



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 6 septembre 2023

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 (LDGCB) - Examen – Réévaluation suite à résultats étude post-inscription

M. le Pr COCHAT, Président.- Nous faisons entrer Madame Vignon.

Mme LUZIO, pour la HAS.- Sur ce dossier, il n'y a pas de déport. Il n'a pas été identifié de lien susceptible de placer Madame Vignon en situation de conflit d'intérêts.

(Marguerite Vignon rejoint la séance.)

M. le Pr COCHAT, Président.- Bonjour, Marguerite. Merci de nous rejoindre pour la réévaluation de KYMRIA dans le lymphome à grandes cellules B, qui va nous être présentée par le chef de projet. Ensuite, nous vous passerons la parole. Ensuite, nous donnerons la parole à Étienne Lengliné et Sylvie Chevret.

Un chef de projet, pour la HAS.- Bonjour à tous. Vous examinez aujourd'hui la réévaluation de la spécialité KYMRIA en dispersion cellulaire pour perfusion à la demande de la commission sur la liste hôpital pour l'indication suivante : chez les patients adultes atteints de lymphome diffus à grandes cellules B en rechute ou réfractaire après la deuxième ligne ou plus d'un traitement systémique. L'AMM a été obtenue en 2018 et KYMRIA a été réévalué pour la première fois le 24 mars 2021.

Pour rappel, dans son précédent avis, la commission a rendu un avis favorable au maintien du remboursement dans le traitement des patients adultes atteints de lymphome diffus à grandes cellules B réfractaire ou en rechute après la deuxième ligne, avec un SMR important. La commission a considéré que les précédentes conclusions n'étaient pas susceptibles d'être modifiées. En l'état actuel des données, KYMRIA apportait toujours une amélioration du service médical rendu mineure, donc une ASMR IV, en termes d'efficacité par rapport à la prise en charge historique du lymphome diffus à grandes cellules B réfractaire ou en rechute après deux lignes de traitement systémique fondées sur diverses chimiothérapies.

Malgré sa demande initiale, la commission considérait que les données en vie réelle recueillies étaient encore insuffisamment matures pour lever les incertitudes. La commission appelait de ses vœux la mobilisation de tous les acteurs pour que les incertitudes trouvent des réponses et indiquait qu'elle serait attentive à l'exhaustivité des données lors de la prochaine réévaluation.

Pour cette réévaluation, le laboratoire revendique un maintien des précédentes conclusions, à savoir un SMR important, une ASMR de niveau IV dans la stratégie et une absence d'ISP. À l'appui de la présente réévaluation, le laboratoire a déposé les données suivantes :

- une actualisation des données du registre français DESCAR-T, qui avait pour objectif d'évaluer la survie globale des patients éligibles aux CAR-T et inclus dans le registre ;
- des données de la littérature dont une étude de comparaison indirecte qui comparait YESCARTA versus KYMRIA à partir des données du registre français DESCAR-T, pour laquelle nous avons sollicité l'expertise de notre méthodologiste, le Professeur Sylvie Chevret ;

- une mise à jour des études post-inscription PASS à la demande de l'EMA ;
- une analyse publiée sur l'efficacité en fonction des poches ;
- les données mises à jour de pharmacovigilance.

Il convient de noter qu'aucune donnée de l'étude JULIET, qui était l'étude pivotale, n'était disponible pour cet examen.

Il n'y a pas eu de contribution de patients pour ce dossier. Je cède à présent la parole à notre experte clinicienne, le Docteur Marguerite Vignon, qui vous présentera la stratégie thérapeutique et les principaux résultats de cette réévaluation. Nous aurons l'intervention du Professeur Sylvie Chevret, qui se prononcera sur les résultats du registre DESCART et notamment sur la comparaison indirecte associée.

Étienne Lengliné n'a pas fait de rapport, mais il pourra compléter les propos.

M. le Pr COCHAT, Président.- C'est à vous, Marguerite.

Mme le Dr VIGNON.- Nous faisons KYMRIA, et nous ferons YESCART après ?

M. le Pr COCHAT, Président.- Oui. Nous sommes obligés de voter pour chacun d'entre eux, puisque ce sont deux produits différents, donc nous vous demanderons un petit temps de déconnexion entre les deux dossiers.

Mme le Dr VIGNON.- D'accord. Il n'y a pas de problème. L'introduction sera commune pour les deux. Je fais juste un bref rappel de la pathologie. Le lymphome B diffus à grandes cellules est le diagnostic de lymphome le plus fréquent en France, avec à peu près 5 000 cas par an, avec un âge médian au diagnostic d'environ 70 ans, et donc une partie des patients qui sont jeunes, qui a moins de 65 ans.

C'est une maladie grave, qui met en jeu le pronostic vital. La chimiothérapie de première ligne est commune et établie depuis longtemps. C'est une chimiothérapie qui associe le rituximab et de la chimiothérapie par CHOP. On considère qu'environ 50 % des patients seront guéris avec ce traitement. L'autre partie va rechuter. La stratégie à la rechute dépend du délai à la chimiothérapie de première ligne.

On distingue les patients qui rechutent dans la première année, qui sont considérés comme réfractaires à l'immunochimiothérapie, et dans cette indication, on privilégie actuellement un traitement par CAR-T cell depuis les résultats qui ont été présentés l'année dernière et l'accès précoce qui a été donné en début 2023 pour YESCART et KYMRIA dans cette indication.

Chez les patients qui sont en rechute plus tardive, qu'on considère sensibles à la chimiothérapie, on propose un traitement de rattrapage. Chez les patients qui sont éligibles à l'autogreffe, donc de moins de 65 ans, ce sera une chimiothérapie à base de sels de platine, et, en cas de réponse à la chimiothérapie, un traitement par autogreffe. Chez les patients qui sont non éligibles, ce sera une chimiothérapie sans autogreffe ou un protocole thérapeutique, et il y a quand même peu d'espoir d'obtenir une guérison chez ces patients quand on ne peut pas faire d'autogreffe.

On considère qu'après chimiothérapie de rattrapage, environ deux tiers des patients vont répondre. Chez les patients qu'on peut autogreffer, il y a environ 60 % de survie à 3 ans.

Nous avons donc un besoin qui est non couvert dans deux situations. La première est chez les patients qui ne répondent pas à la chimiothérapie de rattrapage, chez qui on ne va pas pouvoir faire d'autogreffe parce qu'ils ne répondent pas ou parce qu'ils sont trop âgés. Le deuxième besoin médical est chez les patients qui sont en rechute post-autogreffe, et chez qui on n'a pas de traitement adapté à ce jour.

C'est dans ces deux situations que se pose l'indication des CAR-T cells, KYMRIA[®] ou YESCAR[®], qui font l'objet de l'évaluation aujourd'hui. Ce qu'il faut voir, c'est que depuis les autorisations d'accès précoce qui ont été données, cela a complètement modifié l'organisation des soins en France et les stratégies thérapeutiques, et actuellement, les patients qui sont dans ces indications de rechute post-autogreffe ou d'inéligibilité à l'autogreffe sont adressés vers des centres de référence afin de recevoir un CAR-T cell anti-CD19.

Dans les données qui sont présentées actuellement, nous allons nous intéresser à KYMRIA[®]. L'étude pivotale était une étude de phase 2, JULIET. Nous n'avons pas les données de suivi à long terme. On avait noté chez ces patients des taux de réponse globaux qui étaient environ de 60 % et une survie qui était d'environ 1 an. Actuellement, sont présentées par le laboratoire essentiellement des données de vie réelle. La première étude est l'étude DESCAR-T, qui est la plus intéressante je pense, qui est l'étude du registre français qui a repris de manière prospective ou rétrospective, selon l'ouverture des centres, l'ensemble des patients traités par CAR-T cells en France. On considère qu'il y a une exhaustivité de remplissage qui est correcte. Environ 75 % des patients ont été inclus et enregistrés dans ce registre.

La grande nouveauté par rapport à la précédente évaluation, qui avait quand même un défaut puisqu'il y avait très peu de patients qui avaient été traités, nous avons un nombre plus conséquent puisque 471 patients ont été inclus dans le registre et 388 ont été traités par KYMRIA[®], avec un suivi de 1 an chez 149 de ces patients.

Ce que l'on note, c'est grosso modo que le pourcentage de réponse est de 60 %, donc cohérent avec ce qui était dans l'étude pivotale malgré des critères d'inclusion plus larges, et une médiane de survie globale d'environ 12 mois. On retrouve donc des résultats qui sont cohérents avec ce qui était attendu après l'essai de phase 2.

Il n'y a pas eu d'excès de toxicité, avec 7 % de CRS de grade 3, 3 % de toxicité neurologique, ce qui était attendu dans cette population.

Sont également présentées des données internationales européennes et nord-américaines, avec le registre de l'EBMT et le registre américain. Il y a 1 147 patients qui ont été inclus, mais seulement 36 patients français, donc on peut imaginer qu'il y ait des petites différences de prise en charge. Ce ne sont pas forcément des patients complètement comparables. En tout cas, ils avaient quand même en majorité reçu trois lignes antérieures, ce qui est cohérent avec l'AMM en France. Ce qui est surtout intéressant à noter, je pense, c'est que le pourcentage d'effets secondaires est complètement comparable à l'étude française.

Les données de la littérature, que ce soit les données allemandes, anglaises ou espagnoles, retrouvent pareil, un taux de réponse globale qui selon les études varie entre 40 % et 60 %, et une survie qui est autour de 1 an.

Ce qui était assez intéressant à rapporter, c'était les données de faisabilité, parce que le laboratoire a bien décrit à quel point il était capable de produire le produit. Ce que j'avais noté dans la réévaluation 2021, c'est qu'il y avait quand même beaucoup de patients chez qui l'indication était posée et qui n'avaient pas reçu le traitement. Cela a l'air de se corriger avec les données qui ont été présentées en 2022, avec un délai médian entre l'inscription et la réception des poches de 40 jours, ce qui est tout à fait correct et qui est comparable en tout cas avec les autres CAR-T cells, donc il n'y a pas de problème de fabrication des poches et il y a peu de poches qui n'ont pas été fabriquées.

Il y a un point qui est très important à mon avis. Je ne sais pas quand ce sera discuté, mais c'est la comparaison entre KYMRIA et YESCARTA. C'est une comparaison qui a été faite sur la base du registre DESCAR-T, qui a comparé l'ensemble des patients de France qui ont reçu KYMRIA et YESCARTA, et qui a été présentée à l'ASH en fin d'année dernière. Ces données ont montré plutôt une diminution de la toxicité avec KYMRIA, avec moins de CRS de grade 3 et moins de toxicités neurologiques, mais des données de survie qui étaient moins bonnes. C

e qui est quand même à noter, c'est que depuis la présentation de ces résultats, la prescription de KYMRIA en France a énormément baissé. Il y a vraiment eu un changement pour les centres qui avaient accès aux deux vers le YESCARTA, à tel point que l'usine en France est en cours de fermeture. Cela a quand même largement impacté la fabrication du médicament.

Je suis disponible si vous avez des questions.

M. le Pr COCHAT, Président. - Merci beaucoup. Nous allons passer la parole à Sylvie Chevret.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT. - On m'a surtout demandé de regarder la comparaison des deux. Je ne sais pas s'il faut que j'en parle maintenant ou après. C'est comme vous voulez.

M. le Pr COCHAT, Président. - Oui, peut-être maintenant, par anticipation.

M. le Dr LENGLET, Vice-Président. - Je pense que c'est quand même important d'en parler.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT. - On a deux choses. On a les rapports annuels présentés sur les données DESCAR-T que présente le LYSARC, qui les envoie aux laboratoires. En fait, ce sont les deux mêmes rapports, c'est la même trame, l'un sur YESCARTA et l'autre sur KYMRIA. Nous avons l'article qui a été publié par le LYSARC en 2022, qui compare, comme vient de le dire Marguerite Vignon, ces deux molécules dans les lymphomes.

Je voulais dire déjà sur la comparaison des données du rapport annuel, si on prend chaque molécule et que l'on regarde ensuite la comparaison publiée des deux, qu'il y a des différences sur les outcomes, notamment sur les délais médians de survie et de PFS, qui m'ont un peu interpellée notamment sur la sélection des patients dans l'article, puisqu'il y a des différences qui sont notables. Il y a des PFS, par exemple sur le rapport annuel sur KYMRIA, de 3 mois, ce qui me semble excessivement faible, alors que si on regarde l'article sur la même molécule, on a une PFS médiane qui n'est pas énorme, certes, mais qui est un peu plus prolongée.

L'objectif de cette comparaison était vraiment de comparer les résultats de ces deux CAR dans les lymphomes réfractaires, avec une population cible qui correspond à celle de l'AMM.

Ce qui m'a frappée, c'est que les formes dites indolentes représentent 20 % des malades. Quand on regarde la distribution des délais qui se sont écoulés depuis le dernier traitement, il y a quand même un maximum qui dépasse 3 ans. Je ne sais pas ce qu'en pense l'expert, mais je me demandais justement si la prise en compte de cette caractéristique n'était pas spécialement importante, et on va le voir après, ce n'est pas pris en compte dans les facteurs pronostiques. Il y a le délai écoulé depuis le dernier traitement, mais qui est mesuré de manière continue.

L'objectif était de travailler uniquement sur les malades qui ont été réinjectés, donc qui ont reçu un CAR. Contrairement à ce que disait Étienne tout à l'heure, la population est en intention de traiter modifiée, puisqu'on ne garde que ceux qui ont été réinjectés. La deuxième chose qui m'a gênée, c'est que dans l'article qui est pourtant publié dans *Nature Medicine*, qui est une bonne revue, les auteurs disent qu'ils ont voulu estimer le bénéfice du traitement chez les malades qui recevaient un CAR, et en fait non. D'entrée de jeu, ils ont estimé le bénéfice des malades qui ont estimé un CAR, mais qui ont reçu l'autre. Ce n'est pas un CAR versus l'autre, ce sont ceux qui ont reçu YESCARTA versus KYMRIAH.

C'est un peu important, d'une part parce que la population qui nous intéresse est la population des malades qui ont reçu YESCARTA, et quand on la regarde au départ, les malades ne sont pas tout à fait identiques à ceux qui ont reçu KYMRIAH. Ils sont un peu plus jeunes, ils ont un meilleur ECOG, il y a moins de stades IV, il y a moins de transplantés, et ils ont été inclus dans des centres plus récents, puisqu'ils ont utilisé le délai d'utilisation des CAR dans le centre comme un facteur d'ajustement dans le score.

La deuxième chose, c'est la source de données. Nous en parlons souvent, c'est le registre français DESCAR-T. Bien sûr, ce sont des données qui cette fois-ci étaient rétrospectives, puisqu'au départ, le temps que le registre se mette en place, les données sont collectées de toute façon, pas de manière directe quand les patients arrivent. Elles sont rétrospectives et elles sont saisies par des techniciens dans les centres. L'exhaustivité de l'ordre de 75 %, je ne sais pas si on considère que c'est très élevé. Cela dépend du seuil que l'on fixe comme étant une exhaustivité élevée.

La qualité des données saisies rapporte dans le protocole un objectif de 10 % de monitoring. Sur Saint-Louis, j'ai vérifié, ce n'est pas 10 %. C'est 3 %. Ce n'est pas tout à fait la même chose, et c'est notamment illustré par la proportion de données manquantes, qui n'est pas négligeable. Il y a plus de 10 % de données manquantes sur l'aalPI, par exemple, qui est un score pronostique chez le lymphome.

Les facteurs de confusion potentiels sont supposés représenter l'ensemble de tous les facteurs pronostiques de cette maladie. Je me suis demandé quelque chose, et c'est une autre question pour Marguerite Vignon. Cela m'a gênée qu'ils ne mettent pas le score aalPI dans le score de propension ni le délai écoulé depuis la leucaphérèse. À partir du moment où tout le monde est réinjecté, je me suis demandé dans quelle mesure le délai d'attente entre la leucaphérèse et la réinjection des CAR pouvait ou non modifier le résultat final, et nous n'avons pas de données sur ce délai.

Pour rendre les groupes comparables, ils ont fait un appariement 1 : 1 sans remise. Là, j'ai deux choses à dire. D'abord, cette stratégie conduit à estimer l'effet moyen du traitement chez ceux qui ont reçu axi-cel. Ce qui m'a gênée, c'est que comme ils sont plus nombreux, ipso facto, on va perdre 40 % des malades de la base DESCAR-T. Si on les apparie 1 : 1, il n'y a pas de remise, donc les contrôles sont moins nombreux et on va perdre de l'information.

Deuxièmement, c'est sans remise, donc ce sont des méthodes qui sont potentiellement dépendantes du tirage de l'algorithme qui fait qu'on va choisir le meilleur dans un calliper donné. C'est pour cela qu'il y a des méthodes avec remise qui sont mises en avant actuellement.

Enfin, dans les scores, comme il y a des données manquantes, ils ont adopté des stratégies sur les données manquantes que je trouve aussi source de biais. La première, c'est qu'ils ont exclu les malades qui avaient plus de 25 % de données manquantes sur les variables incluses dans le score. La deuxième, c'est qu'ils ont créé une catégorie à part pour toutes les variables qu'ils ont souvent catégorisées sans qu'on ait vraiment une idée très précise sur la façon dont ils ont choisi des seuils. En revanche, sur le fait de catégoriser et de définir une variable, une classe qui s'appelle « la donnée manquante », il y a une littérature qui devient assez abondante pour dire que ce n'est pas une bonne idée et que cela conduit à des biais d'estimation de l'effet du traitement.

Après, ils montrent qu'il y a des différences qui persistent après appariement en faveur d'une moindre sévérité du groupe axi-cel, YESCARTA. Il y a notamment moins de stades IV dans les malades qui ont reçu YESCARTA que ceux qui ont reçu KYMRIAH sur la base appariée. Le délai écoulé depuis le dernier traitement, en revanche, est à peu près pareil, mais c'est le stade aalPI qui est aussi modifié.

Tout d'un coup, ils ajustent en plus uniquement sur les différences d'aalPI dans leur analyse en ignorant les autres différences. Ils trouvent une association assez importante en bénéfice de YESCARTA versus KYMRIAH. Moi, ce qui m'a gênée, c'est que je pense qu'il y avait un parti pris dès le départ sur le fait d'estimer l'effet du traitement chez ceux qui ont reçu YESCARTA. J'aurais bien aimé, en analyse secondaire, qu'ils estiment l'effet de ceux qui ont reçu KYMRIAH par rapport à ce qui se serait passé s'ils avaient reçu YESCARTA, puisque ce n'est pas tout à fait la même population et il aurait été intéressant de vérifier que les autres en auraient bénéficié aussi.

Le fait de n'avoir travaillé que sur les malades réinjectés, c'est aussi un petit souci pour moi. Sauf que les deux experts l'ont vu, je n'ai pas vu de données sur les délais qui s'écoulent entre l'aphérèse et la réinjection. J'avais l'impression quand même, même si nous en avons parlé à plusieurs reprises, que cela pouvait être un élément déterminant dans le choix de la molécule et qu'effectivement, il y avait possiblement des biais d'indication qui restaient encore pas très capturés par des variables qui sont mesurées au moment de la réinjection, mais pas forcément au moment de l'aphérèse, ou le contraire.

Quand on regarde les résultats, les courbes parlent assez d'elles-mêmes, même sur les rapports bruts de DESCAR-T. Ce qui m'a quand même interpellée, c'est la proportion assez importante de malades qui rechutent ou qui décèdent dans les trois premiers mois, quelle que

soit la molécule. C'était ma dernière question aux experts. Que pensez-vous de cela ? Cela ne guérit pas tout le monde, manifestement.

M. le Dr LENGLINE, Vice-Président.- Pour ajouter sur les questions de délai, il y a le délai entre la leucaphérèse et l'injection, et je ne sais pas s'ils l'ont fait, mais il aurait été pas mal de mettre aussi le délai depuis l'indication, parce qu'il y a aussi la sélection en amont, et c'est peut-être même plus important que le temps d'attente après la leucaphérèse.

C'est une des critiques qui ont été faites d'emblée de ces études. Il y a vraisemblablement, en tout cas dans les essais pivots, une sélection des patients qui étaient les meilleurs candidats supposés parce qu'ils avaient des formes suffisamment non compliquées et suffisamment peu agressives pour que les cliniciens jugent qu'ils pouvaient attendre un mois. Je pense que c'est un élément qui aurait été important.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- On perd déjà 10 % de malades qui ne sont pas réinjectés. Là où en plus tu as raison, c'est que nous n'avons pas de visibilité du tout sur ce qu'il s'est passé au moment où on les choisit en RCP, alors que les données sont recueillies dans DESCAR-T.

M. le Dr LENGLINE, Vice-Président.- Normalement, on l'a. C'était une des demandes que nous avons faites, c'est-à-dire le moment où l'indication est posée, ce qui aurait permis justement d'avoir une idée sur éventuellement le biais de sélection.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Ils ne le prennent absolument pas en compte.

M. le Pr COCHAT, Président.- Marguerite, voulez-vous intervenir là-dessus ?

Mme le Dr VIGNON.- Je voulais juste discuter des remarques qui ont été faites. En ce qui concerne l'IPI, c'est un facteur qui aurait dû être mieux stratifié, je pense. Après, les facteurs pronostiques de réponse aux CAR-T cells commencent à se dégager un peu après les études de vraie vie. Ce qui ressort surtout, c'est le LDH et le côté réfractaire ou non à la dernière ligne de traitement. L'IPI ne sort pas traditionnellement.

Ce qui est sûr, c'est qu'il y a un énorme biais dans la manière dont les médicaments ont été développés. Déjà, il y a beaucoup moins de centres qui ont accès à KYMRIA qu'à YESCARTA parce que les laboratoires n'ont pas ouvert les centres et c'est aussi ce qui explique qu'il y ait plus de patients YESCARTA qui soient entrés dans la base. En fait, dès les études de phase 2, on a eu l'impression d'une moindre toxicité, puisque c'est ce qui était rapporté avec KYMRIA, donc quand on avait le choix, sur des patients plus âgés, plus fragiles, qui avaient déjà des antécédents neurologiques, il y avait probablement un biais des cliniciens à plutôt choisir KYMRIA, ce qui peut expliquer les différences d'âge qui ont été relevées.

J'ai aussi beaucoup de questions sur la fabrication des traitements. J'étais un peu surprise dans ce qui avait été rapporté sur la première réévaluation de 2021. Il y avait beaucoup d'échecs de fabrication de KYMRIA. C'était quasiment 30 % des patients qui n'avaient pas été réinjectés. Je ne sais pas si le laboratoire a amélioré sa méthode de fabrication. En tout cas, je pense qu'il y a eu un changement qui peut peut-être expliquer des délais plus longs, ou

qu'à un moment on n'ait pas choisi KYMRIA[®] parce qu'il y avait des problèmes de fabrication. Ce n'est pas tellement discuté, juste sur le processus de fabrication.

En ce qui concerne l'exhaustivité des données, ce sont des données rétrospectives, c'est compliqué pour les centres de les rentrer. Il n'y a pas toujours le personnel dédié. Je trouvais que 75 %, ce n'était pas si mal. Par contre, je suis d'accord sur le fait qu'on n'ait probablement pas 10 % de monitoring. Ce serait vraiment intéressant d'avoir le retour des centres, parce que cela change quand même énormément la qualité. Vous avez raison, c'est un point hyper important.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- C'est surtout qu'il y a une incitation financière. Le LYSARC paie les investigateurs.

Mme le Dr VIGNON.- Oui, tout à fait.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Ce n'est pas assujéti uniquement à la saisie. Le monitoring, ils ne le font pas.

Mme le Dr VIGNON.- Tout à fait. C'est vrai, je pense qu'il n'est pas forcément fait. On leur demande une saisie, et le monitoring n'est pas très strict.

M. le Pr COCHAT, Président.- Marguerite, pour relayer le commentaire de Sylvie, que pensez-vous de ces 20 % de formes indolentes qui parasitent pas mal les données ?

Mme le Dr VIGNON.- Elles sont équilibrées dans les deux groupes. Ce qui est compliqué, c'est que ce sont des patients qui étaient dans indication et qui sont des patients moins graves, mais si vous voulez, ce sont des formes « indolentes », mais ce sont quand même des patients qui sont en troisième rechute, des patients qui sont quand même graves. À partir du moment où ils rechutent, ils sont peut-être un peu moins graves que des patients en rechute précoce post-autogreffe, mais cela reste des patients qui sont de bonne indication. Si les CAR-T cells permettent de guérir ces patients, cela reste quand même une bonne indication des CAR-T cells.

Il faut que ce soit équilibré entre les deux groupes, mais ce qui est sûr, c'est qu'actuellement, on a quand même l'impression que chez des patients très graves, très réfractaires, avec des LDH élevés en rechute précoce post-autogreffe, les CAR-T cells ne font pas très bien, mais ce sont des patients qui sont actuellement sans aucune thérapie satisfaisante. Ce n'est pas parce qu'ils sont moins graves qu'ils ne sont pas à traiter, et à traiter de manière efficace. Il faut que ce soit équilibré et qu'on ait l'information.

Sur la question de savoir si cela marche ou pas, je suis d'accord avec vous, ce n'est pas un traitement qui guérit. On a des taux de réponse qui sont de l'ordre de 60 %, donc il y a quand même 40 % d'échec.

Ce que l'on voit en pratique, c'est que seuls les patients qui sont en réponse complète au TEP scanner à 1 et 3 mois ont une chance d'avoir une réponse maintenue. Les patients en échec ou en réponse partielle rechutent de leur maladie, d'où un taux de survie très bon chez les patients en réponse complète, avec parfois même une PFS non atteinte selon les études, et

par contre, un taux de survie globale qui est de l'ordre de 1 an ou 18 mois quand on prend l'ensemble des patients.

Quand on regarde les données avant, on considère que l'espérance de vie de ces malades était de 6 mois, avec des PFS d'environ 3 mois, donc si on regarde les données historiques, on est quand même bien supérieur au traitement historique.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Non, la PFS est encore de 3 mois.

Mme le Dr VIGNON.- Avec KYMRIA, oui. Moi, j'étais très impressionnée par la différence entre les deux.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Oui, mais c'était mon inquiétude aussi. Peut-on la mettre sur le bénéfice de la molécule ou est-ce qu'il n'y a pas d'autres éléments ?

Mme le Dr VIGNON.- Il y a peut-être aussi un problème de process de fabrication. Après, il y a des données allemandes qui ont été publiées aussi et qui retrouvent à peu près la même différence.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Tout à l'heure, on a parlé de la perte des CAR, mais j'avais l'impression que pour les lymphomes, il y en a qui ne prennent pas du tout. Non ? Nous n'avons pas tellement d'information sur cela.

Mme le Dr VIGNON.- Il y en a qui n'ont pas d'expansion. En fait, le CAR-T, c'est un phénomène hyper complexe. Il y a la maladie, il y a la fabrication du médicament, le conditionnement, l'état général et le système immunitaire du patient avant, au moment de la lymphaphérèse. Je pense qu'il y a plein de choses que l'on ne maîtrise pas du tout. On en est vraiment encore aux balbutiements et il est très compliqué d'expliquer les différences.

M. le Pr COCHAT, Président.- Nous avons une unique question de Hugues Blondon, parce qu'il faut que nous avancions.

M. le Dr BLONDON, membre de la CT.- Nous allons devoir voter le renouvellement de KYMRIA et de YESARTA dans la même indication. Ce que nous venons d'entendre, c'est qu'il y a une étude de comparaison dont on nous a parlé qui suggère, avec des réserves, que l'un serait supérieur à l'autre. Il va falloir que nous en tenions compte dans notre vote parce qu'à mon sens, on ne peut pas ne pas hiérarchiser si cette différence existe vraiment, mais existe-t-elle ?

Je n'ai pas très bien compris la réponse de Sylvie, qui a dit qu'elle s'interrogeait et qui a donné de nombreux points d'interrogation mais sans trancher, et qui ensuite a conclu en disant que les courbes avaient l'air de bien se séparer, sans nous apporter d'élément probant.

Je pense que pour que nous puissions voter sereinement, il faut que nous arrivions à trancher entre nous. Y a-t-il réellement une différence ? En tenons-nous compte ou ne tenons-nous pas compte de cette étude, dont semble-t-il les professionnels, eux, tiennent compte ?

M. le Dr LENGLINE, Vice-Président.- Puis-je juste ajouter un petit point à ta question ? Comme cela, ça en fait deux en une. Le premier point, c'est que pour mémoire, les deux produits,

même avant l'existence de cette comparaison indirecte, avaient d'emblée deux ASMR différentes, puisque KYMRIAH avait reçu une ASMR IV lors de l'évaluation initiale alors que YESCARTA avait reçu une ASMR III, comme si on avait déjà tenu compte d'une éventuelle différence entre les deux produits.

Deuxièmement, je ne sais pas à quel point cela peut entrer dans nos discussions, mais il y a quand même en première rechute un produit qui a reçu une AMM avec une étude positive, alors qu'en revanche, KYMRIAH n'a pas eu d'AMM en première rechute, alors qu'ils ont fait une étude de phase 3 comme celle que nous avons vue ce matin. L'étude est négative sur le critère de jugement principal. KYMRIAH n'a pas d'AMM en première rechute, contrairement à YESCARTA. C'est quand même un point. Cela fait partie des choses qu'on demande quand on a des études non comparatives, d'avoir au moins, peut-être dans une ligne antérieure, un essai dit confirmatoire en comparaison de la stratégie standard. Pour moi, cela fait quand même un peu une différence. Je serais plutôt pour maintenir la différence d'ASMR, comme cela avait été fait au début entre les deux.

M. le Dr BLONDON, membre de la CT.- Tu vas donc dans le sens d'une différence réelle entre les deux traitements ?

Mme le Dr VIGNON.- C'est très difficile de réponse.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Je pense qu'on ne peut pas répondre. C'est le problème de ces comparaisons indirectes. C'est juste un niveau de preuve qui n'est pas le même que celui d'une comparaison directe. Pourquoi ? Parce que les malades sont sélectionnés, parce qu'il y a des biais de confusion qui ne sont pas tous pris en compte, notamment sur ce que l'on vient de dire concernant le délai écoulé depuis la sélection des malades.

M. le Dr BLONDON, membre de la CT.- On entend bien cela, Sylvie, mais nous devons trancher dans l'incertitude. Nous devons voter et nous prononcer malgré l'incertitude.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Ce que vient de dire Étienne est important aussi, parce que pour le coup, ils ont fait un essai randomisé, dont on n'a pas rappelé les résultats, qui n'a pas montré de bénéfice. La seule chose que je peux vous dire, c'est que sur la base de ces résultats, il est difficile d'être certain que YESCARTA soit la seule molécule à l'origine des différences qu'on observe. Si tu regardes l'article, et je ne sais pas si on vous a projeté les courbes, au départ, les courbes de survie sont complètement collées. Le bénéfice est un peu plus tardif. C'est aussi une question que j'avais. Pourquoi faut-il attendre trois mois pour trouver une différence ?

Ce qui me gênait, ce sont les critères d'indication, en fait. Là, en plus, ce sont de vieux malades qui ont été inclus de 2019 à 2021. Je pense que maintenant, il y a encore plus de malades. Je me suis demandé si ce n'était pas lié aussi à un problème de sélection de malades. On n'a pas d'étude, et c'est dommage que DESCAR-T ne serve pas à cela, pour savoir qui, parmi ces malades, rechute dans les trois mois, ou qui n'expand pas ses CAR. Il me semble que ce sont des questions fondamentales, que le laboratoire n'a peut-être pas envie de se poser, pour à mon avis restreindre l'indication à des sous-groupes qui sont à même de répondre. Là, on voit bien que le problème, c'est aussi ceux qui ne répondent pas du tout, qui sont quand même

beaucoup plus nombreux que ce que nous venons de voir avec les leucémies aiguës de l'enfant ou du jeune adulte.

M. le Dr BLONDON, membre de la CT.- Pour pousser la logique un peu plus loin, si on considère que l'un des deux traitements dans la même indication apporte une survie supplémentaire par rapport à l'autre, à la limite, plutôt que de rester dans une évaluation mi-chèvre mi-chou, avec l'un qui a une évaluation un peu moins bonne que l'autre, il faudrait considérer que celui qui apporte une moins bonne survie globale ait un SMR insuffisant, donc cela va loin, comme conséquence.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Manifestement les investigateurs ont déjà tranché, et Marguerite vient de dire que le laboratoire était déjà en train de fermer, donc j'ai l'impression que depuis que l'étude a été publiée, les investigateurs, en regardant les courbes, ont parié sur le fait qu'axi-cel faisait mieux que KYMRIAH, et je pense que maintenant il est difficile de revenir sur cela. Pour le coup, c'est la vie réelle qui a décidé toute seule. Non ?

M. le Dr BLONDON, membre de la CT.- Oui, mais nous devons évaluer. Nous devons donner une évaluation.

M. le Dr LENGLINE, Vice-Président.- NOVARTIS n'est pas en train de fermer.

Mme le Dr VIGNON.- Non, ils ferment juste leur usine en France.

M. le Dr LENGLINE, Vice-Président.- C'est parce que comme ils n'ont pas d'AMM en première rechute, cela fait du monde.

Mme le Dr VIGNON.- Ils ont vraiment diminué. Il faut aussi voir que KYMRIAH est un peu moins toxique. Il n'y a pas que les données de survie qu'il faut voir.

M. le Pr COCHAT, Président.- Oui, mais même la toxicité jamais vraiment comparative.

Mme le Dr VIGNON.- Non.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Là, sur la comparaison indirecte, ils font une comparaison des toxicités, des ICANS de grade 3 et plus, qui augmentaient en fréquence avec axi-cel. On a oublié de le dire et c'est important.

Mme le Dr VIGNON.- C'est ressorti dans toutes les études. C'est sorti assez vite dans les essais de phase 2, donc je pense qu'il y a aussi eu un choix des investigateurs, quand on n'avait pas tellement de données d'efficacité, de préférer KYMRIAH pour des patients plus fragiles. De toute manière, tout est biaisé depuis le début, et je trouve personnellement qu'on a été très vite à méjuger KYMRIAH sur une présentation où l'on n'a pas du tout les compétences statistiques que vous avez pour évaluer les résultats. Effectivement, on présente deux courbes, on change tout de suite notre attitude. Faut-il valider cela parce que c'est un état de fait ? Je ne sais pas, c'est une question.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- D'autant plus qu'elles ne sont pas monitorées et chaque fois qu'on les voit, on est un peu surpris de la qualité.

Mme le Dr VIGNON.- Le laboratoire a été beaucoup plus développé, donc l'accès à YESCARTA est plus facile que celui de KYMRIAH.

M. le Pr COCHAT, Président.- Ok. Marguerite, nous allons vous demander de vous déconnecter un petit moment. Vous restez dans la salle d'attente et nous vous rappelons dès que c'est bon.

(Marguerite Vignon quitte la séance.)

M. le Pr COCHAT, Président.- Si vous n'avez pas de commentaire complémentaire, le temps a bien avancé donc je propose que nous votions pour le maintien ou non de l'évaluation antérieure. Le Bureau était favorable au maintien.

Un chef de projet, pour la HAS.- Et s'il y a une réévaluation ou non.

M. le Pr COCHAT, Président.- S'il y a une réévaluation ou non, avec les mêmes arguments.

M. le Dr LENGLINE, Vice-Président.- C'est pareil, nous n'aurons pas de choses très différentes, je pense.

M. le Pr COCHAT, Président.- Nous avons un suivi PASS aussi ?

Un chef de projet, pour la HAS.- Oui.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Est-ce qu'on ne peut pas leur demander les facteurs prédictifs de la réponse ou les facteurs pronostiques des événements ?

M. le Pr COCHAT, Président.- Ce sont des choses dont je pensais que nous les aurions à travers DESCAR-T.

Un chef de projet, pour la HAS.- A l'heure actuelle, dans l'étude DESCAR-T, il y en a quelques-uns. Ce sont des facteurs déjà sélectionnés. Quand on les regarde, on dirait que ce sont plus des facteurs pronostiques de l'évolution naturelle de la maladie. Cela a été rappelé, il y a le LDH, la masse tumorale, mais même si ce sont des facteurs modificateurs, peut-être, de l'effet traitement, est-ce qu'on ne va pas traiter ces patients plus graves ? C'est une question à se poser.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Ce qu'il y a surtout, c'est qu'ils ne cherchent pas à savoir parmi les malades traités, puisqu'ils n'ont que des traités. C'est l'un des problèmes. On ne peut pas évaluer l'effet du traitement comparativement à rien, puisque dans DESCAR-T, il y a que des traités. Est-ce que parmi les malades qui ont reçu KYMRIAH, on peut prédire qui va survivre longtemps, qui va rechuter rapidement, etc. ? Ils ont les moyens de faire cela.

Je trouve vraiment très dommage que sur toutes ces bases de données, toutes ces études monobras, en définitive, à part comparer après les molécules entre elles quand dans un registre on a plusieurs molécules, on est confronté au fait que c'est intéressant surtout pour la pharmacovigilance, à mon avis, mais sinon, pour la mesure de l'effet traitement, c'est très compliqué. Je trouvais qu'il était important d'essayer de cerner qui sont les malades qui n'en bénéficient pas. Ce n'est pas tant un problème de coût que de faire croire à quelqu'un qu'on

va le guérir alors que manifestement, cela ne prend pas du tout. Ce sont des médicaments coûteux et qui font croire de manière induite à des malades que l'espoir d'une guérison est devant eux, alors que pour certains, j'ai l'impression qu'on a de très fortes probabilités pour dire que ce n'est pas le cas.

Un chef de projet, pour la HAS.- Si cela peut donner un ordre d'idée, concernant les malades qui ont été sélectionnés et qui n'ont pas reçu le CAR-T en question, il y a des différences supérieures à 10 % dans les caractéristiques des patients et on voit bien que ce sont les patients les plus graves. On a des scores ECOG plus importants, à 2. C'est pareil pour le score IPI, à 18 % versus 8,5 %.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Oui, mais il s'agit d'avoir la même chose chez les traités, donc de savoir aussi, parmi ceux qui sont réinjectés, qui rechute dans les 6 mois.

Un chef de projet, pour la HAS.- Cela a été fait. On ne parle pas de facteur prédictif, mais on a des associations, en tout cas. Cela a été dit. C'était le même type de variables. C'était notamment le LDH, la ferritinémie, la RCP.

M. le Pr COCHAT, Président.- Il faut que nous passions au vote sur le maintien ou pas de l'avis préalable.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Mme LUZIO, pour la HAS.- Vous étiez 22 votants. Il y a 21 voix pour le maintien et 1 abstention.

M. le Pr COCHAT, Président.- Nous faisons entrer de nouveau Marguerite.

M. le Pr MERCIER, membre de la CT.- Puis-je faire une remarque en attendant ?

M. le Pr COCHAT, Président.- Oui, cela dépend de la remarque.

M. le Pr MERCIER, membre de la CT.- Ce phénomène était prévisible, lorsque nous avons vu arriver les CAR-T avec tambour et trompette sans comparaison dès le départ. C'était prévisible, franchement.

M. le Pr COCHAT, Président.- DESCAR-T a quand même permis d'adresser pas mal de choses, pas suffisamment, c'est vrai, et nous n'avons rien comme comparaison directe.

M. le Pr MERCIER, membre de la CT.- C'était tellement prévisible.

M. le Pr COCHAT, Président.- C'est sûr, je suis d'accord avec toi. C'est un commentaire général adapté.