



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 7 décembre 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. KYMRIA (lymphome folliculaire) (tisagenlecleucel) (CT-19871) Audition Extension d'indication

M. COCHAT, Président.- On fait rentrer Novartis

(Guillaume Cartron, Romain Favier, Joumana Hudry, Annabelle Merlat-Guitard rejoignent la séance)

M. COCHAT, Président.- Bonjour Messieurs dames de Novartis. On va revoir le dossier KYMRIA qui va nous être présenté par notre chef de projet. Ensuite, vous aurez 15 minutes de présentation et on aura 10 minutes d'échange.

Un chef de projet pour la HAS.- Bonjour à tous. Aujourd'hui, nous recevons en audition le laboratoire Novartis pour la demande d'extension et d'indication de la spécialité KYMRIA, le tisagenlecleucel, dispersion pour perfusion sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités, dans l'indication. KYMRIA est indiqué pour le traitement des adultes atteints de lymphome folliculaire en rechute ou réfractaire après la deuxième ligne ou plus d'un traitement systémique.

Pour rappel, la commission a octroyé lors de l'examen du dossier le 12 octobre dernier, un SMR important, une ASMR V dans l'indication revendiquée par le laboratoire. A savoir KYMRIA est indiquée pour le traitement des patients adultes présentant un lymphome folliculaire après au moins de 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.

Les précédentes conclusions de la CT avaient été motivées notamment par l'incertitude sur l'efficacité relative de ce traitement, considérant l'absence de comparaison directe et de la faiblesse méthodologique de la comparaison indirecte fournie, du profil de tolérance marqué par une toxicité significative à court et moyen terme, et des incertitudes sur l'efficacité clinique et la tolérance à plus long terme.

De plus, la Commission avait précisé dans le libellé de l'ASMR qu'en l'état actuel des données et dans l'attente notamment des résultats de l'étude de phase III randomisée, KYMRIA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu. Dans les autres situations cliniques, un SMR insuffisant avait été octroyé.

Pour son audition, le laboratoire fait de nouvelles revendications en termes d'ASMR. Je laisse à présent la parole au laboratoire.

M^{me} HUDRY.- Merci beaucoup. Monsieur le Président, Mesdames et Messieurs, merci de nous recevoir pour cette audition. Je suis Directrice de l'accès au marché des affaires publiques et institutionnelles chez Novartis, et je suis accompagnée du Professeur Guillaume Cartron qui a dû se connecter, qui est responsable du département hématologie clinique au CHU de

Montpellier. Sont avec moi aussi le Docteur Annabelle Merlat-Guitard, directrice médicale hématologie chez Novartis, et Romain Favier, expert accès au marché.

Vous l'avez rappelé, dans son projet d'avis, la commission nous a octroyé une ASMR V. Cette position nous a fortement interpellés, tant nous sommes convaincus que l'examen des différents éléments, aujourd'hui à notre disposition, ne peut pas se traduire par une appréciation d'absence d'amélioration de la prise en charge de ces patients. C'est pourquoi nous vous sollicitons aujourd'hui pour une ASMR IV.

Nous proposons de décliner dans cette présentation les différents éléments sur lesquels s'appuie cette demande. A savoir tout d'abord le contexte relatif à la gravité de la maladie et à l'absence de traitement approprié disponible. Ensuite, on va regarder la qualité de l'étude ELARA et l'efficacité observée dans cette étude. Ensuite, nous examinerons la deuxième source d'évidence que nous avons à notre disposition, c'est-à-dire la qualité de la comparaison indirecte à la cohorte ReCORD et la quantité d'effets qui en découlent. Enfin, nous aborderons le profil de tolérance de KYMRIA.

Je laisse maintenant la parole au Professeur Cartron, pour la suite de cette présentation.

M. CARTRON. - Bonjour à tous. Merci de me laisser la parole. Je suis Guillaume Cartron, responsable du département d'hématologie clinique du CHU de Montpellier. Je suis responsable du comité lymphome folliculaire du groupe LYSA, président de l'Institut Carnot du lymphome dénommé CALYM, et notre centre est particulièrement investi dans les immunothérapies, en particulier les CAR-T cells, avec plus de 150 patients traités dans le service, dont 17 patients traités pour un lymphome folliculaire.

J'ai un certain nombre de liens d'intérêts qui figurent sur cette diapositive, principalement dans les domaines d'immunothérapie qui se sont développés depuis 20 ans.

Comme vous le savez depuis le début des années 2000, et particulièrement au cours des années 2000 à 2010, on a assisté à des progrès très significatifs dans le domaine des lymphomes folliculaires, avec une augmentation considérable de la survie des patients, notamment liée à l'introduction en première ligne des anticorps anti-CD20. Néanmoins, ces progrès thérapeutiques n'ont pas modifié l'histoire naturelle de cette maladie, qui reste une maladie incurable, marquée par des rechutes de plus en plus précoces, itératives, qui se manifestent par des taux de réponse complète qui se réduisent, une PFS qui se réduit et une survie globale diminuée.

Vous pouvez retenir qu'à partir de la troisième ligne, la PFS se situe en médiane aux alentours d'un an et que la survie médiane des patients est de moins de cinq ans.

Malgré tout, lorsqu'un patient rechute de cette maladie, cela reste une maladie hétérogène. Mais nous avons identifié au cours de ces dizaines d'années précédentes des critères de gravité présents à la rechute. Un patient qui est réfractaire au traitement déjà préalablement établi, notamment le rituximab et les alkylants, constitue un facteur de mauvais pronostics, avec une alternative thérapeutique dénommée idelalisib dans cette situation, qui permet d'obtenir un peu moins de 14 % de réponse complète.

De la même manière, les patients qui bénéficient d'une autogreffe, ou qui ont bénéficié d'une autogreffe pour cette situation ont une médiane de PFS qui reste de l'ordre d'un an ou moins. Ces données sont reproduites dans la cohorte ReCORD qui est associée à ce dossier. Ces deux thérapies, idelalisib et autogreffe, ne peuvent être, pour des raisons d'efficacité, mais aussi de toxicité, considérées comme des traitements appropriés qui auraient pu être comparés au traitement par CAR-T cell, tijaCell leclocell.

L'autogreffe constitue une alternative thérapeutique uniquement chez les patients qui ont un lymphome folliculaire transformé. Nous l'avons démontré à l'issue de l'étude PRIMA dans le groupe LYSA. L'autogreffe n'est pas proposée lorsque l'histologie retrouvée au moment de la progression est un lymphome folliculaire. Par ailleurs, je vous rappelle que les lymphomes folliculaires transformés bénéficient aujourd'hui d'un accès au traitement par CAR-T cell dans le cadre d'une AMM. La proposition d'une autogreffe aujourd'hui dans les lymphomes folliculaires n'est donc pas adaptée.

Qui plus est, réaliser une intensification thérapeutique du traitement – c'est l'objet d'une autogreffe chez des patients qui sont doublement réfractaires – pose des questions de légitimité scientifique et médicale. Par ailleurs, les patients qui rechutent après autogreffe ont un pronostic particulièrement mauvais, ce qui justifie de les identifier comme des patients de très mauvais pronostics.

L'AMM octroyée concerne les patients qui ont un lymphome folliculaire à partir de la deuxième rechute ou plus. Le périmètre de la demande de remboursement ici, ne concerne qu'une population parfaitement identifiable, homogène et de mauvais pronostic, c'est-à-dire à partir de la troisième ligne avec une maladie réfractaire au traitement, ou en rechute pendant ou dans les six mois qui suivent la fin de leur traitement ou en rechute après une autogreffe.

Vous voyez sur votre droite les caractéristiques des patients inclus dans cette étude ELARA, qui montrent bien que cette population a des critères de mauvais pronostics initiaux, avec un FLIPI et un stade III avancé, mais aussi des critères de réponse de traitement antérieur qui préjugent de l'inefficacité de la réutilisation de ce même type de traitement. C'est bien de cette population dont on va parler aujourd'hui, qui est l'objet de cette demande : une population particulièrement bien définie, homogène et réfractaire à tous les traitements antérieurs jusqu'ici proposés.

Cette étude a inclus 98 patients. 119 patients ont été *screenés*, 21 patients n'avaient pas les critères d'inclusion pour être retenus. Cette période de *screening* permettait de préparer la leucaphérèse, et c'est pour cela qu'elle est notée sur cette diapositive.

Sur les 98 patients inclus, 97 patients ont été infusés. Un patient n'a pas été infusé sur la décision de l'investigateur, et 94 patients sont évaluable pour l'efficacité, puisque 3 patients n'avaient pas de maladie mesurable à l'infusion. On peut noter qu'il existe très peu de patients inclus, non traités et non évaluable pour l'efficacité. Là encore, par rapport aux dossiers que vous avez déjà évalués dans les CAR-T cells, c'est quelque chose de particulier à la population lymphome folliculaire, qui certes ont une maladie grave, mais moins évolutive que le DLPL. On a donc très peu de différences entre le nombre de patients inclus et le nombre de patients

évaluables pour l'efficacité. Cela nous permet d'écarter ou de diminuer les biais de sélection des patients survivants.

Le taux de réponse complète est évalué à 68,1 %. C'est ce taux de réponse complète qui a été choisi comme objectif principal. Je dois souligner que ce taux de réponse complète a été évalué par TEP selon les critères de Lugano. Vous savez que le TEP scanner est un examen extrêmement sensible et extrêmement spécifique dans une situation d'évaluation de la maladie qu'est le lymphome folliculaire. Ce taux de réponse complète s'accompagne d'un taux élevé de réponse globale, ce qui signifie qu'il y a très peu de maladies stables ou de maladies progressives sous ce traitement. A 24 mois, la médiane de PFS n'est pas atteinte avec 57,4 %. La médiane d'OS n'est pas non plus atteinte, avec un taux d'OS à 24 mois de 87 %. La qualité de la réponse, la durabilité de la réponse et les indications sur la survie me rendent confiant sur ce critère principal.

Par ailleurs, la réalisation d'un bridge en attendant la réinfusion n'a pas modifié les résultats de taux de réponse complète évaluée à quatre mois. Puisqu'il n'existe pas de différence de réponse complète évidente entre les patients qui ont une thérapie de bridge ou des patients qui n'ont pas de thérapie de bridge.

Vous voyez ici la médiane de PFS à gauche, qui n'est pas atteinte et la durée de la réponse qui n'est pas non plus atteinte. A 24 mois, 75 % des patients sont encore en réponse complète et la durée de la réponse pour ces patients est à 18 % à 24 mois. Vous voyez qu'à partir de 14 à 18 mois, on a une certaine stabilisation de la courbe de PFS et durée de réponse qui, pour moi, en tant que clinicien, m'interroge bien sûr.

Je voudrais vous rapporter l'étude de Chang qui a été publiée dans le *New England Journal of Medicine* en 2021, qui rapportait les 14 patients traités de la même manière, avec des caractéristiques double réfractaires, post autogreffe tout à fait semblable. Ce suivi à cinq ans montre une PFS à 43 % à cinq ans, ce qui me rend relativement confiant sur la transposabilité de cet essai ELARA dans ma vie de praticien et avec les patients que je rencontre.

Les laboratoires Novartis ont initié une étude de cohorte qui s'appelle ReCORD, et une comparaison indirecte avec cette étude. Cette analyse était prévue a priori. Cette analyse a été faite à partir de données individuelles, en contrôlant les facteurs de confusion, et, je pense, de façon tout à fait notable, incluait 42 % de patients Français, qui sont dans ma pratique. Vous voyez ici, à gauche, le temps avant le prochain traitement, et à droite, la survie globale, qui sont deux facteurs extrêmement pertinents pour le patient, et le clinicien que je suis. À gauche, le temps avant le prochain traitement est très significativement augmenté par rapport à la cohorte ReCORD. Le temps avant le prochain traitement signifie pour les patients du temps sans traitement.

C'est une rupture thérapeutique dans cette maladie, puisque jusqu'ici, la plupart de ces patients sont quasiment en traitement continu d'immunothérapie, du fait des traitements de maintenance. Ces patients, une fois qu'on les a infusés, une fois qu'on a dit que dans sept fois sur dix, ils sont en réponse complète à trois mois, ils n'auront plus de traitement. Lorsqu'on regarde la survie globale avec les biais de suivi éventuels, on s'aperçoit malgré tout d'une

diminution très significative, évaluée à 69 %, de risque de décès lorsqu'on administre le traitement par CAR-T cell.

Il me semble que ces résultats sont tout à fait interprétables et indiquent que KYMRIA H m'apporte, dans ma pratique quotidienne, un progrès thérapeutique important, et surtout cliniquement pertinent.

Vous avez appris à comprendre la toxicité des CAR-T cells qui sont aujourd'hui administrés dans des centres français, qui sont certifiés par nos agences régionales de santé. Vous savez qu'on a parfaitement identifié les deux facteurs principaux qui peuvent limiter cette administration qui sont les CRS et les toxicités neurologiques.

Vous voyez ici que les CRS grade III et plus, c'est 1 %, que les toxicités neurologiques grade III ou plus, c'est 3 %. Vous savez que normalement, on garde nos patients au moins dix jours. L'ANSM a autorisé à les garder sept jours minimum pour traduire la tolérance de ces traitements. J'ai regardé ma DMS sur les douze patients, je suis à 12 jours, c'est bien la réalité. Ce traitement est donc bien toléré. Il permet une rupture dans la prise en charge du patient, avec une seule administration, sept patients sur dix en réponse complète à trois mois, avec des éléments qui concordent pour penser que la survie sans progression est prolongée et bien supérieure aux un an qu'on observe dans la littérature. C'est au prix d'une toxicité qui est relativement réduite, gérable dans des centres certifiés et qui, au regard du temps avant le prochain traitement, permet aux patients d'épargner des traitements successifs et d'améliorer considérablement leurs qualités de vie.

M^{me} HUDRY. - Merci Professeur. Nous sommes donc en présence d'une pathologie dont les patients ont un pronostic grave, et pour lesquels les traitements actuels n'apportent pas de réponse appropriée. Dans ce contexte, la conduite d'une étude comparative randomisée était fortement compromise. Pour autant, nous avons là à disposition plusieurs éléments qui nous permettent de conclure avec suffisamment de confiance à un bénéfice de KYMRIA H dans cette population. Je vais les rappeler très brièvement.

Premièrement la qualité de l'étude ELARA, nous l'avons rappelé à la fois en termes d'inclusion d'une population de patients qui sont homogènes et pour lesquels le besoin médical est le plus important et deuxièmement, en termes de pertinence et de robustesse du critère de réponse complète.

Le deuxième élément, c'est l'efficacité que nous avons observée au sein de cette étude ELARA, qui n'a jamais été observée jusque-là. Le Professeur Cartron l'a répété, avec 68 % de réponse complète, l'efficacité qui, on l'a vu, se maintient dans le temps au bout de deux ans.

Troisième point, c'est la comparaison indirecte qui a été conduite par rapport à la cohorte ReCORD qui certes, ne représente pas le niveau de preuve idéal, mais qui, dans ce contexte où on ne pouvait pas faire une étude comparative, ou dans le contexte où l'étude comparative était fortement compromise, cette méthode était la plus adaptée. Elle a été réalisée dans les règles de l'art, en contrôlant tous les biais possibles et respecte les qualités méthodologiques qu'on attend d'une comparaison externe.

Quatrième point, à partir du moment où l'on a regardé la qualité de la comparaison indirecte, on peut se permettre de regarder sa taille d'effet qui est très importante, et qui atteint des valeurs de *hazard ratio* de 0,3. Cela indique une diminution du risque de décès d'environ 70 %.

Enfin, cinquième point, le profil de tolérance connu est gérable, que le Professeur Cartron a rappelé.

In fine, les quantités d'effets que l'on a observées sont tellement importantes que ce soit celles qui sont issues de l'étude ELARA, ou que ce soit celles qui sont issues de la comparaison avec la cohorte ReCORD, il nous semble que l'on peut conclure avec confiance que KYMRIAH apporte une valeur ajoutée chez ces patients.

C'est pourquoi nous vous sollicitons aujourd'hui pour une reconnaissance de l'ASMR IV dans la stratégie thérapeutique chez ces patients. Nous vous remercions beaucoup pour votre écoute et nous sommes bien entendu à votre disposition maintenant pour la discussion.

M. COCHAT, Président.- Très bien, merci. Y a-t-il des questions ou des commentaires ? Sylvie Chevret.

M^{me} CHEVRET, membre de la CT.- Bonjour. Je vous remercie de cette présentation et de la qualité de vos diapositives. Je voulais revenir sur ce que vous appelez la qualité de votre comparaison indirecte. Effectivement vous avez mis en place une approche qui était inaudible 4.05.43, visant à comparer les résultats de KYMRIAH avec des résultats de vie réelle. Je voulais souligner sur le fait que ces méthodes reposent tout de même sur des hypothèses qui sont importantes pour s'assurer de ce que vous appelez la fiabilité et la qualité méthodologique de ce qui a été fait.

Ce qui m'a étonnée en lisant votre dossier, c'est le fait que vous aviez retenu comme mesure d'échangeabilité des groupes, de proximité des groupes une fois pondérés, des différences moyenne standardisée inférieure à 25 %, ce qui me semble énorme. On retient habituellement plutôt 10 %.

Malheureusement, l'une des variables qui semble concernée par un déséquilibre résiduel, c'est le FLIPI dont vous nous avez dit tout à l'heure que c'était un indicateur important de mauvais pronostics avec 60 % de FLIPI, élevé, supérieur ou égal à 3 dans l'essai. Mais il restait tout de même 20 % de FLIPI bas dans l'essai. Autant que j'ai pu le voir dans votre dossier et sur la publication, dans la cohorte ReCORD, après pondération, il reste tout de même deux fois moins de FLIPI bas. C'est-à-dire que c'est 10 %.

Je crois que la comparabilité initiale des groupes avant d'évaluer leur survie ne me semble pas nécessairement obtenue.

M. CARTRON.- Je veux bien répondre sur le FLIPI, parce que c'est une histoire qui me concerne. Le FLIPI est un index pronostic qui a été établi au diagnostic de la pathologie et qui n'a pas été établi à la rechute de la pathologie. Néanmoins, il inclut des facteurs qui sont des facteurs d'âge, de stade et de LDH, qui traduisent une certaine agressivité de la maladie.

Au cours de l'évolution des traitements, les cliniciens savent que le facteur FLIPI s'atténue au profit des facteurs de résistance au traitement. On peut avoir une maladie tout à fait localisée, mais qui résiste à tous les traitements. C'est bien plus grave qu'une maladie disséminée qui est sensible au traitement antérieur.

J'aurai beaucoup d'attention et beaucoup de précautions à commenter le FLIPI comme un index pronostic fiable et sur lequel on assoit une décision, au moment et dans des situations de patients en rechute, préalablement exposés à tous les traitements jusqu'ici efficaces.

M^{me} CHEVRET, membre de la CT.- Je voulais juste attirer votre attention. C'est tout de même vous qui nous l'avez rappelé sur la diapositive 7, que le score FLIPI était traduit par l'homogénéité de la population et un risque de mauvais pronostic. C'est vous qui l'avez rappelé.

M. CARTRON.- Absolument, parce que dans cet index FLIPI, on montre des index de maladie avancée, et cela vient renforcer le fait que tous ces patients étaient symptomatiques, c'est-à-dire avaient besoin d'un traitement puisque leur maladie était symptomatique.

M^{me} CHEVRET, membre de la CT.- La deuxième chose, c'est la deuxième hypothèse et je n'ai pas bien compris le temps 0 que vous avez utilisé pour calculer les courbes de survie dans la cohorte. Est-ce le temps d'infusion que vous avez pris pour l'essai ? Est-ce le temps d'inclusion ou d'aphérèse ou de réinjection ? Qu'avez-vous pris comme temps 0 pour la comparaison ? N'y a-t-il pas un biais d'introduction un biais de mortalité aussi ?

M. FAVIER.- Pour vous répondre sur ce point, le T0 qui a été utilisé dans la cohorte ReCORD, cela correspondait à la nouvelle ligne de traitement au moment où le patient était traité. Dans la cohorte ELARA, il s'agissait du moment où le patient était inclus dans l'étude. Une fois l'aphérèse réalisée, le moment où il était inclus.

Si je peux revenir aussi sur le score FLIPI, les données manquantes...

M^{me} CHEVRET, membre de la CT.- Pour les réinfusés, vous avez introduit un petit biais d'immortalité en incluant des gens, en sachant qu'ils sont réinjectés plusieurs jours après. Je ne me souviens plus exactement du délai de réinjection.

M. FAVIER.- Entre le moment où l'on a une aphérèse et le moment où le patient est traité, on a environ dix jours de délai, il me semble. C'est un délai qui est relativement court.

Ensuite, en ce qui concerne le score FLIPI dont vous avez parlé. Effectivement, il y a des données manquantes sur un certain nombre de patients, cela représente 19 % des patients seulement. Sachant que les données manquantes sur ce score FLIPI, qui est une composante, qui est un score qui compose plusieurs composantes, on a des données manquantes sur seulement deux des cinq scores.

Si on s'intéresse uniquement aux patients pour lesquels on n'avait pas de données manquantes, 80 % des patients, on avait globalement une différence qui était non significative sur ce score, entre ces deux groupes. Effectivement, il y a des données manquantes et on ne pourra pas pallier à ce manque. En revanche, ce sont des données qui sont relativement

limitées et l'impact même de ces données manquantes n'est pas forcément de nature à modifier les conclusions de cette comparaison.

M^{me} CHEVRET, membre de la CT.- Je pensais que vous aviez tout de même exclu les malades qui avaient des données manquantes de la base ReCORD ?

M. FAVIER.- Effectivement, il y a eu une première sélection quand la cohorte ReCORD a été constituée entre les patients qui ont été inclus dans la base et ceux pour lesquels on avait effectivement les informations de la ligne de traitement. Ensuite, pour ce qui est uniquement des composantes du score FLIPI, lors de l'ajustement des populations, on a effectivement à nouveau exclu 19 % de ces patients. C'est pour cela qu'on n'a pas pu prendre en compte ce score dans l'appariement. Néanmoins, l'impact de ce manque est tout de même à relativiser, si on prend en compte le peu de patients que cela représente et si l'on prend en compte que c'est seulement 40 % de la composante de ce score qui est manquante en ce moment.

M^{me} CHEVRET, membre de la CT.- C'est votre opinion. Merci.

M. COCHAT, Président.- Merci. Clara Locher.

M^{me} LOCHER, membre de la CT.- J'ai une question sur l'absence de biais d'indications. Ma première question, c'est : comment peut-on garantir que la prise en charge des patients dans l'étude ReCORD, qui s'étale sur 20 ans, puisqu'on a des patients inclus en 2000 jusqu'à 2020, peut être considérée comme optimale par rapport aux standards actuels ?

Ma deuxième question, c'est sur l'absence de biais d'indications, notamment, parce que dans l'étude ELARA et l'étude ReCORD, on a une période de temps qui se recoupe puisque les premiers patients ELARA, c'est 2019, et la fin de la cohorte ReCORD, c'est 2020. Ce sont les mêmes centres qui ont été utilisés pour la partie rétrospective des patients inclus dans ReCORD qui ont inclus des patients ELARA. C'est-à-dire qu'au même moment, on a des patients, dans les mêmes centres, à qui on n'a pas proposé de rentrer dans l'étude ELARA. A-t-on des données sur ces patients ? Et pourquoi n'ont-ils pas pu être inclus dans l'étude ELARA ? Quelle quantité ils représentent par rapport à l'ensemble de la cohorte ReCORD ?

M. CARTRON.- Je veux bien répondre à la première partie de la question. Effectivement, depuis 20 ans, la prise en charge des lymphomes folliculaires s'est considérablement modifiée. Mais cette modification concerne essentiellement les traitements de première ligne et notamment les nouveaux anticorps anti-CD20, qu'il s'agisse du rituximab ou le libusimab ensuite. Mais en ce qui concerne les rechutes, on est resté toujours depuis 2005 dans une approche d'immuno-chimiothérapie, éventuellement autogreffe jusque dans les années 2010-2015, où on a arrêté de faire.

On ne peut pas dire que la prise en charge des lymphomes folliculaires en rechute se soit substantiellement modifiée depuis 10 ans ou 15 ans, ou de nature à modifier complètement la représentativité de cette cohorte.

M. FAVIER.- Si je peux compléter sur cette question, nous avons aussi proposé dans le dossier une analyse de la comparaison à partir de l'inclusion de patients en 2014, sur la période 2014-

2020, dans le bras ReCORD. On constate des résultats qui sont tout à fait similaires quand on considère uniquement les 60 patients pour lesquels on a des informations sur cette période de temps. Pas de modification des résultats à attendre par rapport à ce point.

M. COCHAT, Président.- Merci. Etienne Lengliné.

M^{me} LOCHER, membre de la CT.- Attendez, excusez-nous, il y avait une deuxième question.

M. FAVIER.- Le centre français qui participait, c'était le centre de Lyon. Je n'ai pas d'autres détails sur ces patients.

M^{me} LOCHER, membre de la CT.- C'est vrai que c'est un peu gênant de se dire que dans un même centre, sur la même période, il y a des patients qui sont inclus dans la partie rétrospective et d'autres dans la partie prospective.

M. FAVIER.- Après bien sûr, dans le bras ReCORD on avait comme critère d'exclusion, le fait d'être traité par...

M^{me} LOCHER, membre de la CT.- J'ai une dernière question, si je peux encore ?

M. COCHAT, Président.- Non, le temps imparti est terminé. Je suis désolé. Désolé pour Étienne aussi, on a terminé les dix minutes. Merci beaucoup pour vos présentations et vos réponses à nos questions. Merci et bonne journée.

(Guillaume Cartron, Romain Favier, Jourmana Hudry, Annabelle Merlat-Guitard quittent la séance)

M. COCHAT, Président.- Je suis désolé pour les deux, mais pour les auditions, on est obligé de traiter tous les laboratoires de la même façon. On peut en discuter maintenant, mais malheureusement pas en direct avec eux. Je ne sais pas si vos commentaires, Clara et Étienne, restaient d'actualité.

M^{me} LOCHER, membre de la CT.- Je veux bien une petite question à Étienne. Je ne suis pas sûre d'avoir compris la justification de l'absence de randomisation par rapport à idelalisib.

M. LENGLINÉ, Vice-Président.- Cela faisait aussi partie des questions éventuellement que j'aurais aimé leur poser. On voit qu'une façon de répondre un peu indirecte, c'est que la majorité de la vingtaine de patients qui ont rechuté après KYMRIA, il y en a tout de même 17 qui reçoivent des traitements subséquents, dont 2 allogreffes. En pratique, les patients qui ont été inclus dans l'étude avaient probablement des comparateurs qui n'étaient probablement pas le même comparateur pour chaque personne. Mais une étude versus, par exemple, le choix de l'investigateur aurait vraisemblablement été possible.

Sur l'idelalisib, en particulier, c'est un traitement qui a tout de même pas mal perdu de vitesse ces dernières années, notamment parce que les taux d'effets indésirables dont les patients font l'expérience sous ce traitement, sont plus importants que ceux qui avaient été rapportés dans les études, et notamment des pneumonies, des colites auto-immunes, des infections graves. En gros, cela donne un déficit d'immunité cellulaire assez grave qui fait que le

manement de ces traitements est assez compliqué. L'idéal est de même beaucoup moins prescrit aujourd'hui qu'il ne l'était, et clairement pas trop pour des patients fragiles.

Mais c'est vrai que je suis d'accord sur l'idée que c'est dommage quand on s'attend d'avoir un traitement avec une très grande quantité d'effets, de ne pas faire une étude randomisée, même avec des hypothèses de taille d'effet qui pourrait faire qu'on n'inclut pas tant de patients que cela. L'ASMR V est expliquée par la très faible robustesse de la démonstration. C'est clair qu'on attend vraiment les études randomisées avec ces produits.

Je rappelle que dans un autre contexte de la forme B diffus à grandes cellules KYMRIAH avait obtenu une ASMR IV, dans une ligne plus précoce de développement, c'est-à-dire en première rechute. Il n'a pas fait la démonstration qui faisait mieux que le traitement de référence.

Le problème, c'est d'avoir une phase II non randomisée, et que cela rend impossible l'évaluation de la taille de l'effet. On a parlé des limites de la comparaison indirecte, avec des populations qui sont très difficiles à comparer. Je suis enthousiaste sur ce type de traitements, mais les données qu'on a aujourd'hui ne permettent pas de...

M^{me} CHEVRET, membre de la CT.- C'est sûr qu'on a vu dans la cohorte rétrospective qui forcément va favoriser leur démonstration. Il n'y a pas d'autres données ? Par exemple, on va voir cet après-midi YESCARTA.

M. LENGLINE, Vice-Président.- Je voulais leur demander aussi s'ils allaient, parce qu'il va y avoir une question autour de la place de KYMRIAH versus YESCARTA dans les lymphomes folliculaires. Sur la base du registre Descartes, il y a une comparaison indirecte qui a été faite, qui a l'air plutôt de bonne qualité dans le lymphome B diffus à grandes cellules qui a été publiée dans *Nature Medicine* récemment. Je voulais leur demander s'ils allaient faire aussi cette étude dans le contexte du lymphome folliculaire, où il y aura évidemment moins de patients. En tout cas, une question va se poser sur la place des deux CAR-T cells anti-CD 19 qui viennent avec des AMM sur le même type de données, c'est-à-dire des phases II non comparatives. Cela sort un peu du spectre de cette audition.

Je n'étais pas spécialement favorable à changer notre opinion étant donné que les éléments qui ont été soulevés sont des points qui ont été discutés lors de l'examen initial. Il n'y a pas vraiment de nouvelles choses.

Un chef de projet pour la HAS.- Il y a une incertitude vis-à-vis de la qualité de la démonstration, donc c'est ASMR V.

M. COCHAT, Président.- C'est ce qu'on avait mis. On avait mis important V. Je propose qu'on vote sur le maintien ou pas de cet important V

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Maintien : 21

Non-maintien : 0

Abstention : 0

M^{me} LUZIO, pour la HAS.- Vous étiez 21 votants et vous êtes à l'unanimité pour un maintien de l'avis.

M. COCHAT, Président.- Merci.

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

Index

Nous vous informons que nous n'avons pas pu vérifier l'orthographe des termes suivants :

leclocell.....5
libusimab10

tijacell.....5

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