



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 26 novembre 2025

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.

Examen - Extension d'indication - BREYANZI (lymphome folliculaire (LF) (CT-21377)

M. Le Pr COCHAT, Président.- On fait rentrer Marguerite.

(Dr Marguerite Vignon rejoint la séance)

M. Le Pr COCHAT, Président.- Bonjour Marguerite. Le vote n'a pas duré trop longtemps. On peut passer à BREYANZI, extension d'indication, avec une présentation par notre cheffe de projet, ensuite contribution de l'association ELLyE, puis votre expertise, puis Sylvie Chevret.

Une cheffe de projet pour la HAS.- Bonjour à tous. Vous examinez aujourd'hui la demande d'extension d'indication de la spécialité BREYANZI, un CAR-T à base de liso-cel en dispersion pour perfusion. La demande porte sur une inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication suivante : traitement des patients adultes atteints d'un lymphome folliculaire, réfractaire ou en rechute après au moins deux lignes de traitement systémique. Cette demande fait suite à l'obtention d'une AMM européenne en mars 2025.

Le laboratoire sollicite un SMR important et une ASMR de niveau V, au même titre que KYMRIAH dans la prise en charge thérapeutique. Enfin, le laboratoire ne revendique pas d'intérêt de santé publique.

Concernant la stratégie thérapeutique, je laisserai le docteur Vignon y revenir. Simplement, pour situer le périmètre de l'évaluation d'aujourd'hui, nous sommes en troisième ligne et plus, avec la présence notamment de KYMRIAH et YESCARTA.

À l'appui de sa demande, le laboratoire a fourni les données de l'étude pivot TRANSCEND-FL, une étude de phase II, non comparative, multicohortes, conduite chez des patients adultes atteints d'un lymphome folliculaire ou d'un lymphome de la zone marginale, en rechute ou réfractaire. Après une étape de sélection, 114 patients atteints d'un lymphome folliculaire en troisième ligne et plus ont été retenus, correspondant aux cohortes 1 et 2 qui nous intéressent aujourd'hui. Sur ces 114 patients en troisième ligne et plus, ils ont eu une leucaphérèse, 107 ont finalement reçu le liso-cel et 101 patients ont été évalués pour l'efficacité.

Le critère de jugement principal était le taux de réponse global. Il est à noter qu'il a été modifié par un amendement au protocole à la demande de l'EMA, passant du taux de réponse complète au taux de réponse globale. Ce critère a été évalué par un comité de relecture indépendant selon les critères de Lugano modifiés. Le taux de réponse complète est devenu un critère de jugement secondaire hiérarchisé. Les critères secondaires non hiérarchisés incluaient la survie globale, la survie sans progression et la durée de réponse.

S'agissant des résultats dans l'analyse principale avec un suivi médian de 19 mois, le taux de réponse globale dans la population d'efficacité était de 97 %. Le taux de réponse complète hiérarchisé avait atteint 94 %, toujours dans la population d'efficacité.

Concernant les critères non hiérarchisés, c'est-à-dire la survie sans progression, la survie globale et la durée de réponse, les médianes n'étaient pas atteintes. Ensuite, nous avons reçu des résultats d'analyse de suivi avec des médianes de 30 et de 41 mois dont les résultats sont cohérents avec ceux de l'analyse principale, avec pratiquement le même pourcentage et les médianes n'étaient toujours pas atteintes. La qualité de vie était exploratoire. Enfin, pour la tolérance, le profil est celui attendu pour des CAR-T avec des événements indésirables de grade supérieur ou égal à 3 chez 80 % des patients et des événements graves chez 25 % des patients.

Les effets d'intérêt particulier incluaient le syndrome de relargage des cytokines dans 59 % des cas, des cytopénies prolongées, des toxicités neurologiques et quelques fusions secondaires. À noter qu'en cours d'instruction, le laboratoire nous a transmis une mise à jour du RCP. Elle prévoit un assouplissement des conditions de surveillance post-administration du liso-cel, passant de deux semaines au lieu de quatre pour rester à proximité d'un établissement de santé qualifié et de quatre semaines au lieu de huit pour la conduite de véhicules.

Le laboratoire a également fourni deux types de comparaisons indirectes. Je vais passer très rapidement et je laisserai Sylvie revenir dessus. La première est une MAIC qui compare l'efficacité du liso-cel aux autres CAR-T disponibles dans le lymphome folliculaire, c'est-à-dire KYMRIA et YESCARTA, ainsi qu'à l'anticorps bispécifique LUNSUMIO. La seconde, c'était une comparaison versus une cohorte historique qui regroupait des données de vie réelle et de deux essais cliniques.

Voici maintenant les principaux points de discussion soulevés par cette évaluation. Pour rappel, le taux de réponse global et le taux de réponse complète dans la population d'efficacité avaient atteint respectivement 97 % et 94 %. Cependant, la portée de ces résultats est limitée par plusieurs éléments. D'abord, il s'agit d'une étude de phase II non comparative avec un faible nombre de patients, une population sélectionnée et un critère de jugement principal intermédiaire.

Ensuite, les patients inclus étaient réfractaires ou en rechute à leur dernière ligne, mais sans limites de temps après la fin des traitements précédents pour l'inclusion dans l'essai. L'analyse de l'efficacité n'a pas été réalisée en ITT, puisque les patients qui ont reçu la leucaphérèse, mais non traités ont été exclus.

Un point important est la possible surestimation des réponses complètes liées à l'absence de biopsies médullaires systématiques selon les critères de Lugano modifiés qui ont été appliqués dans l'étude.

Les analyses de sensibilité montrent une baisse notable de réponse complète lorsqu'on applique l'algorithme FDA, qui est basé sur une confirmation des réponses complètes par biopsies médullaires. On passe d'un taux de 94 % à 72 %.

S'ajoutent à cela les limites méthodologiques des comparaisons indirectes sur lesquelles Sylvie reviendra.

Sur la tolérance, on note une fréquence élevée d'événements indésirables de grade supérieur ou égal à 3, avec une tolérance à long terme encore inconnue.

Enfin, il n'y avait pas de comparaison directe prévue dans le plan de développement clinique.

Dans le cadre de l'instruction de ce dossier, nous avons sollicité l'expertise du docteur Vignot et du professeur Chevret, et nous avons reçu une contribution écrite de l'association ELLyE. Nous allons céder la parole à Madame Pickaert.

M^{me} PICKAERT, membre de la CT. - Il s'agit d'une contribution de l'association Ensemble Leucémie Lymphomes Espoir, qui est une association agréée au niveau national, 1 300 adhérents, 150 bénévoles, 4 salariés. Les sources de la contribution en sus de ses connaissances expérientielles associatives. Elle rapporte aussi les données de la *Lymphoma Coalition* dont elle est membre. C'est une étude qui s'appelle *Global Patient Survey* de 2024. Elle a également mené une enquête spécifique auprès de ses membres et adhérents sur le BREYANZI.

Concernant les financements, elle souhaite qu'ils ne soient pas rendus publics. Vous pouvez en prendre connaissance à l'écran.

L'impact des lymphomes folliculaires sur les patients et les aidants en termes de caractéristiques cliniques et d'évolution. L'association mentionne que c'est l'un des lymphomes les plus courants, qui représente 25 % des lymphomes non hodgkiniens. C'est un lymphome indolent à évolution lente avec des phases de rémission et de rechute. La première phase de rémission est souvent longue, dix à quinze ans, versus deux ans pour certains patients pour lesquels il y a un profil de risque plus défavorable.

La prise en charge, c'est la surveillance active, puis l'accumulation de traitements et de résistances. Il y a une fatigue importante liée à la maladie, avec un impact sur l'activité de la vie quotidienne. C'est mentionné par 50 % des répondants, aussi bien dans l'enquête internationale de la *Lymphoma Coalition* que dans l'enquête ELLyE, avec des gestes du quotidien plus compliqués à réaliser, une plus grande lenteur, une qualité de vie dégradée.

Cela impacte bien évidemment le bien-être psychologique des patients, avec 34 % d'anxiété et de dépression pour l'enquête de la *Lymphoma Coalition*, jusqu'à 50 % pour l'association ELLyE. Ceci est dû au caractère incurable et invalidant de la maladie, la peur de la rechute et de l'incertitude quant à la guérison.

L'association mentionne l'impact sur la vie professionnelle et les impacts financiers. Même si l'âge médian au diagnostic est de 64 ans, 38 % des répondants sont impactés en raison de la fatigue et des traitements.

Concernant les aidants, l'association mentionne qu'il n'y a pas eu de répondants aux enquêtes. Son expérience est associative. Sur les domaines notamment du bien-être psychologique, de la vie professionnelle et de l'impact financier, où les aidants sont fortement impactés.

Concernant les avantages et les inconvénients des traitements. De manière générale, les traitements sont administrés au cas par cas, sans recommandation précise. Elle cite l'idelalisib et les thérapies CAR-T, notamment KYMRIA et YESCARTA. Je ne vais pas passer de temps dessus parce que c'est déjà mentionné.

Pour les avantages de KYMRIA, l'association mentionne que l'avantage principal, c'est l'administration en une seule injection avec un suivi hospitalier d'un mois, un retour rapide à une bonne qualité de vie s'il y a bien sûr efficacité. Les inconvénients, c'est que pour des patients, en troisième ligne, ce sont des lymphomes qui sont complexes et difficiles à traiter et les traitements existants ne sont pas efficaces chez certains patients. Plus particulièrement concernant KYMRIA, les effets indésirables sont lourds avec une hospitalisation qui est longue, une réponse complète attendue pour seulement 68 % des patients.

Elle souligne qu'il y a un besoin de nouveaux traitements, à la fois pour les patients qui sont en rechute rapide dans les six mois, pour l'administration de KYMRIA, ceux qui sont éligibles à KYMRIA, et pour 30 % des patients qui n'ont aucune réponse complète au traitement actuel.

Concernant l'expérience, les attentes et les craintes, l'association mentionne que l'indication lui semble tout à fait adéquate. Pour les améliorations et les attentes, il y a un espoir de guérison sur une période de traitement assez courte. La plupart des patients sont en rémission au bout d'un mois et retrouvent une bonne qualité de vie avec BREYANZI.

Concernant les inconvénients versus l'immunochimiothérapie, ils voient là un séjour hospitalier qui est nécessaire pour la surveillance des effets indésirables. Il n'y a aucun effet indésirable important rapporté par les patients qui se déclarent chanceux d'y avoir eu accès. Il y a moins d'effets indésirables que les autres CAR-T selon les investigateurs interviewés, avec principalement des céphalées post-injection.

Je vous remercie.

M. Le Pr COCHAT, Président. - Merci. Marguerite.

M^{me} VIGNON. - Merci beaucoup de m'avoir proposé de participer à cette expertise sur le BREYANZI dans le lymphome folliculaire après deux lignes de traitement. Je reviens rapidement sur la pathologie. Le lymphome folliculaire, c'est une pathologie à diagnostiquer fréquent, surtout en Europe et en Amérique du Nord, avec environ 2 500 cas par an en France, et un âge médian au diagnostic de 66 ans. C'est une maladie qui est principalement avec une présentation indolente et souvent des diagnostics fortuits d'adénopathies qui évoluent au cours du temps. Les patients sont traités en cas de critère de forte masse tumorale ou de localisation ganglionnaire qui pourrait être dangereuse.

Actuellement, on considère que c'est une maladie de plutôt bon pronostic avec une survie médiane qui peut dépasser les 20 ans si on utilise bien la chimiothérapie associée à un anti-CD20 en première ligne. Mais comme ça a été mentionné par l'association de patients, il y a environ 20 % des patients qui vont rechuter précocement dans les deux ans sous traitement.

d'entretien. C'est ce qu'on appelle les patients POD24. Chez ces patients, c'est vraiment la pathologie qui est la première cause de mortalité et ceux qui ont une survie à cinq ans qui est estimée à 50 % versus 90 % chez les patients qui ne sont pas POD24. Un groupe de patients qui est clairement à prendre en charge différemment et avec une approche thérapeutique qui est un peu différente.

Actuellement, en première ligne, les standards de traitement, c'est un anti-CD20 et une chimiothérapie, que ce soit le CHOP ou la bendamustine. En deuxième ligne, la plupart des groupes proposent un anti-CD20 associé à du lenalidomide si ça n'a pas été utilisé en première ligne. Au-delà de ces deux lignes de traitement, l'attitude thérapeutique n'est pas consensuelle, mais c'est vrai qu'actuellement, chez un patient qui est éligible on a tendance à proposer un traitement par CAR-T cells avec des résultats qui sont impressionnants sur les premières données de vie réelle en termes de réponse et de durée de réponse avec des patients qui sont répondeurs au-delà de trois ans.

Chez les patients qui ne sont pas éligibles, on s'intéresse maintenant aux bispécifiques et je voulais juste mentionner que l'association d'un bispécifique associé à la chimiothérapie, glofi-GemOx, a tout de même eu un accès précoce dès la deuxième ligne chez ces patients.

Actuellement, les patients au-delà de la troisième ligne de traitement représentent une minorité de patients. Selon les études de vie réelle, c'est environ 10 % des patients qui arriveront à ce stade de la maladie. On sait que la durée de réponse diminue au fur et à mesure des rechutes, mais même chez ces patients, il y a une partie des patients qui ont une évolution indolente. On considère qu'en quatrième ligne, sur les données rétrospectives, la survie globale est de 50 % à trois ans, une évolution qui est indolente chez une partie des patients.

En ce qui concerne l'étude qui a été largement présentée, c'est une étude de phase II qui a été conduite entre 2020 et 2021. C'était une étude qui avait plusieurs bras, puisque c'était à la fois des lymphomes de la zone marginale, des lymphomes folliculaires, après une, deux ou trois lignes de traitement. Finalement, on s'est intéressé qu'à un sous-groupe de ces patients, les patients après deux lignes de traitement qui avaient un lymphome folliculaire. Ne sont pas inclus dans l'analyse les patients POD24 qui étaient réfractaires à la première ligne de traitement. Tous les patients pouvaient bénéficier d'un traitement d'attente. À peu près 50 % des patients en ont eu, mais ce qui est un peu particulier, c'est que les patients qui étaient en réponse complète après le *bridging* n'étaient pas inclusables après pour avoir les CAR-T cells. On n'a pas évalué la stratégie thérapeutique *bridging* plus CAR-T cells, mais vraiment l'efficacité des CAR-T cells chez les patients qui n'étaient pas en réponse complète après le *bridging*.

Cela a été bien décrit, 114 patients étaient en intention de traiter avec la leucaphérèse, mais finalement, 107 seulement ont reçu le CAR-T cell et ont fait partie de l'analyse d'efficacité. Un peu particulièrement, 6 patients ont reçu la lymphodéplétion, mais n'ont pas été réinjectés parce que le produit n'était pas conforme. C'est quelque chose qui est assez interpellant tout de même. D'autres patients, comme je vous l'ai dit, n'ont pas été inclus parce qu'ils étaient en réponse complète après le traitement de *bridging*.

Les patients étaient grosso modo plutôt des patients lourdement prétraités avec en moyenne entre deux et dix lignes de traitement, 30 % avaient reçu une autogreffe. Mais c'est vrai qu'on n'a pas les données un peu plus détaillées sur le statut réfractaire ou non des patients. Ce n'est pas pareil d'être traité en troisième ligne, mais avec des rechutes qui ont duré à chaque fois plusieurs années ou des patients réfractaires qui ont épuisé les lignes de traitement. Ce détail n'est pas tout à fait fourni dans la description des patients.

Les taux de réponse, le *endpoint* principal était le taux de réponse globale, qui n'est pas un *surrogate marker* de PFS qui est très fort puisqu'on s'intéresse en général plutôt à la réponse complète, mais il était extrêmement impressionnant avec 97 % de réponse globale, 94 % de réponse complète. On a l'impression que cette durée de réponse se maintient dans le temps, puisqu'avec un recul de 44 mois, on a tout de même plus de 64 % des patients qui sont en réponse après trois ans. C'est un signal de réponse qui est extrêmement fort.

En ce qui concerne les effets secondaires, ils sont maintenant connus après CAR-T cells, avec un risque de CRS, un risque de toxicité neurologique, mais qui restait faible, puisque c'était grade 3 chez seulement 2 % des patients. Finalement, quand on regarde les données de vie réelle, il y a eu des comparaisons dans le DLBCL, en particulier, qui ont l'air de dire que BREYANZI est plutôt un peu mieux toléré que YESCARTA. Comme cela a été souligné par le laboratoire, un RCP qui impose moins de surveillance post-CAR-T cells, puisqu'on arrive à manager un peu mieux ces toxicités.

On s'intéressera tout de même plutôt, et j'ai aussi été frappée par les données qui montraient 10 % d'effets secondaires à long terme, avec des choses qu'il faut souligner : des myélodysplasies secondaires, des évolutions de cancer, possiblement liées à la fludarabine, un cas de LEMP, et des décès clairement liés aux traitements qui sont à colliger et qui vont nécessiter probablement plus tard de mieux sélectionner ces patients, pas tellement sur la toxicité immédiate, mais sur la toxicité à long terme.

Pour conclure, mais comme beaucoup d'essais qu'on a discutés ici sur les CAR-T cells, il y a clairement un signal d'effet extrêmement fort qui compare avec ce qui a été présenté dans KYMRIAH et YESCARTA, une réponse qui a l'air de se maintenir dans le temps. Mais les patients ont été bien sélectionnés, puisqu'on n'est pas en intention de traiter, ils n'avaient pas de comorbidités lourdes non plus au moment de l'inclusion dans l'essai. Comme critique sur l'essai j'ai été un peu marquée par la modification du critère de jugement principal qui est finalement qu'une réponse globale, alors que l'on s'intéresserait au moins à la réponse complète. Ils ont aussi modifié leur analyse principale, qui était leur analyse intermédiaire et qui est devenue l'analyse principale. Surtout, on a assez perdu de patients entre la leucaphérèse et la réinjection qui ne sont pas très bien décrits et c'est assez interpellant. Je n'ai pas rediscuté les comparaisons indirectes qui vont être discutées, je pense, plus tard par le professeur Chevret.

M. Le Pr COCHAT, Président. - Très bien, merci. Sylvie.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT. - Je vais revenir rapidement sur l'essai. Je voulais préciser, c'est un essai de phase II de type *basket*. Cela rajoute un peu d'imprécision sur ce

type d'essai, c'est-à-dire que le laboratoire avait, comme on vous l'a dit, stratifié les inclusions sur quatre cohortes. Ce qui est bien, parce que c'est rare, c'est qu'il y avait des hypothèses hiérarchisées qui portaient sur ces cohortes : sur la première, celle qui était après quatre lignes ; sur le regroupement de la première et de la deuxième, c'est-à-dire les quatre lignes et trois lignes ; sur la cohorte 3, qui est la deuxième ligne ; enfin la cohorte 4, dont on a peu parlé, puisqu'elle n'est pas présente dans le dossier, c'est sur le lymphome de la zone marginale. Il y avait aussi un contrôle des risques d'erreur, à la fois sur le risque d'erreur de type 1, de commettre une erreur s'il n'y a pas de différence, et de capacité de détection d'un effet s'il existe à travers une puissance. Cela correspondait uniquement aux critères de jugement, les taux de réponse globaux et le taux de réponse complète, en contrôlant ça uniquement sur les groupes 1 et 2. Il n'y a pas d'autres contrôles sur les cohortes 3 et 4. De toute façon, elles ne sont même pas présentées.

La deuxième chose que je voulais dire, et Marguerite l'a bien dit, c'est que ça met toujours mal à l'aise les essais sur les CAR-T cells, parce qu'on raisonne uniquement sur les malades qui sont réinjectés et analysés. J'ai refait un petit *flowchart* et vous voyez que, comme l'a dit Marguerite, il y a des pertes. Sur les 114 malades qui ont reçu une aphérèse, il n'y en a que 107 qui ont été réinjectés sur les deux premières cohortes. Et, il n'y en a que 101 ou 103 qui sont analysés, parce qu'on comprend qu'il y avait des imageries qui étaient manquantes à l'inclusion et qui ont été récupérées, etc.

C'est vrai que si on recalcule le taux de réponse global sur les aphérèses, on perd quasiment 10 % de taux de réponse. C'est à garder en tête, notamment quand on présente les résultats aux patients. Ce taux aussi élevé n'est valable que pour ceux qui ont été analysés et, bien sûr, réinjectés.

En revanche, il est vrai que la valeur historique était de 60 %. La valeur attendue, le bénéfice qui en était attendu, c'était 77 % versus 60 %, et vous voyez qu'on en est loin, ce qui correspond un peu l'enthousiasme pour ce produit.

Je n'ai pas bien compris pourquoi l'EMA a demandé à ce que le critère de jugement principal soit modifié, en arguant que sur les autres essais de CAR-T cells, c'était le taux de réponse global, alors qu'il me semble que c'était également le taux de réponse complète.

Bien sûr, il est non comparatif et ça, c'est vraiment son défaut majeur, d'une part parce que ça donne un biais de sélection, comme l'a rappelé Marguerite, et un biais de mesure aussi sur les réponses, puisque c'est absolument en ouvert, et on connaît les défauts de ces essais mono-bras. C'est pour cette raison que le laboratoire a présenté des comparaisons indirectes. Ce que je note, c'est que dans le plan de développement, il n'y a, aucune comparaison directe qui soit prévue par le laboratoire, et ça, c'est vraiment un problème.

Il y a deux types de comparaisons indirectes qui sont faites. La première, ce sont des comparaisons sur des données agrégées, des comparateurs intéressants, notamment les deux CAR-T cells dont on a parlé, YESCARTA et KYMRIA. On voit que les essais différaient, ce qui fait qu'après pondération pour essayer de rendre les groupes échangeables, il y a une grande perte, puisqu'on part de 103 sujets de l'essai BREYANZI, qui se retrouvent quasiment avec une

perte de 30 % versus LUNSUMIO, et une perte de 80 %, puisqu'on se retrouve avec moins de 20 en taille d'échantillon après pondération quand on compare BREYANZI à YESCARTA et à KYMRIAH. Cela vous indique bien que les populations qui ont reçu ces traitements étaient différentes.

Les facteurs de confusion pris en compte sont différents selon les comparaisons indirectes, et cela m'a beaucoup gênée, puisqu'à chaque fois, on a une grande étude qui sélectionne les... Là encore c'est très bien fait. Il y a une grande réflexion sur quels sont les modificateurs d'effets et les facteurs pronostiques, mais après, on s'appuie tellement sur ce qui est disponible sur les données, sans trop rediscuter du biais de confusion résiduel qui va rester, puisque tous n'ont pas été équilibrés.

La dernière, ce n'est pas une MAIC, c'est sur des données individuelles qui proviennent de sources externes. Il y a un protocole, là encore, on peut les féliciter, si ce n'est qu'après, ils ne font pas ce qui est écrit dans le protocole. Notamment, il y a deux sources de données qui apparaissent, qui ne sont pas du tout décrites. On nous dit simplement que ce sont deux essais de BMS et on regroupe le tout. Alors, on regroupe les données des cohortes américaines ou européennes, plus les essais. Je trouve que c'est problématique, puisqu'on ne sait plus trop ce qu'on est en train de mesurer. Je vous rappelle que dans ces comparaisons indirectes, le plus important, c'est tout de même de comprendre, un peu comme quand on critique le comparateur d'un essai randomisé. Vous voyez bien que montrer une différence par rapport à un contrôle qui est mal choisi, c'est bien sûr la problématique principale. Là, je dois avouer qu'on ne comprend pas très bien qui sont ces patients de vie réelle, puisque c'est un grand *melting-pot*.

En plus, il y a une espèce de confusion sur l'approche et la quantité d'intérêts. Veut-on mesurer l'effet du traitement chez tout le monde, une fois réunis en plus aux données de BREYANZI, ce qui en rajoute un peu dans la confusion ? Ou veut-on juste savoir ce qui s'est passé pour les malades qui ont reçu BREYANZI par rapport au contrôle externe ? Dans les deux cas, l'imprécision qu'il y a sur les sources de données et sur la description de ces malades pose question. En plus, les résultats qui sont présentés ne sont pas ajustés et on ne nous donne pas de données sur l'obtention de groupes équilibrés.

En résumé, vous avez compris que les deux types de comparaisons indirectes que j'ai vues me paraissent apporter un niveau de preuve très insuffisant et ne permettent pas vraiment de positionner ce produit par rapport aux autres CAR-T cells.

Juste pour finir, j'avais une question à poser à Marguerite. Pourquoi a-t-on besoin d'un nouveau CAR-T cell dans cette pathologie ? Parce qu'il y en a déjà. Qu'attend-on à part une meilleure tolérance ? Y a-t-il un vrai besoin dans cette pathologie ? Bientôt y en aura-t-il quatre, cinq ? Est-ce l'avenir maintenant, de développer des CAR-T cells ? En quoi se distinguent-ils les uns des autres ?

M^{me} VIGNON. - Pour répondre à cette dernière question, on se base vraiment sur des données de vie réelle qui sont en train de sortir. Elles sont plus riches dans le DLBCL, parce que ce sont

les premières indications qui ont été données et on commence à avoir du recul. Il y a tout de même des choses qui sont en train de se dégager, qui sont bien sûr à prendre avec prudence.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Ce n'est pas tant sur le choix maintenant, c'est plutôt sur l'idée de développer de nouveaux CAR-T cells.

M^{me} VIGNON.- Oui, le développement. Actuellement, si BREYANZI est autorisé, c'est lui qui serait prescrit, je pense. Parce que YESCARTA a l'air plus toxique et que KYMRIAH serait un peu moins efficace. Là, on est sur des données qui ont l'air de... Ça serait probablement le choix proposé pour les centres qui y ont accès. Parce qu'actuellement, il y a beaucoup de centres qui sont limités par la possibilité qu'ils ont chez eux, en fonction des choix de développement du laboratoire.

Après, à terme, non, je ne suis pas sûre qu'on ait besoin d'autres CAR-T cells anti-CD19, parce qu'évidemment, les choses sont bien. Une des questions maintenant, ça va être la place en première ligne ou chez les POD24, comme je l'ai dit, parce que ce sont clairement des patients différents. Après, ça va être de nouveaux CAR-T cells qui vont arriver avec d'autres technologies qui ont l'air aussi très intéressants.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Merci.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Ils ont inclus tout de même une dizaine pour les MAIC, j'entends, sur la comparaison aux CAR-T cells. Si on considère que le biais de confusion résiduel est minime, il n'y a pas de démonstration de supériorité versus YESCARTA en PFS, ni en durée de réponse. Le seul bénéfice qui ressort, c'est versus KYMRIAH uniquement sur la PFS en l'absence d'ajustement, mais une fois que c'est ajusté, ça disparaît aussi. Il n'y a aucune démonstration, quand bien même les biais de confusion seraient très faibles, d'un bénéfice de BREYANZI sur les autres CAR-T cells.

Un intervenant.- Même sur la toxicité, on ne dispose pas de données suffisamment robustes pour conclure à une différence de toxicité à ce stade.

M^{me} VIGNON.- Non. Après, j'espère qu'avec les données de vie réelle, et en particulier le registre DESCAR-T, on va finir par les avoir.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Je ne sais pas pourquoi on attend tant des données de vie réelle, puisqu'on se retrouve en situation non comparative, où l'on va comparer des malades qui ne se ressemblent pas avec des biais d'indication. C'est dommage tout de même qu'il n'y ait pas dans le plan de développement de comparaison directe qui soit prévue. Cela devient un peu problématique, d'autant que là, on part, je vous le rappelle, d'un essai *basket*. C'est encore plus incertain quand on planifie un essai *basket*, on est en train de chercher une population qui va répondre, on l'a choisie sur la base des données. Cela me semble fragile.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Je suis d'accord. Quel que soit notre avis, il faudrait qu'on le mentionne dans l'avis. Véronique.

M^{me} le Dr MINARD-COLIN, membre de la CT.- Merci beaucoup, Sylvie et Marguerite, pour vos explications tout à fait claires. J'ai bien compris qu'on n'a pas d'arguments pour montrer une éventuelle supériorité en termes d'efficacité d'activité, ni une baisse de la toxicité par rapport aux autres produits. Ma question était plutôt un alignement sur ce qui a déjà été autorisé. Marguerite en particulier, en termes de population des trois essais lymphome folliculaire de l'indication, y a-t-il des différences de population ? Je n'ai pas bien compris, j'ai cherché, mais je n'ai pas trouvé. Notamment les POD24, je ne connais pas bien ce terme POD24, mais ils ne sont pas dans les deux autres essais de CAR-T cells lymphome folliculaire auxquels vous comparez pour les taux de réponse. C'est bien ça ?

M^{me} VIGNON.- Oui, les patients POD24, ce sont les patients qui rechutent dans les deux ans qui suivent la première ligne. Ce sont des patients en deuxième ligne qui ne sont pas inclus dans ces essais, parce que les essais concernent des patients en troisième ou quatrième ligne, et c'est dans cette indication que le traitement est donné. Il y a des petites différences sur les trois essais. KYMRIAH a peut-être des patients un peu plus fragiles.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- J'ai fait un comparatif si tu veux le projeter. On voit qu'ils sont plus sévères dans KYMRIAH.

M^{me} VIGNON.- C'est comme ça qu'ils expliquent d'ailleurs qu'ils ont peut-être des fréquences un peu moins bonnes, mais c'est vrai que c'est très compliqué de les comparer. Actuellement, on se base aussi sur des données de tolérance et de risque de CRS et d'ICANS. YESCARTA a l'air de faire un peu plus d'ICANS tout de même.

M. Le Dr LENGLINE, Vice-Président. Je voulais un peu mettre en garde contre les comparaisons sauvages de ces essais. Il y a vraiment aussi un biais de sélection qui est lié à tout le procédé d'inclusion dans ces études où les patients sont adressés dans un centre CAR-T pour la plupart. Ils sont déjà sélectionnés en amont du *screening*. Ensuite, ils sont *screenés*. La date du *screening* peut dépendre de *slots* de leucaphérèse qui sont, en fonction des essais, à la discrétion des centres ou des *slots* qui doivent être réservés. Ensuite, les patients ne peuvent pas être réinjectés s'ils sont progressifs ou si leur état général s'est dégradé. Il faut vraiment faire attention parce qu'on compare vraiment des populations, même si on essaie d'ajuster sur des caractéristiques de la maladie, qui ne sont probablement pas forcément similaires. C'est vrai que cela me semble un peu dangereux de faire des comparaisons comme cela.

M^{me} le Dr MINARD-COLIN, membre de la CT.- Peut-être que je raisonne mal, mais je le voyais plus dans les éléments du vote. Il n'y a pas d'argument ni pour penser que la toxicité est moins importante ni pour la supériorité de l'activité. C'était la notion d'alignement, à laquelle je réfléchissais, mais peut-être que ce n'est pas bon.

M. Le Dr LENGLINE, Vice-Président.- Je suis d'accord, il n'y a pas de raison de faire différemment. Tout ça est concomitant.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Ce que voulait dire Véronique, aussi, c'est que les populations semblaient un peu différentes tout de même.

M^{me} le Dr MINARD-COLIN, membre de la CT.- C'était ma question, mais je comprends que les populations par définition sont différentes, tu l'as bien dit Étienne.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Oui.

M. Le Dr LENGLINE, Vice-Président.- Après, il y a tout de même une différence. Il me semble que YESCARTA n'est pas autorisé avant la quatrième ligne. Il y a une ligne où il n'y a que BREYANZI et KYMRIAH qui s'opposent.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Le laboratoire revendique un V au même titre que KYMRIAH, c'est dans leur revendication.

Une cheffe de projet pour la HAS.- Effectivement YESCARTA, c'est à partir de la quatrième ligne.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Thierry.

M. Le Dr FACON, membre de la CT.- Je partageais l'avis d'Étienne. Je pense qu'il faut réfréner nos envies de comparer, tant en ce qui concerne l'efficacité que la tolérance, parce que tout ça est infiniment compliqué, pour les raisons qu'Étienne a citées. Cet essai ne me paraît pas compliqué. C'est un essai classique mono-bras qui dit que les gens répondent. Après, qu'on prenne le taux de réponse à 80 %, à 90 %, ou 95 %, la remarque de Sylvie est juste. Ça a été compté sur les gens infusés, etc. Mais la grande majorité des patients répondent à ce traitement.

La revendication du laboratoire est celle d'un alignement, ce qui renvoie à la question de Sylvie sur « a-t-on besoin d'autant de CAR-T cells ? ». Ces différents CAR-T cells se sont mis en route dans un espace-temps qui est tout de même globalement le même. Ils vont chercher des approbations et des remboursements, plus ou moins dans les mêmes maladies, dans les mêmes lignes de traitement. C'est une question qui dépasse un peu la Commission de la transparence. En a-t-on besoin de quatre quand on pourrait en avoir deux ?

J'ai vu récemment une diapositive de grands experts de CAR-T cells qui disent qu'il y a aujourd'hui cinq générations de CAR-T cells, et ce que l'on est en train de regarder, c'est la deuxième. Des CAR-T cells, on va en voir de plus en plus, probablement de mieux en mieux, on peut l'espérer. Il y a beaucoup de cohortes d'essais, ce sont des morceaux d'essais qui vont arriver à des demandes de remboursement.

Je ne vois pas trop comment on le jugerait très différemment du KYMRIAH au final.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- C'est le côté *basket* qui rajoutait de l'incertitude. En plus, il n'y a pas de cohorte, ils vont sélectionner ceux qui marchent le mieux.

M. Le Dr FACON, membre de la CT.- Tu as raison, c'est la difficulté des gens qui travaillent dans la lymphologie : il y a tellement de lymphomes différents, tellement de lignes différentes, les POD24 qui sont *progression of disease* dans les 24 mois, des sous-groupes de gens plus à

risque. Après, on ne peut pas non plus reprocher à des promoteurs de vouloir étudier beaucoup de situations.

Ce que j'ai entendu dire, et je pense que c'est vrai, c'est qu'il n'y a pas de phase III prévue dans cette partie, et s'il n'y a pas de phase III, ce serait de la faute de la FDA. C'est un élément qui ne concerne pas notre vote, mais la FDA a fait savoir à la compagnie qu'il n'y avait pas de nécessité de faire de phase III, considérant que les données qu'ils avaient comme ça leur convenaient. D'autres phases 3 vont être prévues, mais pas spécifiquement dans cette stratégie.

Un chef de projet pour la HAS.- Alors qu'inversement, la FDA avait demandé une phase III pour KYMRIA, c'est assez surprenant.

Une cheffe de projet pour la HAS.- Et YESCARTA a une phase III aussi.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Très bien. Albert, on va s'arrêter là. Je remercie beaucoup Marguerite pour son expertise et ses réponses à nos questions. Merci pour ces deux interventions et bonne fin de journée, Marguerite.

(Dr Marguerite Vignon quitte la séance)

M. Le Pr COCHAT, Président.- Albert, tu peux peut-être nous poser ta question ?

M. Le Dr TRINH DUC, membre de la CT.- C'était juste une remarque par rapport à ce que Sylvie disait, s'il y avait besoin d'un troisième. Mais j'avais cru comprendre que la logistique de l'infusion des CAR-T était assez lourde, avec un contingent de patients possible. Le fait d'en avoir un troisième ne permettrait-il pas d'avoir un plus grand nombre de patients possibles qui pourront bénéficier de ce traitement ? Là, vous parlez pour des riches, que ce soit à Lille ou à Paris, mais en termes d'offre de soins et d'offre de traitements sur la globalité du territoire, cela ne permettra-t-il pas à plus de patients de bénéficier de ce traitement ?

M. Le Dr FACON, membre de la CT.- Mon avis est que tu as raison. D'abord, il peut toujours arriver que des sites de production n'existent pas et d'avoir plusieurs CAR-T dans les mêmes indications peut aider au sens large du terme, même si à mon avis c'est difficile à mesurer, à prendre en charge plus de patients.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Ce que je trouvais dommage, c'est qu'on n'ait pas de comparaison directe, c'est-à-dire qu'en plus, maintenant, le niveau de preuve est de plus en plus faible.

M. Le Pr COCHAT, Président.- C'est ce qu'on dit depuis le début de l'évaluation des CAR-T, si vous vous rappelez bien.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Comme là, il n'y a même pas d'essai comparatif.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Je suis totalement de ton avis. Clara.

M^{me} le Dr LOCHER, membre de la CT.- C'est juste une remarque : est-ce faisable, un essai versus CAR-T, vu le prix des CAR-T ? Si le laboratoire qui doit financer un essai comparatif doit payer les CAR-T ?

M. Le Dr FACON, membre de la CT.- C'est le rôle des registres, c'est DESCAR-T qui doit le faire comme ils l'ont déjà fait. Mais il n'y aura aucun promoteur qui va accepter d'acheter le CAR-T du concurrent pour mettre 100 ou 150 patients avec le CAR-T du concurrent, qu'on multiplie par 400 000 dollars par patient, on ne le verra pas.

Ce qui va arriver, et là encore une fois, c'est globalement une même génération de CAR-T dont on discute, mais on va voir arriver, un jour, des CAR-T de troisième génération qui vont être construits différemment. C'est vrai que c'est une réflexion compliquée, parce que le modèle de développement des CAR-T ne ressemble plus du tout au modèle de développement des médicaments traditionnels de la cancérologie. On avait quelques années entre chaque médicament. On peut très bien avoir une situation où chaque année on va nous proposer des CAR-T différents et des bispécifiques différents.

M. Le Pr COCHAT, Président.- On aura peut-être l'arrivée des CAR-T académiques.

M. Le Dr FACON, membre de la CT.- Oui, alors on aura peut-être des CAR-T académiques un jour, et quelqu'un va faire un CAR-NK à un moment donné...

M. Le Pr COCHAT, Président.- Dernière intervention, Céline.

M^{me} le Dr EIDEN, membre de la CT.- J'avais une question par rapport à Marguerite. À un moment, quand elle a présenté les résultats, elle a dit qu'il y avait quatre produits non conformes. Y a-t-il un taux de non-conformité par CAR-T ? J'imagine que ce n'est pas attendu, mais avec les autres CAR-T, y en avait-il ?

M. Le Dr FACON, membre de la CT.- C'est pareil.

M. Le Dr LENGUINE, Vice-Président.- Il y a des non-conformités et des échecs de production qui sont dans les mêmes range pour tous les CAR-T.

M. Le Pr COCHAT, Président.- C'est important de le préciser.

On passe au vote. Le bureau suit tous les avis des experts, c'est-à-dire qu'il propose un alignement sur KYMRIAH comme demandé.

Une cheffe de projet pour la HAS.- Pour rappel, ils revendiquent une ASMR V au même titre que KYMRIAH dans la prise en charge. Comme vous l'avez vu, KYMRIAH n'est pas la seule spécialité disponible en troisième ligne et plus. Souhaitez-vous maintenir le libellé demandé par le laboratoire ou voter dans la stratégie thérapeutique ?

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Dans la stratégie.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Oui, dans la stratégie. Au niveau du commentaire, c'est plus logique dans la stratégie.

M^{me} MASIA, pour la HAS.- Vous allez voter pour l'ISP, le SMR et l'ASMR dans la stratégie thérapeutique.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} MASIA, pour la HAS.- Vous étiez 20 votants. Pour l'ISP, vous avez voté à l'unanimité contre. Pour le SMR, 19 voix pour important, 1 voix pour modéré. Unanimité pour ASMR V. C'est donc pas d'ISP, SMR important et ASMR V.

M. Le Pr COCHAT, Président.- OK, très bien, merci.

Une cheffe de projet pour la HAS.- Êtes-vous d'accord avec ce qui est proposé, c'est-à-dire être destinataire des résultats de l'analyse finale, quand les résultats seront prévus en 2031 ? La mise en place d'un registre des patients éligibles au BREYANZI dans le cadre du registre DESCAR-T et une potentielle réévaluation. Sachant qu'on attend des résultats pour 2031 et qu'on pourrait proposer peut-être un délai de cinq ans pour recevoir des résultats et avoir l'opportunité de réévaluer quand on aura reçu les résultats.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Qu'en pensent nos hématologues, cela me paraît largement bon.

M. Le Dr FACON, membre de la CT.- C'est bon.

M. Le Dr LENGLINE, Vice-Président. C'est bon ? Oui.

M. Le Pr COCHAT, Président. OK. Ça marche.