficulté, c'est que nous n'avons pas de données supports par les autres études sur la survie à long terme et cela manque un peu.

Si l'on regarde les données de registre, ce que l'on peut voir, ce sont les taux de réponse entre les données de registre et ces princeps qui sont identiques. Il n'y a vraiment pas de différence. D'ailleurs, c'est vrai pour les deux CAR-T, que ce soit YESCARTA ou KYMRIAH. En fait, les taux de réponse sont reproductibles, que ce soit dans la vraie vie ou que ce soit dans l'étude d'enregistrement. Par ailleurs, ce sont les taux de réponse globaux, mais les taux de réponses complètes avec le *follow-up* que nous avons maintenant, montrent qu'ils se complètent avec beaucoup de réponses partielles. Finalement, c'est en accord avec le mécanisme d'action des CAR-T. Cela se transforme en des taux de réponses complètes au bout de 3 ou 4 mois à peu près et vous avez une augmentation du taux de réponses complètes.

La seule chose que l'on peut regarder sur les courbes de survie, c'est de voir si leur format avec des *follow-up* courts dans les données de vraie vie se dessine à peu près de la même façon que malheureusement les deux seules études que l'on a pour l'un et pour l'autre, pour apprécier la survie à long terme.

Pour KYMRIAH, les données annoncées dans les différentes études de vraie vie montrent des courbes de survie qui sont à peu près identiques, on va dire, dans les six premiers mois à un an. Il y a un petit bémol sur l'étude DESCAR-T qui est l'étude de « *real life* » française, avec les limites qui ont été évoquées tout à l'heure, c'est-à-dire que d'une part le *follow-up* est très court et d'autre part – et c'est bien connu –, tous les centres n'ont pas remonté leurs données et elles n'ont pas été monitorées. Cependant, on a l'impression d'une courbe de survie qui est un petit peu moins bonne par rapport aux autres études. On n'est pas tout à fait sûr qu'avec les données DESCAR-T, on va avoir un plateau de survie, contrairement à l'étude JULIET et ce qui semble s'amorcer sur les autres études. C'est un petit peu curieux. On peut se demander

s'il n'y a pas un biais de représentativité ou des patients un peu particuliers qui ont été inclus dans le registre DESCAR-T pour l'instant.

Globalement, on est sur un plateau de survie pour KYMRIA qui est à peu près à 30 %. Pour le YESCARTA, lorsque l'on regarde sur l'étude de ZUMA-1, puisqu'on a un petit peu plus de données de long terme, car une étude a été faite à partir du CAR-T universitaire pour laquelle on a un *follow-up* maintenant depuis plus d'une quarantaine de mois, on a un plateau de survie qui est probablement un peu supérieur, qui doit être situé aux alentours de 40 % à peu près avec le même *follow-up*.

On ne peut pas comparer les deux à l'heure actuelle, je pense, parce qu'il n'y a pas assez de données. Les deux laboratoires ont fait des comparaisons l'un *versus* l'autre, en essayant d'ajuster les populations. Je ne suis pas statisticien. Je ne peux pas me prononcer sur la validité de ces comparaisons, mais vous remarquerez que dans les deux documents qu'ils ont fournis chacun, ils ont fait la même comparaison et ils aboutissent à la conclusion inverse. Bien entendu, leur champion est toujours devant. Je pense que la comparaison n'est pas possible ou difficilement possible, accessoirement parce que les populations n'étaient pas exactement les mêmes. Les *bridgings* n'étaient pas les mêmes, puisqu'un élément important des CAR-T, c'est de les traiter en attendant, puisqu'une fois que votre produit d'aphérèse a été collecté et que le produit doit être transduit *ex vivo*, fabriqué et renvoyé, il faut que le patient tienne. Je vous rappelle que ce sont des patients en troisième ligne, donc des patients graves, avec des progressions assez rapides. Cela tient souvent du bricolage et vous devez essayer de tenir vos patients. La procédure n'a pas été la même, que ce soit dans les essais KYMRIA et dans les essais YESCARTA. Forcément, cela induit des différences de populations qui sont très importantes et c'est difficile de comparer. Globalement, ce que j'en conclus pour l'instant, c'est que pour les deux CAR-T, on a, semble-t-il, un plateau de survie, maintenant avec un *follow-up* long, au moins sur les études princeps. On a un amorçage de ces courbes qui semble se confirmer, mais avec un *follow-up* court sur les études observationnelles. On peut faire l'hypothèse, mais on ne peut pas l'affirmer, car il n'y a pas les données qui permettent de l'affirmer formellement que le YESCARTA devrait donner un plateau de survie à terme un peu supérieur à celui de KYMRIA. C'est difficile de le dire pour l'instant dans ces proportions. Ça, c'est en termes d'efficacité.

En termes de tolérance, on a des niveaux de tolérance qui reflètent le mode d'action biologique des CAR-T respectifs. La tolérance dans YESCARTA est moins bonne, immédiate. Vous avez notamment une proportion importante d'événements de grade II neurologiques qui posent problème, avec quelques décès précoces qui sont probablement moins importants. Il y a une courbe d'apprentissage par les centres qui utilisent les CAR-T. La prise en charge est meilleure, mais vous avez globalement un taux d'événements indésirables et notamment des événements indésirables supérieurs ou égaux au grade III, plus élevés clairement, en gros 20 % d'événements supplémentaires pour le YESCARTA *versus* le KYMRIA. Le KYMRIA est un peu mieux toléré. Il donne un peu moins de réponses initiales. En gros, vous avez 20 % de toxicité en plus et 20 % d'efficacité sur le taux de réponse immédiat pour l'un et pour l'autre. Vous avez vraiment des résultats en miroir.

Alors qu'en est-il de la toxicité à long terme qui est rapportée ? Ici, il y a un complément pour les toxicités à court terme. Il n'y a pas d'évènement nouveau ou en tout cas de signal de toxicité particulière supplémentaire par rapport aux études maintenant que l'on a un *follow-up* plus important. Et là, on a par contre une masse de patients plus importante. D'ailleurs, que ce soit dans le lymphome ou dans les autres indications en cours d'essai pour ces deux CAR-T, on reste toujours sur les toxicités de type neurologique et les toxicités de type CRS qui sont maintenant bien prises en charge, qui sont bien managées par les équipes. On a une petite précision sur les syndromes d'activation macrophagique qui ont été individualisés un peu plus par rapport au CRS, et qui sont finalement une variation du CRS. Ainsi, sur la toxicité immédiate, il n'y a pas vraiment d'évènement ou de signal nouveau qui était juste une accumulation de données qui est un peu plus importante.

Sur le long terme, vous avez des cytopénies dans les deux qui sont un peu plus importantes pour le YESCARTA, qui reflètent là aussi l'action plus rapide et le pic plus important probablement du YESCARTA, mais ce n'est pas relié à des toxicités infectieuses majeures. A long terme, la principale séquelle pour ces patients dans le plateau, c'est l'hypogammaglobulinémie. C'est lié au mode d'action. Vous allez déléter les populations B. Globalement, on est à peu près sur des taux équivalents. Il y a probablement un peu plus d'hypogammaglobulinémie quand on regarde les données avec le KYMRIAH. On doit être à 25 % d'hypogammaglobulinémie, sans qu'on ait de détail très précis quand même sur ce niveau d'hypogammaglobulinémie. Notamment, on n'a pas de comparaison entre les deux sur la quantité d'immunoglobulines nécessaires. C'est un point important, surtout dans une période où les immunoglobulines polyvalentes sont souvent en rupture d'approvisionnement. On n'a pas de comparaison stricte. On sait qu'on a 25 % environ des patients sous KYMRIAH qui vont avoir une hypogammaglobulinémie qui va se prolonger. Un quart d'entre eux, cela va se corriger au bout de 1 ou 2 ans environ. Et on a un taux un peu plus faible pour le YESCARTA, mais on a quand même 20 % des patients qui vont avoir une hypogammaglobulinémie, avec là aussi une petite proportion de patients, chez qui cela va se corriger un peu plus fréquemment, parce que vous perdez plus rapidement le CAR-T avec le YESCARTA qu'avec le KYMRIAH. Ainsi, les données de long terme ne donnent pas de signal nouveau. On a juste un *follow-up* plus important qui nous montre principalement ce risque d'hypogammaglobulinémie, mais sans associer à des toxicités.

La conclusion à la lecture des données est exactement en accord avec les données d'activité biologique des deux CAR-T. Le KYMRIAH a une activité plus lente, donne des taux de réponse moins importants, a une tolérance immédiate qui est meilleure par rapport au YESCARTA. Le KYMRIAH a son activité en miroir. Il est plus actif, donc plus de réponses. Probablement, on peut faire l'hypothèse, mais encore une fois, on n'a pas les données aujourd'hui pour l'affirmer formellement, qu'il donnera plus, à terme, de patients guéris, sur cette population particulièrement grave.

Un dernier point important, c'est l'aspect logistique. Il me semble important, mais c'est un avis personnel, de disposer des deux CAR-T pour traiter ces patients actuellement. Pour le KYMRIAH, vous allez congeler le produit d'aphérèse, ce qui vous permet de programmer plus

facilement la collection. La collection en général dans les CAR-T, ce n'est pas uniquement le lymphome (dans les LAL, c'est une vraie question), c'est d'arriver à avoir le bon timing pour collecter votre produit d'aphérèse. C'est souvent très difficile, parce que ce sont des malades en progression avec éventuellement des cellules circulantes. Les traitements de *bridging* que vous utilisez vont entraîner des lymphopénies, et cela va être très difficile à collecter. Il faut au moins 300 lymphocytes/mm³ pour pouvoir fabriquer votre CAR-T. C'est souvent très difficile. Après, il va falloir une stratégie de *bridging* en attente. Ce *bridging*, maintenant, il s'est raccourci. Il est de 28 jours avec l'augmentation de production, aussi bien de Novartis que (*inaudible*), mais un mois, c'est long pour ces patients. La possibilité pour le KYMRIAH de programmer cette aphérèse plus aisément et d'avoir le produit complet, à mon avis, est un avantage logistique qui est important et qui en fait quelque chose de complémentaire par rapport au YESCARTA. Voilà un peu ma vue globale des données.

Pierre Cochat, le Président. - Merci beaucoup. Etienne ?

Etienne Lengliné, membre de la CT. - Je vais essayer d'aller vite, parce que beaucoup de choses ont déjà été dites. En gros, on se trouve avec une grande partie des questions posées qui sont les mêmes que pour le dossier LAL. Il faudrait peut-être justement insister sur les différences avec le dossier LAL. La première différence, ça a été dit, mais je voudrais peut-être insister, c'est sur le caractère cliniquement pertinent du critère de jugement principal des études. En effet, dans cette situation de lymphome très avancé l'enjeu, c'est vraiment que les patients ne rechutent pas et soient éventuellement guéris. Le critère de réponse global qui mélange en plus des réponses partielles et des réponses complètes n'est pas un critère cliniquement pertinent eu égard au besoin médical dans cette situation. Surtout qu'on a clairement l'impression que les patients qui obtiennent une réponse partielle ne vont pas du tout comme les patients qui obtiennent comme meilleure réponse, une réponse complète. En plus, ce n'est même pas un bon critère intermédiaire. Je crois qu'il ne faut pas le regarder. Ce n'est pas comme dans une leucémie aigüe ou être en rémission complète, où vous avez une moelle qui marche. C'est le premier point.

Le deuxième point, c'est plutôt pour avoir en tête les informations qui concernent les études cliniques, parce que dans le fond, les données les moins fragiles que l'on ait dans cette réévaluation, encore une fois, c'est l'actualisation des données des études cliniques, éventuellement une cohorte observationnelle américaine CIBMTR. Je reviens sur les études cliniques. Les lymphomes B diffus à grandes cellules, ce sont des maladies très hétérogènes et il y avait deux processus de sélection pour rentrer dans l'étude qui étaient très différents l'un de l'autre. C'est important pour comprendre encore une fois les différences éventuellement de pourcentages et que l'on n'a probablement pas les mêmes dénominateurs. C'est affreux de devoir faire ce genre de mécanisme intellectuel, mais en résumé, les patients qui étaient considérés pour l'étude KYMRIAH, ce sont des patients pour lesquels on pouvait les aphérer quand on voulait. Quand le moment est opportun, on identifie une situation de refus ou de maladie réfractaire, on fait une aphérèse et on screene pour l'inclusion dans l'essai. Ensuite, quand le patient a les critères d'inclusion et pas de critère d'exclusion et que le laboratoire est prêt à recevoir le produit, on envoie le produit d'aphérèse, ce qui peut conduire à avoir inclus

des patients avec des maladies peut-être plus agressives, pas forcément plus graves, parce qu'ils ont tous des maladies très graves, mais disons qu'il y a peut-être eu moins de sélection ou une situation plus proche de ce que l'on voit dans l'avis hors essai.

Dans l'essai YESCARTA, c'était différent, c'est-à-dire que les patients qui étaient considérés, il fallait appeler pour avoir un *slot* d'inclusion. Il fallait réserver à un moment où le laboratoire était en capacité de recevoir le produit. Puisque c'est un produit frais, il faut que cela parte le jour où l'aphérèse a lieu. Tout cela pour dire qu'il faut encore une fois se méfier de ces magnifiques courbes de survie qui ont toutes une censure à gauche. On ne sait pas combien de patients ont été éliminés dans le processus de sélection d'une étude et de l'autre. Encore une fois, on nous présente évidemment des analyses qui ne sont pas des analyses en intention de traitement.

Ceci étant dit, on a deux éléments qui sont plutôt rassurants et qui sont les mêmes que pour le dossier lymphome. On a plus de suivi et les données des diverses cohortes, avec leurs limites, sont relativement concordantes. Il y a une proportion de patients qui ne rechutent pas. J'ai quand même l'impression qu'on n'est pas exactement dans le même contexte que la LAL et c'est difficile de dire aujourd'hui, avec le suivi qu'on a, qu'il y a un plateau de survie, contrairement à la LAL où on a quand même l'impression qu'après un certain temps, il n'y a plus d'évènement de rechute. Là, on voit même tardivement des patients qui rechutent. Les survies globales et les survies sans progression qui sont décrites sont, en effet, impressionnantes eu égard de la situation médicale des patients. Néanmoins, je rejoindrai la question de Michel au cours de la première évaluation. Je ne sais pas encore s'il y a des patients réellement guéris, probablement que oui, mais c'est moins confortable avec cette remarque, notamment sur les cohortes observationnelles, où on n'a pas toujours l'impression qu'il y a un plateau. Avec les données des essais, on a plutôt l'impression.

Sur la quantification de l'effet, c'est pareil. On a les mêmes préoccupations que lors de l'évaluation initiale, mais cela ne sera pas modifié.

La comparaison des deux, je crois qu'elle n'est pas faisable. Encore une fois, les essais étaient vraiment construits de façon extrêmement différente. Par rapport aux populations d'inclusion, probablement que ce n'était tout de même pas exactement les mêmes patients. On a un traitement qui s'adresse à des patients qui sont dans des contextes médicaux extrêmement avancés, des médianes de survie pour lesquelles on ne s'attend pas à ce qu'elles dépassent un an. En effet, on observe vraisemblablement une proportion de patients qui est difficile à chiffrer, mais qui obtient des réponses et des survies prolongées. Je crois que c'est tout ce qu'on peut en dire. On peut encore une fois appuyer sur la déception de l'absence d'exploitabilité de la base de ce CAR-T qui aurait permis de répondre à certaines questions concernant la sélection des malades. C'est un peu dommage.

Moi, j'avais à peu près la même position que pour le dossier LAL, c'est-à-dire que les nouvelles données que l'on a ne semblaient pas particulièrement de nature à modifier l'évaluation initiale que l'on avait, parce que les questions que l'on avait sont toujours des questions. On

a un peu plus de suivi. On n'a pas trop d'inquiétude sur la toxicité long terme, en effet, grâce à ce suivi. Les données sont relativement concordantes entre elles, mais cela ne répond pas au fait que ce sont des phases 2 ou des cohortes observationnelles, qu'il y a une sélection des malades, etc. C'est tout ce qu'on a discuté antérieurement. Je m'arrête là, parce que je crois que Bruno a fait une analyse vraiment large des données de réévaluation et que l'on est en retard.

Pierre Cochat, le Président.- Merci à tous les deux. Nous avons un rapport d'une association de patients.

Jean-Pierre Thierry, membre de la CT.- Oui, en fait, ce sont deux contributions, pour YESCARTA et KYMRIAH de France lymphome espoir qui est une association de patients agréée. Ils ont utilisé des questionnaires qui ont été mis en ligne *via* les centres de référence. Celui qui concerne YESCARTA a été mis en ligne en janvier 2019 ; celui qui concerne KYMRIAH en janvier 2020. Evidemment, les deux contributions ont énormément de points communs que je vais rappeler dans la synthèse. Je vais commencer par dire les différences.

Sur le questionnaire qui a été utilisé en janvier 2019, ils ont reçu en décembre 2019, 14 réponses, dont 9 traitées par YESCARTA. En général, ce sont les patients ou les proches qui répondent. Alors que sur le questionnaire de 2020 qui est dans la contribution pour KYMRIAH, ils ont récupéré 42 réponses.

Il y avait 9 patients traités par YESCARTA sur les 14 réponses fin 2019 et il y en avait 7 qui étaient traités par KYMRIAH dans les 42 réponses de 2020. L'autre différence notable, avant d'arriver à la synthèse, c'est que dans le questionnaire YESCARTA de 2019, la moitié des réponses exploitables avait reçu quatre lignes de traitement ou plus, les autres deux ou trois lignes. Surtout, 6 patients ont reçu une autogreffe ou une allogreffe, qui ont toutes été suivies par une récurrence. Alors que dans le questionnaire KYMRIAH, il n'y avait que 7 répondants traités par KYMRIAH et aucun n'avait reçu une autogreffe ou une allogreffe.

Je passe rapidement. Le fardeau de la maladie est décrit à partir d'une étude en fin de compte canadienne liée à KYMRIAH. Evidemment, le fardeau est important à la fois pour les patients et pour les accompagnants, avec l'épée de Damoclès de la récurrence et beaucoup de désarroi lorsque les CAR-T ne fonctionnent pas.

J'ai la synthèse qui est commune et ce qu'il faut retenir des deux contributions. D'abord les CAR-T sont vraiment perçus comme le traitement de la dernière chance pour des patients en impasse. L'information sur les probabilités de succès et les risques d'échec pose éventuellement problème. Les patients se considèrent largement informés sur les contraintes et les effets indésirables du traitement. Moins de deux tiers des répondants déclarent avoir été informés sur les probabilités de succès et les risques d'échec. Il y a aussi l'importance de l'accompagnement des patients. Ils disent que le traitement doit être fait à deux avec le conjoint ou avec un aidant.

Il y a un impact important – je crois que c’est Etienne qui en parlait – de la distance entre le domicile du patient et du centre de soins, avec un poids financier et humain assez important. Cela porte sur les différences de prise en charge, en fait. Les deux tiers des répondants sur les 42, sur ce qui vaut pour les deux médicaments, habitaient à plus d’une heure de route, 14 % à plus de 2 heures. En outre, il est souligné l’importance de proposer des solutions d’hébergement à proximité à tous les patients et aussi aux accompagnants.

La prise en charge des patients après le retour à domicile pose problème pour certains, qui évoquent un sentiment d’abandon dans une phase particulièrement angoissante. Donc, il faudrait améliorer le suivi médical et psychologique des patients et des proches, avec une permanence téléphonique notamment. L’incertitude sur l’efficacité et les effets indésirables à long terme des CAR-T cells est également citée, au même titre que le problème de laboratoire situé aux Etats-Unis, qui a nécessité deux leucaphérèses pour un des patients, en fonction des délais de production.

Voilà à peu près ce que l’on doit retenir, je pense, des propositions avec évidemment toujours beaucoup d’attente, puisque l’objectif, c’est la guérison ou éventuellement l’amélioration de la survie.

Pierre Cochat, le Président.- OK, très bien. Merci. Il y avait des questions de Françoise, il me semble.

Françoise Degos, la vice-présidente.- Une question pour Monsieur Quesnel. Vous nous avez bien montré tout de même le saut technologique que représente ce traitement. Vous avez quand même insisté sur la différence de tolérance entre les deux médicaments, mais est-ce que vous pensez que la différence de tolérance avec le YESCARTA explique les différences de survie que l’on peut observer ?

Bruno Quesnel, expert.- Non, parce que la particularité des toxicités des CAR-T, ce sont des toxicités impressionnantes, puisque ce sont des patients pour lesquelles vous avez la seringue d’adrénaline toujours à portée de main, si je puis dire. Ce sont des toxicités réversibles pour l’essentiel. Il y a un contraste, finalement, entre le taux de passage en réanimation, le taux d’événements de grade III, que ce soit les CRS, les atteintes neurologiques, etc., puis la mortalité qui est assez faible.

Françoise Degos, la vice-présidente.- La mortalité, elle est liée à des problèmes hématologiques.

Bruno Quesnel, expert.- Alors oui. Après, il y a des CRS. Les CRS sont maîtrisables le plus souvent, mais il peut arriver que cela se termine mal en réanimation. Il y a des atteintes neurologiques par-ci par-là. Il n’y a parfois des patients qui engagent. Ces toxicités majeures sont mieux maîtrisées. Encore une fois, il y a une courbe d’apprentissage par les équipes. Ça, c’est un élément important, avec le circuit de réanimation. Globalement, il y a très peu de décès. Il y en a plus qu’avec une autogreffe, on est bien d’accord, sauf que l’autogreffe, c’est la ligne d’avant. On ne peut pas comparer par rapport à cela. Si l’on a une comparaison à faire

sur une autre modalité thérapeutique à ce stade-là, cela peut être avec l'allogreffe éventuellement, puisqu'il peut arriver qu'on allogreffe des lymphomes en troisième ligne où là, vous allez avoir une TRM à ce stade qui va être de 20 % à un an et, par contre, avec beaucoup de toxicité définitive, comme des GVH chroniques, des choses comme ça. C'est beaucoup de toxicités impressionnantes, mais réversibles pour la plupart. C'est pour cela que j'ai insisté plutôt sur les toxicités de long terme, les hypogammaglobulinémies, des choses comme cela, parce que globalement, c'est un processus où les patients nécessitent une réanimation. De toute façon, pour que les centres soient agréés, il y a tout un tas de prérequis pour qu'ils soient correctement pris en charge. Justement pour maîtriser cette prise en charge, ils vont en réanimation. Ils sont sous amines. Ils reviennent de réanimation. Cela n'explique pas les différences de survie. Les différences de survie sont essentiellement liées, semble-t-il, à des progressions.

Françoise Degos, la vice-présidente.- Vous avez dit qu'idéalement vous sauriez les deux. Est-ce qu'il y aurait, à votre avis, des critères de sélection des patients pour l'un ou l'autre traitement ?

Bruno Quesnel, expert.- Ce qui ne s'explique pas, mais qui se dit plus ou moins, c'est que sur des patients un peu plus fragiles, parce que savoir s'ils ont un état qui va permettre de recevoir les CAR-T ou pas sera laissé à l'appréciation du clinicien, on va plutôt utiliser KYMRIA pour être un peu moins toxique. Pour les patients pour lesquels on souhaite programmer plus facilement, encore une fois avec cette aphérèse et cette congélation d'aphérèse, ce qui est un point important, en théorie, sur une troisième ligne réfractaire, par exemple, puis des quatrième et cinquième lignes dans les essais qui ont été traités par CAR-T, maintenant que l'on a ces données, on utilisera plutôt le YESCARTA pour avoir au moins un taux de réponse dans un premier temps plus élevé. Mais encore une fois, il n'y a pas de données quand vous regardez la composition des études « *real life* ». Que ce soit l'un par rapport à l'autre, il n'y a pas de différence majeure qui apparaît, que ce soit la proportion du nombre de lignes, les gens qui sont au-delà de la troisième ligne. C'est équivalent. C'est 60 % pour des patients qui ont été autogreffés avant.

Juste une petite remarque. Dans les populations que j'ai oublié de mentionner tout à l'heure, il y a un point important, ce sont les patients avec une atteinte du système nerveux central. L'atteinte du système nerveux central, c'est un critère d'exclusion pour la plupart des études CAR-T, alors qu'on sait par quelques *case reports*, de quelques descriptions, que les CAR-T peuvent être efficaces. A ce stade, en troisième ligne, on peut avoir également des patients avec des atteintes du système nerveux central qui pourraient bénéficier de ces CAR-T. Pour l'instant, il n'y a pas de données larges qui permettent d'apprécier l'efficacité à long terme. Il y a un petit biais, je dirais. En tout cas, il y a la population à ce stade-là qui pourrait être traitée et qui est particulièrement en gravité et les critères d'inclusion dans l'étude qui excluaient toujours. C'est un vrai problème au quotidien, ces patients qui ont des atteintes du système nerveux central. Même chose, on parle des lymphomes agressifs, des lymphomes diffus à grandes cellules B. Il n'y a pas les Burkitt. Il y a peu de données, mais il y a des données sur les

Burkitt et ce n'est pas dedans. On a des données un peu parcellaires en termes de populations qui pourraient bénéficier des CAR-T ou pas.

Pierre Cochat, le Président.- Un commentaire de François.

François Gueyffier, membre de la CT.- Merci pour l'analyse complète de ces dossiers difficiles. J'avais juste deux commentaires brefs, dont un commentaire que vous avez déjà très bien souligné. C'est le fait que sur ces données comparatives assez sophistiquées, qui s'intéressent aux mêmes données, mais effectuées par deux structures différentes, avec des intérêts opposés, on aboutit à des résultats qui vont dans le sens de l'intérêt de chaque structure qui promeut les analyses. Ça, c'est assez typique des biais liés à ces études qui sont ouvertes, avec des ajustements possibles, un peu dans tous les sens, avec des approches plus ou moins complexes qui donnent une impression de scientificité, mais ce n'est pas pour cela que l'on approche mieux de la vérité. Je pense que c'est vraiment l'exemple cynique qui doit faire conclure qu'il faut se méfier des données observationnelles ou des données comparatives non randomisées, avec des ajustements *a posteriori*.

Un des points très général – je suis désolé, ce n'est pas forcément très pertinent pour ici, quoique –, c'est d'essayer de promouvoir des analyses sur ces données, d'abord en obtenant les données individuelles, c'est-à-dire pas uniquement intégrer dans ces analyses les données résumées, parce que souvent dans les MAIC, il y en a un qui a les données individuelles et prend les données résumées de l'autre. Du coup, il convient de promouvoir des analyses par des structures indépendantes sur les données individuelles. C'est déjà un point qui permettra d'être un peu moins limité dans les conclusions possibles de ce type d'approche. Puis, il convient d'essayer de promouvoir de façon générale, dans des dossiers comme ça, insatisfaisants, des études randomisées et pragmatiques, donc post mise sur le marché. Plutôt que des registres, on pourrait mettre sur pied des systèmes qui permettent d'avoir des études randomisées. Voilà, je m'arrête.

Pierre Cochat, le Président.- OK. Merci beaucoup, Monsieur Quesnel, pour votre rapport. Nous allons maintenant voter sans vous. Merci de vous déconnecter. Bonne journée.

(L'expert quitte la séance.)

Je ne sais pas si vous aviez d'autres questions pour Etienne ou le chef de projet de la HAS.

Serge Kouzan, membre de la CT.- Moi, j'ai une question pour Etienne. Je voulais savoir si la courbe de survie dans la cohorte en ce qui concerne KYMRIA lui pose problème, ou si le nombre de patients qui sont au-delà de quelques mois est trop faible pour que l'on puisse en tirer une conclusion, parce que nous n'avons pas du tout l'ébauche d'un plateau. Je voulais savoir ce qu'il en pense.

Etienne Lengliné, membre de la CT.- Les patients du registre ?

Serge Kouzan, membre de la CT.- Le registre DESCAR-T, avec le schéma qui a été mis.

Etienne Lengliné, membre de la CT.- Le problème que l'on a évoqué en long, en large et en travers sur le dossier LAL, c'est qu'il y a plein d'inclusions rétrospectives et que la médiane de suivi des patients, elle est ultra faible et les données n'ont pas été monitorées. En plus, si on commence à regarder les données un peu dans les détails, on observe que certains patients ont été injectés le même jour que la leucaphérèse. Il y a certaines données qui sont aberrantes dans le registre. Je les avais notées quelque part, mais j'ai vraiment une confiance très modeste dans les données de ce registre. Il y avait plein de choses qui étaient aberrantes.

Pierre Cochat, le Président.- Mais tu penses que cela vient des données ou de la saisie ?

Etienne Lengliné, membre de la CT.- Je pense que la saisie a dû être faite pour une partie des patients en urgence et que cela n'a pas été monitoré. C'est comme des dossiers. Il faut que quelqu'un vérifie que ce qui a été saisi correspond à la réalité.

Pierre Cochat, le Président.- Il y a d'autres questions, mais il va falloir que nous avançons, parce que nous avons eu des experts pour d'autres sujets et le temps passe.

Hugues Blondon, membre de la CT.- J'avais une question qui apparemment rebondit également sur celle de Françoise et de Michel. Est-ce qu'il y a eu (*inaudible*)

Etienne Lengliné, membre de la CT.- On ne t'entend pas, Hugues.

Hugues Blondon, membre de la CT.- Je ne le vois pas dans les données qui nous ont été (*inaudible*)

Etienne Lengliné, membre de la CT.- C'est dans le chat et je vais le dire à l'oral. On prend une autre question en attendant.

Françoise Degos, la vice-présidente.- La question, c'était que tu as montré des différences qui se compensent : est-ce raisonnable de les aligner, Etienne ?

Etienne Lengliné, membre de la CT.- Je ne sais pas. Une des grandes limites qui avaient été mises en avant pour qu'ils ne soient pas alignés lors de l'évaluation initiale, c'était le manque de suivi dans l'essai KYMRIA. Je crois qu'on ne peut plus le dire. Après, structurellement, les essais sont différents et on a vraiment des difficultés d'évaluation, sans compter le fait que le registre ne nous apporte rien. Moi, j'aurais tout de même du mal à valoriser. Je laisserai l'évaluation telle quelle en disant que la nature des données supplémentaires qui nous sont apportées ne remet pas en question notre évaluation initiale.

Pierre Cochat, le Président.- En laissant à III YESCARTA.

Michel Clanet, le vice-président.- Oui, mais moi, je ne sais pas. Je trouve que dans ce que vous avez présenté tous les deux, il y a des avantages logistiques pour l'un, etc. J'ai une certaine difficulté aujourd'hui à considérer qu'il y en a un qui est supérieur à l'autre.

Françoise Degos, la vice-présidente.- Je suis d'accord avec Michel. Surtout que KYMRIA, ils ont quand même un peu de long terme.

Michel Clanet, le vice-président.- Qu'on les mette tous les deux à III ou tous les deux à IV, c'est un autre sujet, mais moi, il me semble, qu'il faut les aligner.

Pierre Cochat, le Président.- Je suis d'accord pour les aligner. Moi, je les alignerais à IV, compte tenu de la qualité des données recueillies.

Michel Clanet, le vice-président.- Ce qui serait une bonne idée par rapport à nos mandats de registre. Alors peut-être que YESCARTA le vivra mal et on les verra en audition, mais je pense quand même qu'on bute en permanence sur ces problèmes de registre. Je pense que cela pourrait peut-être montrer qu'effectivement, tant qu'on n'aura pas de meilleures données, on n'aura pas la possibilité de continuer de valoriser correctement.

Etienne Lengliné, membre de la CT.- Du coup, les aligner à IV tous les deux, cela veut dire en résumé dégrader YESCARTA. Après, je trouve cela un peu compliqué de dire : on a quelques données en plus, certes, qui ne répondent pas à toutes nos interrogations. Encore une fois, le registre, il ne faut probablement pas en attendre beaucoup. Cela ne va pas se transformer en essai randomisé comparatif. Je trouve que c'est un peu cher payé de sanctionner le fait que le registre n'est pas encore mature en dégradant la note de YESCARTA. Après, les aligner à III, je trouve que c'est, à l'inverse, un peu sympa.

Pierre Cochat, le Président.- Alors tu veux laisser III et IV.

Etienne Lengliné, membre de la CT.- Après, je pense qu'il y avait des limites dans chacun des dossiers. Ils avaient été largement discutés. On a un peu plus de suivi. On a un peu rassuré sur la tolérance long terme. Dont acte. J'entends et je comprends même toutes les remarques, mais je trouve que dégrader YESCARTA alors que l'on a des données en plus, je ne trouve pas cela logique, sauf si on sanctionne. Alors, dans ce cas, sanctionnons les deux.

Françoise Degos, la vice-présidente.- Il faudrait descendre à V. Cela ne va pas.

Michel Clanet, le vice-président.- Mais l'asymétrie n'est pas justifiée. Moi, je propose à ce moment-là qu'on les aligne.

Françoise Degos, la vice-présidente.- Cela voudrait dire mettre III aux deux, parce que KYMRIA quand même apporte quelques résultats à long terme.

Michel Clanet, le vice-président.- Il a quand même aussi une logistique. On l'a entendu. On les met tous les deux à III.

Mathilde Grande, pour la HAS.- Je voulais intervenir, justement, pour ces réflexions. Peut-être qu'il faut que l'on vous rappelle la segmentation des ASMR ? Le chef de projet ne doit pas hésiter à me contredire, mais on avait eu un différentiel sur la quantité d'effets, notamment

sur la réponse globale dans les études pivots. Il y avait un différentiel dans les études pivots. On commençait à voir s'amorcer la différence d'efficacité. Il y avait également dans les points que vous aviez largement discutés, les incertitudes justement sur la production avec un délai de production de KYMRIA qui était de plus de 50 jours là où celui de YESCARTA était plus court.

Françoise Degos, la vice-présidente.- C'est réglé.

Michel Clanet, le vice-président.- Il y avait aussi une perte un peu plus importante des patients leucaphérésés, et qui finalement n'étaient pas traités pour KYMRIA. Cela a été dit par Etienne.

Etienne Lengliné, membre de la CT.- Encore une fois, attention. L'évaluation de la quantité d'effets est très difficile du fait de la sélection des patients. Voir le plateau haut ou bas, c'est compliqué. On avait quand même beaucoup discuté initialement et on avait un suivi plus faible.

Françoise Degos, la vice-présidente.- Qui s'est rallongé.

Mathilde Grande, pour la HAS.- C'était juste pour vous rappeler cela. Après, c'est vrai que vous avez deux raisonnements. Cela a été dit. Soit vous considérez que dans les deux cas, l'apport de données est le même, et en fait, il n'y a pas de raison de changer votre évaluation. Soit cette évaluation vous donne suffisamment d'éléments pour que les éléments initiaux qui vous avaient conduits à les disjoindre sont rejoindres. Sachant que la notion d'efficacité, si je comprends bien, à la fois dans les études pivots et dans la vie réelle, mais vous pouvez me contredire, cela se maintient.

Etienne Lengliné, membre de la CT.- Je serais pour ni dégrader ni améliorer l'un ou l'autre et de rester sur la même évaluation, même s'il y a un différentiel.

Pierre Cochat, le Président.- C'est un peu ce dont on avait convenu au Bureau, mais je rejoins Michel aussi dans le fait que la différence s'est amenuisée quand même. Je vous propose que nous votions et que nous votions les deux produits séparément sur l'ISP.

Mathilde Grande, pour la HAS.- Ils ne l'avaient pas parce que la procédure est extrêmement lourde.

Pierre Cochat, le Président.- Nous faisons KYMRIA, puis YESCARTA, dans cet ordre.

Mathilde Grande, pour la HAS.- Pierre, comment veux-tu mettre au vote ? Maintien pour les deux ?

Pierre Cochat, le Président.- Oui, mais séparément.

Mathilde Grande, pour la HAS.- D'accord

Le Chef de Projet, pour la HAS.- KYMRIAH, c'était important IV et YESCARTA important III.

Mathilde Grande, pour la HAS.- Et pas d'ISP. Elisabeth, tu choisis le premier. Maintien de YESCARTA à important III, pas d'ISP ou non.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Elisabeth Gattulli, pour la HAS.- Concernant YESCARTA, nous avons 20 voix pour le maintien des conclusions précédentes. Pour KYMRIAH, nous avons 15 voix pour le maintien des conclusions précédentes et 5 voix pour le non-maintien.

Mathilde Grande, pour la HAS.- Tout le monde est maintenu et nous vous proposons de rajouter les mêmes éléments que ceux que vous avez discutés concernant la vraie réelle pour la LAL, puisque vous avez exactement les mêmes problèmes.

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