



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 12 octobre 2022

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. KYMRIAH (Extension d'indication) - Examen

Étienne Lengliné, Vice-Président.- Nous passons au dossier KYMRIAH.

Stéphanie Luzio, pour la HAS.- Il n'y a pas de déport sur ce dossier.

Étienne Lengliné, Vice-Président.- C'est une extension d'indication dans le lymphome folliculaire. Après la présentation je vous ferai une petite synthèse de mon rapport. Je crois qu'il y a Clara aussi qui a revu le dossier.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Bonjour à toutes et à tous. Vous examinez aujourd'hui KYMRIAH, le tisagenlecleucel, dispersion pour perfusion, dans le cadre de la demande d'extension d'indication sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication du traitement des adultes atteints de lymphome folliculaire en rechute ou réfractaire après la deuxième ligne ou plus d'un traitement systémique.

Cette demande fait suite à l'obtention d'une AMM européenne le 29 avril 2022. Pour rappel, le Collège de la HAS a émis le 23 juin 2022 un avis favorable à l'accès précoce post-AMM pour KYMRIAH dans une indication plus restreinte que l'indication d'AMM, à savoir le traitement des patients adultes présentant un lymphome folliculaire après au moins deux lignes de traitement, qui présentent une maladie réfractaire ou en rechute pendant ou dans les six mois qui suivent la fin de leur traitement d'entretien, ou en rechute après une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques, uniquement lorsque toutes les options thérapeutiques ont été épuisées sur l'avis d'une réunion de concertation pluridisciplinaire.

Pour cette demande d'extension de prise en charge, le laboratoire sollicite le remboursement uniquement dans un périmètre restreint de l'indication de l'AMM, à savoir pour le traitement des patients adultes présentant un lymphome folliculaire après au moins deux lignes de traitement, qui présentent une maladie réfractaire ou en rechute pendant ou dans les six mois qui suivent la fin de leur traitement d'entretien, ou en rechute après une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques.

Pour cette demande, le laboratoire sollicite un SMR important et une ASMR de niveau III dans la stratégie thérapeutique. Il ne revendique pas d'intérêt de santé publique.

Cette demande repose essentiellement sur des données d'efficacité et de tolérance de l'étude ELARA, qui est une étude de phase 2 non comparative et en ouvert menée chez les patients atteints de lymphome folliculaire en rechute après une greffe de cellules souches hématopoïétiques autologues ou réfractaires à leur dernière ligne de traitement ou en rechute pendant un traitement d'entretien ou dans les six mois suivant sa fin.

Le critère de jugement principal était le pourcentage de réponse complète. Ces données cliniques vous seront présentées par notre rapporteur, le Docteur Étienne Lengliné.

En complément, le laboratoire a soumis une comparaison indirecte entre l'étude ELARA et la cohorte rétrospective non interventionnelle ReCORD. Les résultats de cette comparaison vous seront présentés par notre rapporteur, Clara Locher. Je laisse à présent la parole aux experts.

Étienne Lengliné, Vice-Président.- Je ne vous fais pas trop de rappels sur le lymphome folliculaire. Néanmoins, cela reste un lymphome qui représente environ un quart de tous les lymphomes non hodgkiniens, avec une maladie plutôt de la deuxième partie de la vie, avec un âge médian de 60 à 65 ans, avec un lymphome d'évolution plutôt indolente et donc une vitesse de progression tumorale qui est lente et une médiane de survie globale de plus de 15 ans, et des symptômes qui vont être liés essentiellement au volume tumoral.

L'évolution est marquée par la survenue de rechutes itératives, même quand on a obtenu une réponse. Les 20 % des patients qui rechutent assez tôt, c'est-à-dire dans les deux ans qui suivent leur premier traitement par immunochimiothérapie, ont un pronostic plus défavorable. On a donc des rémissions plus courtes et plus de difficultés à contrôler la maladie.

La prise en charge de ces patients qui ont des lymphomes folliculaires en rechute fait l'objet d'un certain nombre de recommandations internationales, mais il y a un problème de hiérarchie des différents traitements parce que comme bien souvent, l'initiation des lignes ultérieures dépend de l'efficacité, de la durée de la réponse aux traitements qu'on a faits avant, du stade de la rechute et des fragilités du patient, ce qui fait qu'un certain nombre de traitements peuvent être proposés mais on n'a pas une situation super homogène pour tout le monde.

En plus, le moment où on décide de faire un traitement n'est pas forcément le moment où on diagnostique la rechute, puisque comme je vous l'ai dit, il peut y avoir un délai entre le moment de la rechute et le moment où il y a une conséquence sur la santé, soit une compression, soit un envahissement d'organe.

Dans la stratégie, il y a des anticorps anti-CD20, il y a de la chimiothérapie. On a vu des inhibiteurs de PI3K qui ont fait des études également à peu près dans la même population que l'étude que nous allons voir mais qui sont difficiles d'utilisation à cause de toxicités assez importantes.

Dans la stratégie, il y a aussi YESCARTA, un autre CAR-T cell, qui a eu un accès précoce pré-AMM, que nous avons évalué.

La demande est basée sur une étude de phase 2 simple bras qui était faite pour évaluer l'efficacité de ce CAR-T cell. Les patients qui étaient inclus est la population de demande de remboursement, c'est-à-dire les patients qui ont un lymphome folliculaire et qui sont réfractaires à une deuxième ligne, donc qui sont traités en troisième ligne ou plus, et avec des rechutes qui sont sévères parce qu'elles sont arrivées soit pendant un traitement d'entretien, soit dans les six mois qui suivaient la fin d'un arrêt de traitement. Ce sont des patients en bon état général.

Par ailleurs, il y a toujours les mêmes questions qui se posent sur le biais de sélection de ces études CAR-T cells. Pour être inclus, il fallait avoir une leucaphérèse acceptée. C'est-à-dire qu'il y a potentiellement des patients pour lesquels il n'y a pas eu de possibilité de faire une leucaphérèse, mais qui étaient dans la situation de l'indication et qui donc ne sont pas analysés.

Le critère d'évaluation principal était le taux de rémission complète. C'est certainement mieux que le taux de réponse globale, que nous avons souvent dans les études CAR-T cells. Néanmoins, cela reste un critère de jugement intermédiaire et l'hypothèse nulle qui était faite était que les comparateurs ne pouvaient pas, dans cette situation, donner plus qu'autour de 15 % de rémission complète. C'était basé sur les études que j'ai évoquées avec l'idélalisib. Il est à noter quand même que dans ces études, la population de patients était constituée de gens un peu plus graves, un peu plus âgés, plus réfractaires, donc probablement que leur hypothèse nulle était un peu sous-évaluée au bénéfice du malade.

Il y avait la possibilité de recevoir un traitement de chimiothérapie de bridge. C'est toujours pareil. Entre le moment où on fait la leucaphérèse et le moment où on reçoit la poche de lymphocytes modifiés, il se passe toujours un peu plus d'un mois, donc les patients pouvaient recevoir des traitements en attendant. Il y a environ la moitié des patients qui en ont reçu. C'était des patients qui avaient une médiane de 57 ans, avec un ECOG 0 ou 1. Dans la majorité des cas, la plupart avec de fortes masses tumorales. En fait, ils n'étaient pas en troisième ligne mais plutôt avec une médiane antérieure de quatre lignes de traitement. C'est-à-dire que le CAR-T cell était plutôt fait en cinquième ligne. Il y avait 28 % des patients qui avaient reçu plus de cinq lignes et qui dont en pratique, en gros, étaient en impasse thérapeutique.

La plupart ont rechuté dans les deux ans de la première ligne, donc ils avaient des facteurs de mauvais pronostic. Préalablement, ils avaient tous reçu du rituximab. 67 % avaient reçu de la bendamustine. Un quart seulement avait reçu de l'idélalisib, mais cela peut se comprendre parce que c'est de moins en moins prescrit. Il est à noter quand même que 3 patients n'étaient pas réfractaires, donc ils ont probablement été inclus à tort. Il y en a la moitié qui reçoit une chimiothérapie de bridge, c'est-à-dire avant le CAR-T cell, mais je n'ai pas retrouvé l'effet de ce bridge et si cela a pu modifier les résultats.

Il y avait 46 jours entre l'inclusion et l'injection de KYMRIA. L'efficacité était évaluée sur l'analyse du 29 mars 2022, c'est-à-dire à 24 mois du traitement. Là, c'est pareil, à chaque fois on perd un peu des patients parce que ce ne sont pas des analyses présentées en intention de traitement puisqu'on nous montre seulement les patients qui sont traités et ceux qui sont analysables sur l'efficacité. Parmi les 97 patients traités, en fait il n'y en a que 94 qui sont analysables puisqu'il y en a 5 pour lesquels il manquait une documentation sur l'envahissement au départ, parce qu'il n'y avait pas eu d'évaluation de la moelle osseuse ou d'évaluation par un PET scanner, et il y en a 4 autres qui ont reçu une dose inférieure à la dose recommandée.

En fait, nous avons une évaluation initialement avec 119 patients qui ont été screenés avec un produit de leucaphérèse. Est-ce qu'il y en a encore plus qui ont été préscreenés ? On ne le sait pas. Finalement, on n'analyse que 94 patients. On voit qu'il y a une rémission complète qui est obtenue chez 68 % des patients, avec des analyses en sous-groupes qui sont faites et qui montrent des réponses plutôt homogènes. Pour 80 patients qui ont obtenu une réponse complète — c'était évalué par un comité indépendant de relecture —, il y avait une bonne probabilité de rester en réponse pendant 18 mois, puisque 80 % restaient en réponse pendant 18 mois, avec bien sûr toujours ce bémol de la sélection des patients et de l'absence d'analyse en intention de traitement.

La survie globale n'était pas atteinte avec cette dernière analyse. Sur le plan de la toxicité, vous les connaissez bien maintenant puisque nous avons vu plein de dossiers de CAR-T cells, et nous avons déjà vu KYMRIA H plusieurs fois. La moitié des patients ont eu un syndrome de relargage des cytokines, avec plutôt des CRS de grade faible. Il y en a quand même 4 qui ont dû avoir une admission en réanimation pour un CRS, avec des séjours en réanimation de 4 jours en médiane, donc a priori gérables. On le sait, il y a moins de toxicité avec KYMRIA H qu'avec YESCARTA sur la neurotoxicité. Il y avait très peu de neurotoxicités d'origine immunologique. C'était surtout des céphalées de faible grade.

Il y a eu 13 décès, dont 7 de progression et 5 liés à des événements indésirables, mais qui étaient plutôt survenus plus de 1 mois après le CAR-T cell, dont certains sont intervenus après greffe de moelle et sont donc probablement non imputables au traitement.

En conclusion, nous commençons à avoir une situation un peu stéréotypée sur l'analyse de ces dossiers. C'est une situation évidemment de maladie très grave avec un besoin médical qui n'est globalement pas couvert à ce stade de la maladie, et des études qui ne sont pas réalisées en intention de traitement, avec un critère de jugement qui a une pertinence limitée et qui est difficile d'interprétation. On voit qu'en effet il y a quand même des rémissions persistantes, donc c'est sûr que c'est encourageant. Néanmoins, cela ne permet pas d'évaluer la quantité d'effet de façon robuste.

J'étais pour faire à peu près comme nous l'avons fait auparavant dans ces études de phase 2 dans des situations de dernier recours, c'est-à-dire mettre un SMR important parce qu'on est dans une situation où il y a un vrai besoin médical, et une ASMR de niveau V. Après, nous avons mis une ASMR IV quand nous avons évalué KYMRIA H dans les lymphomes B diffus à grandes cellules avec le même niveau d'incertitude, mais c'était déjà il y a longtemps et dans un contexte de lymphome plus agressif avec la mise en jeu du pronostic vital plus rapide.

Je n'ai pas du tout développé les comparaisons indirectes. Je passe la parole à Clara.

Clara Locher, membre de la CT.- Je n'ai pas grand-chose à ajouter. Nous avons une étude monobras qui a inclus une centaine de patients. On a du mal à délimiter exactement ce qu'est la population en intention de traiter parce qu'ils ont fait une leucaphérèse avant d'avoir vérifié l'ensemble des critères d'inclusion, donc il y a certains des patients qui ont reçu une leucaphérèse qui n'avaient pas la totalité des critères d'inclusion. Il est donc difficile de savoir combien de patients auraient été inclus en intention de traiter si on avait d'abord vérifié tous les critères d'inclusion, puis fait la leucaphérèse, pour voir ou non si le produit de la leucaphérèse était accepté au niveau de la production. Il y a donc une difficulté à évaluer la quantité de biais de sélection que l'on a.

Ensuite, la deuxième difficulté est de savoir quel est l'effet et quel est l'impact du traitement de bridge dans l'efficacité qu'on peut voir, puisqu'en fait le critère de jugement principal est la réponse complète, et c'est le taux de meilleure réponse complète. A priori, avec les bridges, on peut avoir une réponse complète qui ne va pas durer dans le temps mais qui est liée au bridge et pas forcément au CAR-T cell. D'ailleurs cela se voit puisqu'un des 98 patients qui ont eu une leucaphérèse et dont le produit a été accepté au niveau de la production du CAR-T cell n'a finalement pas reçu le produit parce que le clinicien a estimé qu'il était déjà en réponse

complète uniquement avec le traitement d'attente. On voit bien qu'il y a un effet du bridge que l'on ne peut pas mesurer compte tenu du fait que l'on est en monobras.

Ensuite, sur la comparaison indirecte, ce sont les biais classiques. Le point positif est qu'elle était prévue dès le départ et dans le plan de développement du médicament, puisqu'on a une comparaison indirecte dans le protocole et qui est antérieure à l'inclusion des patients de l'étude monobras. Les points négatifs sont :

- que l'on se compare à une cohorte historique, et donc à des données rétrospectives qui sont a priori de moins bonne qualité que les données d'une étude prospective ;
- que l'on a une période qui est très large, entre 2000 et 2020, en sachant que cette période a été choisie de manière à n'inclure que des patients qui avaient bénéficié du rituximab, puisque le rituximab a été autorisé en 1998, et il s'agit d'une base de données rétrospective pour laquelle on avait accès aux données individuelles.

Sur la sélection des patients, globalement, on arrive à sélectionner des patients avec des critères d'inclusion et de non-inclusion identiques à ceux de l'étude ELARA, excepté le fait qu'ils aient eu une leucaphérèse acceptée pour la production de CAR-T cell. C'était impossible de l'avoir en rétrospectif. On a certains critères qui n'ont pas pu être utilisés, par exemple les valeurs absolues en CD3, parce que ce sont des valeurs que l'on ne met pas dans les dossiers médicaux et qui ne sont donc pas retrouvées en rétrospectif.

Comme c'est une base de données rétrospective sur une vingtaine d'années, les patients ont pu être suivis très longtemps et finalement avoir plusieurs lignes de traitement, donc il fallait choisir une ligne de traitement qui servait à la comparaison. Cette ligne de traitement a été choisie par score de propension pour essayer d'avoir les patients qui soient les plus similaires entre la base ReCORD qui servait de comparaison et la cohorte prospective ELARA.

Au niveau des covariables, les covariables ont été sélectionnées par une revue systématique puis avis d'experts, mais au final ils n'ont pas utilisé toutes les covariables d'intérêt qui avaient été identifiées par la revue systématique, soit parce qu'ils avaient des données manquantes trop importantes, soit parce que ce n'était pas justifié ou cela n'a pas été retenu par l'avis d'experts.

Au niveau de la gestion de données manquantes, c'est une gestion des données manquantes par complete case. Cela veut dire que les patients avec données manquantes sont exclus. Cela représente quand même 24 % des patients qui n'ont pas été inclus dans le bras contrôle pour cause de données incomplètes.

Concernant la méthode d'ajustement, c'est un score de propension qui est basé sur la méthode de SMRVE qui est tout à fait adaptée pour la situation et qui facilite notamment l'interprétation, puisqu'on donne un poids de 1 aux patients qui sont dans le bras ELARA et cela ne change donc pas le résultat qu'on observe dans notre groupe d'intérêt.

Les critères de jugement étaient les mêmes qui étaient utilisés pour la comparaison indirecte que pour l'étude monobras. Il y avait le pourcentage de réponses complètes, la survie globale et la survie sans progression qui, du fait du caractère rétrospectif de la cohorte qui a servi de comparateur, ce sont des résultats qui ne sont pas ou peu interprétables.

On se retrouve avec des données qui sont très encourageantes et une différence en termes de réponses complètes qui est très importante, mais pour autant on a une accumulation de biais qui jette le doute sur cette taille d'effet, qui pourrait être beaucoup moins importante si on avait eu un essai

clinique contrôlé randomisé pour lequel il n'y aurait pas eu de biais de sélection, pas de biais d'attrition et pas non plus de biais de sélection compte tenu des données manquantes. Nous sommes dans une situation où il est extrêmement difficile de savoir exactement quelle est la taille d'effet.

Nous sommes devant une différence d'efficacité qui a l'air très importante, donc on peut se dire que cette différence existe, mais nous ne sommes pas capables de vraiment la quantifier. Nous sommes vraiment dans l'incertitude et c'est gênant quand on est dans l'évaluation non plus de l'accès précoce mais du droit commun.

Voilà ce que j'avais à dire pour ma part.

Étienne Lengliné, Vice-Président.- Merci beaucoup. Nous avons une question de Hugues.

Hugues Blondon, membre de la CT.- En fait, ce sont deux questions. La première question, Clara y a partiellement répondu. Quel est l'effet en intention de traiter ? Finalement, on ne peut pas le calculer.

Clara Locher, membre de la CT.- On pourrait considérer que la leucaphérèse est l'initiation du traitement, et dans ce cas il faut ajouter 21 patients pour lesquels nous n'avons pas les données, mais qu'en biais maximal on pourrait considérer comme en échec, mais au final on peut difficilement le faire parce que quand on regarde les motifs de screen failure, cela peut être qu'ils ne répondaient pas aux critères d'inclusion sur le lymphome folliculaire. Il faudrait éplucher chaque motif de screen failure pour identifier uniquement ceux qui ont eu les autres critères d'inclusion que la leucaphérèse envoyée pour production de CAR-T cell.

Hugues Blondon, membre de la CT.- Ce sont 21 patients sur une centaine de patients, donc cela diminue d'autant la taille d'effet, grosso modo, donc d'environ 20 % on peut dire. Ma deuxième question est plutôt pour Étienne. S'il y avait un essai comparatif, quel serait le comparateur ?

Étienne Lengliné, Vice-Président.- Dans la situation où se trouvent les patients qui ont été inclus dans l'étude, ce sont des soins de support, des soins palliatifs. Après, le chef de projet peut le préciser, mais dans des lignes moins avancées, comme dans le lymphome diffus à grandes cellules il me semble qu'il y a des essais comparatifs qui sont prévus.

Hugues Blondon, membre de la CT.- On n'attend quand même pas beaucoup de réponses complètes avec les soins de support.

Étienne Lengliné, Vice-Président.- C'est très faible.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Il y a une étude de phase 3 programmée.

Sylvie Castaigne, membre de la CT.- Je secoue un peu la tête sur l'absence de possibilité thérapeutique. Il y a des choses un peu étonnantes dans la cohorte. Seuls 37 % des patients avaient reçu une autogreffe antérieurement alors que ce sont des sujets qui ne sont pas très âgés. Il y a 25 % des patients au maximum qui ont plus de 65 ans. La médiane est de 57 ans, donc on est beaucoup dans l'âge des autogreffes possibles, et ils n'ont pas eu d'autogreffe antérieurement.

La population est assez hétérogène, puisque c'était énormément de centres aux États-Unis, en Europe, etc., et finalement quand on regarde il y a beaucoup de centres qui ont inclus un patient, et on serait plus à l'aise s'il y avait des patients consécutifs dans peu de centres qui avaient été traités. Là, l'indication de les traiter est assez bizarre.

L'étude de phase 3 qui est programmée, ce sont justement les CAR-T cells contre le meilleur traitement disponible, et je pense que dans ces meilleurs traitements il y aura éventuellement une chimiothérapie permettant un recueil de cellules souches et une autogreffe, parce que ce n'est pas un mauvais traitement pour les lymphomes folliculaires. Il y a beaucoup de lymphomes folliculaires qui ont très bien répondu à l'autogreffe.

Ensuite, pour la durée de la réponse, la caractéristique des lymphomes folliculaires est d'être très « bas grade ». Ils évoluent très doucement. On a donc des patients qui vont répondre et rechuter sur dix ans, voire vingt ans, donc la courbe de réponse et de survie s'étale. Voilà ce que je voulais dire sur cette étude. D'ailleurs, ce qui est prévu dans l'étude de phase 3, c'est d'avoir des résultats en 2028, donc nous allons avoir à attendre avant d'avoir une réponse à notre question.

Voilà ce que je voulais dire sur cette étude.

Étienne Lengliné, Vice-Président.- Je suis totalement d'accord. On a du mal à bien comprendre toutes les séquences de traitement antérieures reçues. Je pense qu'il y avait beaucoup de patients qui étaient assez réfractaires et qui n'avaient pas eu d'autogreffe de ce fait-là, mais c'est une supposition. Ce sont surtout des patients réfractaires.

Sylvie Castaigne, membre de la CT.- En fait, on ne sait pas très bien.

Étienne Lengliné, Vice-Président.- Tout à fait. Nous prenons une question de Serge. Il y a encore trois questions. Nous prenons des questions courtes pour des réponses courtes.

Serge Kouzan, membre de la CT.- Y a-t-il eu des comparaisons entre les patients qui ont dû être bridgés et ceux qui ne sont pas bridgés ? La deuxième question est pour le vote entre l'ASMR V et IV. L'ASMR IV à laquelle tu fais référence est un vote ancien. Les plus récents concernant les CAR-T sont plutôt des ASMR V ?

Étienne Lengliné, Vice-Président.- Oui. La réponse à ta deuxième question est oui. C'était la première évaluation et la réévaluation dans les lymphomes B diffus à grandes cellules, où on avait mis une ASMR IV avec des données non comparatives. Sinon, dans les contextes de myélome ou les évaluations plus récentes en dernière ligne sans données comparatives, on a plutôt mis des ASMR V.

Après, sur la réponse au bridge, je n'ai pas vu. Il y a des milliers de pages de CSR. Je n'ai pas retrouvé la réponse. En principe, les patients sont réévalués après le bridge pour savoir justement s'il y a eu une évolution entre l'inclusion et le moment de l'infusion du CAR-T, sauf que là je ne l'ai pas retrouvée. Il est possible que ce soit disponible dans les milliers de pages. Je ne sais pas si le chef de projet a vu la réponse ou non.

En attendant, nous prenons la question d'Albert.

Albert Trinh Duc, membre de la CT.- C'était par rapport à l'indication demandée par le laboratoire. En fait, globalement, c'est un médicament qui va être proposé en toute dernière ligne, c'est-à-dire aux patients réfractaires à tous les autres médicaments. À quoi est-ce que cela sert de mettre les autres lignes dans leur demande puisque « réfractaire » veut dire qu'ils sont réfractaires à tous les autres traitements et que plus rien ne fonctionne chez eux ?

Étienne Lengliné, Vice-Président.- En fait, « réfractaire », cela veut juste dire qu'au lieu d'avoir eu une réponse et une rechute, il n'y a pas eu d'effet tumoral de la ligne antérieure. Cela ne veut pas dire que tu as essayé tous les traitements. Tu peux être réfractaire d'« emblée », par opposition à rechutant.

Albert Trinh Duc, membre de la CT.- D'accord. J'ai une deuxième question. Si nous mettons un SMR modéré, globalement il ne sera pas sur la liste en sus et ce médicament ne sera pas donné ?

Étienne Lengliné, Vice-Président.- Encore une fois, nous sommes censés faire l'évaluation scientifique. Après, si on regarde les critères du SMR, ce qui pèche beaucoup dans ces études, c'est la robustesse des données et c'est plutôt un critère d'ASMR. Après, sur la gravité de l'affection, la place dans la stratégie quand on est en dernière ligne, les données d'efficacité même si en effet nous les avons critiquées, cela reste quand même un SMR important. En effet, après cela peut être jugé autrement par la commission dans sa grande sagesse.

Sophie Kelley, pour la HAS.- Après, comme tu l'as appelé, pour les autres CAR-T cells qui avaient des données assez similaires, la commission a rendu des avis avec SMR important et ASMR V.

Étienne Lengliné, Vice-Président.- Tout à fait. Nous avons une dernière question de Jean-Christophe.

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- Je suis sensible à ce qu'a proposé Sylvie Castaigne. Finalement, si une majorité de ces patients qui étaient jeunes n'ont pas bénéficié d'une greffe, peut-être que le deuxième bras de comparaison était la greffe.

Il y a une deuxième chose que je voulais signaler. Il se trouve que j'ai lu ce matin en diagonale un papier dans Nature Medicine qui explique que si on trouve des cellules T régulatrices après infusion ou après perfusion des CAR-T cells, cela prédit l'échec et une tolérance mauvaise des CAR-T. Je ne suis vraiment pas spécialiste, mais en fait, il y a semble-t-il une double population qui permettrait de montrer qu'il y a à la fois des répondeurs, des non-répondeurs, des efficaces et des non-efficaces, ce qui fragilise beaucoup la stratégie d'un essai monobras puisque finalement il y a quand même une population très hétérogène de répondeurs et de non répondeurs. Non ?

Étienne Lengliné, Vice-Président.- Oui, après les répondeurs et les non-répondeurs sont observés après le traitement.

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- Tout à fait.

Étienne Lengliné, Vice-Président.- Concernant la première question quant à savoir si l'autogreffe était un bras de comparaison, là ce sont des patients dont la plupart sont en

cinquième ligne. Peut-être qu'il y a des patients qui auraient été éligibles pour une autogreffe à un moment de leur traitement, néanmoins je crois qu'il y avait beaucoup de ces patients qui étaient réfractaires et qui probablement à aucun moment n'auraient pu avoir une autogreffe. Je suis d'accord qu'on a du mal à reconstituer les parcours des lignes antérieures, ce qui ne nous permet pas vraiment d'évaluer la pertinence des différentes lignes qu'ils ont reçues.

Sur la deuxième question, les CAR-T cells sont des traitements qui en effet sont hétérogènes, comme vous l'avez vu, en nombre de cellules et surtout en composition des différentes sous-populations lymphocytaires qui sont prélevées, modifiées, transformées, expansées et réinjectées. Il y a une hétérogénéité. Quand on regarde quelles sont les populations de lymphocytes, parce qu'il y a quand même beaucoup de sous-populations différentes de lymphocytes T, selon que ce soit des régulateurs, des effecteurs, des effecteurs mémoires, il commence à y avoir, dans certains contextes thérapeutiques, des données sur la corrélation entre l'efficacité des traitements et la composition en termes de sous-populations des poches de produit, mais ce n'est pas encore très consistant, pas très robuste.

Surtout, à part si nous la cherchons nous-mêmes, l'analyse des sous-populations lymphocytaires n'est pas donnée par l'industriel.

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- Je t'incite à lire cet article de Nature Medicine de septembre.

Étienne Lengliné, Vice-Président.- C'est un champ actuellement assez prolifique. Tout le monde regarde quels sont les CAR-T qu'il faut réinjecter. C'est sûr que si tous tes CAR-T sont des lymphocytes T régulateurs, on comprend bien que l'efficacité antitumorale ne sera pas bonne. Le but est quand même d'avoir des cellules cytotoxiques. En tout cas, nous n'allons pas répondre à la question.

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- Cela ne change pas la valorisation.

Céline Eiden, membre de la CT.- Étienne, j'avais mis un commentaire dans la conversation. C'était par rapport aux effets indésirables dont tu as dit qu'ils étaient classiques, avec les syndromes de relargage cytokinique, la neurotoxicité et la toxicité hématologique, mais il y avait un cas de LEML. Nous avons été un peu surpris donc avec l'équipe nous avons regardé et nous n'avons rien retrouvé au niveau de VigiBase, au niveau de la base mondiale des effets indésirables par rapport à ce qui est remonté sur les CAR-T, et notamment sur KYMRIA. C'était pour vous signaler cela.

Étienne Lengliné, Vice-Président.- Oui, en sachant que 100 % des patients avaient eu préalablement du rituximab et des traitements assez lymphotoxiques, donc à voir, mais c'est sûr que ces patients font des infections, à la fois à cause de la maladie, des traitements préalables et des CAR-T. Nous parlions tout à l'heure des hypogammaglobulinémies pour un autre anti-CD19. Quasiment tous les patients qui ont reçu des CAR-T cells ont des hypogammaglobulinémies profondes qui nécessitent souvent des supplémentations.

Serge Kouzan, membre de la CT.- Il y a eu la projection de la diapositive, donc il n'y avait pas d'influence du bridging ou non, et le seul truc qui apparaissait, c'était que quand il y avait un taux de cellules tumorales important, cela réagissait moins.

Étienne Lengliné, Vice-Président.- Oui. Après, ce sont des analyses en sous-groupes qui ne sont pas très robustes.

Je vous propose de voter dans la restriction du périmètre, qui correspond quand même aux patients qui sont inclus dans l'étude, et de voter un SMR insuffisant en miroir.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Stéphanie Luzio, pour la HAS.- Vous étiez 19 votants. Nous avons 15 voix pour un SMR important et 4 voix pour un SMR modéré. Nous avons 19 voix pour une ASMR V. Nous avons 19 voix pour un SMR insuffisant en miroir.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- J'ai juste une petite question concernant les recommandations particulières. Êtes-vous d'accord avec ce qui est proposé, c'est-à-dire d'être destinataires de l'étude de phase 3 dont les résultats sont prévus en 2024, la mise en place d'un registre des CAR-T, qui est déjà mis en place, et une potentielle réévaluation ?

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Pouvons-nous leur demander aussi la recherche des facteurs prédictifs du fait d'aller jusqu'au CAR-T et de la réponse au CAR-T, comme nous en avons parlé la semaine dernière ?

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Oui, nous le notons. Du coup, nous vous proposons de ne pas mettre de date de réévaluation mais plutôt de réévaluer au moment où nous aurons ces données.

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- Cela me paraît sage.

Étienne Lengliné, Vice-Président.- D'accord.

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