



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 7 avril 2021

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.

Seul l'avis d

atoire

1. TECARTUS - Inscription

Mathilde Grande, pour la HAS.- Concernant le sujet suivant, TECARTUS, Monsieur Bru ne peut pas participer au débat ni au vote. Concernant nos experts Monsieur Bay et Madame Cheminant, il n'a pas été identifié de lien susceptible de les mettre en conflit d'intérêts.

Pierre Cochat, le Président.- Très bien. On les fait entrer ?

Mathilde Grande, pour la HAS.- Je les fais entrer. Ils sont là.

Pierre Cochat, le Président.- Bonjour Madame Cheminant, Monsieur Bay, bonjour. Merci de vous joindre à nous pour cette évaluation, qui va d'abord être présentée par un de nos chefs de projet. Ensuite, nous vous donnerons la parole en tant qu'expert externe. Il y aura une contribution d'association de patient, deux experts internes, et on pourra échanger à la suite de cela.

Le chef de projet, pour la HAS.- Je vous partage mon écran. Vous examinez la demande d'inscription aux collectivités de la spécialité TECARTUS du laboratoire GILEAD dans le cadre de son AMM conditionnelle obtenue le 14 décembre 2020 dans le traitement des patients adultes atteints de lymphome à cellules du manteau réfractaires ou en rechute après au moins deux lignes de traitement systémique, dont un traitement par un inhibiteur de tyrosine kinase de Bruton.

Cette AMM est une AMM conditionnelle. Elle était accompagnée de plusieurs mesures dont l'obligation de soumettre les données de suivi à 24 mois des patients de l'étude pivot ZUMA-2 ainsi que les résultats d'une étude prospective issue d'un registre qui a pour but d'évaluer l'efficacité et la tolérance à long terme de TECARTUS. TECARTUS est le brexucabtagene autoleucel, également appelé dans son RFA cellules autologues CD3+ transduites anti-CD19. Plus précisément, ce médicament est constitué de cellules T autologues (prélevées chez le patient lui-même par leucaphérèse) génétiquement modifiées *ex vivo* par transduction rétrovirale pour exprimer un récepteur d'antigène chimérique (CAR), comprenant un fragment variable à chaîne unique anti-CD19 murin lié au domaine de co-stimulation CD28 et au domaine de signalisation CD3-zéta, dirigé contre l'antigène CD19.

C'est le troisième médicament à base de cellules CAR T anti-CD19 que vous examinez. TECARTUS est complètement similaire à YESCARTA, qui a été développé par le laboratoire dans le lymphome diffus à grandes cellules B, et s'en différencie simplement par son procédé de fabrication qui fait appel à une étape supplémentaire d'enrichissement consistant à supprimer les potentiels lymphocytes tumoraux circulants retrouvés de façon inconstante dans le CM et dans le produit d'aphérèse.

La stratégie thérapeutique et le besoin médical à ce stade de la maladie seront développés par les experts. Concernant les données disponibles, la demande d'inscription repose principalement sur les résultats de l'étude clinique pivot ZUMA-2. Le laboratoire a également réalisé des comparaisons indirectes avec et sans ajustement aux traitements utilisés en pratique courante, mais ces données ne seront pas présentées et sont succinctement détaillées dans le projet d'avis qui vous a été transmis, en raison de leurs limites méthodologiques. Il n'y a pas de données d'utilisation françaises issues des ATU nominatives ou de cohortes.

Concernant l'étude de ZUMA-2, il s'agit d'une étude clinique de phase II multicentrique, ouverte, non comparative. L'objectif était d'évaluer l'efficacité et la tolérance de TECARTUS chez des patients atteints de lymphome à cellule du manteau réfractaire ou en rechute après une chimiothérapie à base d'anthracycline ou de bendamustine, un anticorps anti-CD20 et un inhibiteur de BTK (ibrutinib et/ou acalabrutinib). Seuls les patients qui ont bénéficié d'une leucaphérèse pouvaient être inclus. Pendant la période de la phase de production et dans l'attente du traitement par TECARTUS, les patients pouvaient bénéficier d'un traitement d'atteinte ou traitement de bridging. Cela a concerné 39 patients. Avant l'injection de TACARTUS, tous les patients recevaient une chimiothérapie lymphodéplétive à base de fludarabine et de cyclophosphamide, comme c'est prévu par l'AMM.

Il y a eu deux cohortes dans cette étude, qui ont évalué deux doses différentes. Seuls les résultats de la cohorte 1 sont discutés et présentés dans le projet d'avis puisque c'est la posologie qui a été validée par l'AMM. Il y a eu 74 patients qui ont eu une leucaphérèse et qui ont été inclus dans cette cohorte 1, dont 68 patients ou 92 % qui ont été traités par TECARTUS. Parmi les six patients leucaphérésés mais non traités, trois patients sont décédés et c'était la raison de la non-injection de TECARTUS.

Le produit était fabriqué aux États-Unis. Le délai médian veine à veine était de 27 jours et de 31 jours pour les six patients européens de l'étude. Les patients étaient en majorité des hommes. La moitié avait moins de 65 ans. Le score de performance ECOG était de 0 pour les deux tiers des patients. La maladie était avancée de stade IV de la classification Ann Arbor et les patients ont été de risque pronostic faible ou intermédiaire pour 80 % d'entre eux. Les patients avaient reçu en médiane trois lignes de traitements antérieurs et un petit peu plus de 40 % des patients avaient été autogreffés.

Concernant les résultats d'efficacité à la date de l'analyse principale, il y avait un suivi médian théorique de 12,3 mois. Le pourcentage de patients avec une réponse objective (réponse complète ou réponse partielle) est évalué par un comité de revue indépendant dans une population inférentielle (les 60 premiers patients traités dans la cohorte 1). Ce taux de réponse objectif était de 93 %, dont 67 % de réponses complètes. Vous le voyez sur la slide : avec analyse actualisée au 31 décembre 2019 et un suivi médian de 16,8 mois, on a des taux de réponse similaires.

Dans la population ITT ce taux de réponse objective était de 85 % avec 59 % de réponses complètes. Concernant les critères de jugement secondaires, à la date de l'analyse actualisée, dans la population ITT la médiane de réponse n'était pas atteinte, la médiane de survie sans progression est de 16,2 mois et la médiane de survie globale n'était pas atteinte. On a une estimation de 63 % de patients en vie à 36 mois.

Au total dans cette étude, à la date de l'analyse actualisée avec un suivi de 16,8 mois, 92 % des patients inclus ont été traités. Parmi ceux-ci, 62 patients ont obtenu une réponse. A la date de l'analyse, 32 patients étaient toujours en réponse, ce qui correspond à peu près à 47 % des patients traités. 56 patients étaient toujours en vie, ce qui correspond à 82 % des patients traités.

En termes de tolérance, 99 % des patients ont présenté un événement indésirable sévère. Les événements indésirables les plus fréquents étaient la fièvre, une anémie et des

thrombopénies. 91 % des patients ont représenté un syndrome de relargage des cytokines, dont environ 15 % ont été de grade 3 ou supérieur à 3 et 63 % ont eu au moins un événement neurologique, dont 31 % étaient de grade 3 ou 4. Je laisse la parole aux experts.

Morgane Cheminant.- Je vous fais un tout petit point sur le lymphome à cellules du manteau et après, je vous dis un petit peu ce que je pense de l'étude. Le lymphome à cellules du manteau est un lymphome non Hodgkinien, qui est un lymphome rare et qui compte pour moins de 10 % des lymphomes non Hodgkinien. C'est une maladie classée dans les lymphomes indolents mais qui a un profil un petit peu particulier puisque c'est une maladie qui rechute tout le temps et qui est réputée pour être non curable. Actuellement, en termes de traitement, on choisit en fonction de l'état général du patient et de sa capacité à recevoir une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques. Chez les patients jeunes, on traite généralement selon le protocole LIMA, qui est le protocole français et qui associe du rituximab, un anticorps monoclonal anti-CD20 associé à une poly-chimiothérapie avec de l'aracytine à forte dose. En général, on fait quatre cures de chimiothérapie toutes les trois semaines et le patient va à l'autogreffe de cellules souches hématopoïétiques où il est hospitalisé deux ou trois semaines pour être autogreffé.

Dans le cadre du protocole français, il avait été montré qu'il fallait également associer un entretien par rituximab pendant trois ans, ce qui permet d'augmenter la survie globale chez ces patients jeunes. Globalement, chez les jeunes, c'est ce type de traitement qu'on choisit. Le protocole français avait montré que l'on avait des PFS aux alentours de 80 % à quatre ans chez ces patients. Le lymphome à cellules du manteau est une maladie plutôt de personnes plus âgées et la majorité des patients ne peut pas recevoir d'autogreffe. Dans ce cas, le traitement de référence en première ligne est un traitement qui associe également de la chimiothérapie. Là, on se base plutôt sur les protocoles européens et on associe plutôt un traitement R-CHOP même si on a tendance à penser que l'aracytine à forte dose est une bonne chimiothérapie. On fait soit du R-CHOP, soit une alternance R-DHAP puis une alternance en entretien par rituximab, qui a été montré comme à améliorer la PFS chez les patients âgés.

Chez les patients âgés, c'est un traitement d'entretien qui a été fait jusqu'à progression. C'est un traitement de quatre à six mois de chimiothérapie assez lourde suivis d'un entretien. Ces traitements ne permettent pas de guérir le lymphome à cellules du manteau. Quand les patients rechutent, il faut choisir un traitement de deuxième ligne. Là, il n'y a pas de traitement consensuel de référence. Il y a des traitements qui ont l'AMM (le temsirolimus, le REVLIMID ou le lenalidomide en monothérapie) mais pour ce qui est du temsirolimus, qui est un inhibiteur de mTOR, le traitement n'est plus très utilisé puisqu'on sait qu'il a pas mal d'effets secondaires et que son efficacité est tout à fait modeste. Actuellement, le traitement de deuxième ligne dépend complètement de l'état général du patient, de la façon dont il a répondu à la première ligne et de son âge.

On a un patient jeune qui a eu une maladie extrêmement résistante et qui rechute dans l'année qui suit la fin du traitement, on a tendance à discuter une allogreffe de moelle s'il a un donneur et s'il est en bon état général. Cela concerne un très petit nombre de patients, c'est extrêmement rare de devoir le discuter mais cela arrive de temps en temps puisque nous savons que ces maladies sont très mauvaises. Chez les patients jeunes qui rechutent dans un temps un petit peu plus correct et chez les patients plus âgés, on a tendance à privilégier l'ibrutinib, qui est un inhibiteur de BTK, et qui a montré des résultats plutôt bons avec des taux

de réponse complète en deuxième ligne aux alentours de 20 % et des taux de réponse globale aux alentours de 50 % ou 60 %. C'est un traitement qui se donne per os, qui est relativement bien toléré hormis quelques effets secondaires sur le plan cardiaque – ce qui peut parfois être problématique chez les patients âgés – et qui se donne également jusqu'à progression.

Le traitement à l'ibrutinib est tout de même un traitement bien meilleur que les traitements précédents que sont le lénalidomide et le temsirolimus et actuellement, on a tendance à préférer ce traitement même si, comme je vous le disais, cela dépend un petit peu du type de patients que l'on a en face de soi et de ce que l'on espère que pour lui pour la suite. Comme je vous le disais, c'est une maladie qui rechute tout le temps. Avec l'ibrutinib, on a globalement des PFS aux alentours de deux ans quand on l'utilise en deuxième ligne. Quand le patient rechute, on est généralement dans une problématique un petit peu difficile puisqu'actuellement, chez les patients qui rechutent post ibrutinib, les survies globales ont été décrites aux alentours d'un an. Le pronostic post ibrutinib est réputé très mauvais et chez ces patients, on commence à être dans des problématiques difficiles.

On a le choix entre des associations de chimiothérapie – celle que l'on aime le mieux à Necker, c'est le R-BACH : association de rituximab avec de la bendamustine et de l'aracytine. A ce niveau-là, on ne sait plus très bien quels sont les taux de PFS et d'OS. Il y a eu des petits de publication avec une vingtaine de patients à chaque fois et c'est très difficile d'avoir une idée réelle de ce qu'il se passe. Avec le R-BACH, ce qui a été décrit récemment, ce sont plutôt des survies globales autour de 14 mois en médiane. Sinon, on peut utiliser le venetoclax, un inhibiteur de bcl-2, qui a plutôt été décrit en association à l'ibrutinib. Et les A Necker, on aime bien l'utiliser en deuxième ligne avec l'ibrutinib chez les patients à haut risque mais il peut aussi être utilisé en troisième ligne après la rechute ibrutinib. Parfois, on essaie aussi l'association du rituximab et du REVLIMID mais je pense que pour des maladies extrêmement rares comme celle-là, les taux de PFS et d'OS qui sont décrits sont vraiment des séries de patients qui sont assez petites. C'est difficile d'avoir une idée réelle, mais on sait que le pronostic post ibrutinib est souvent assez mauvais.

Je ne vous ai pas trop dit ce que je pense de l'étude. C'est clair que les résultats sont très impressionnants. On a tendance, en hématologie, à penser que les résultats sont plutôt plus impressionnants qu'avec le lymphome B diffus à grandes cellules, avec des taux de réponses complètes qui sont aux alentours de 50 % ou 66 %, ce qui n'est tout de même pas du tout décrit à ce niveau-là de la maladie. C'est vrai que le follow-up est un petit peu court pour juger de la PFS et de l'OS. Néanmoins, après ce que je vous ai raconté sur la survie médiane et la PFS post ibrutinib, même 16 mois de follow-up médian ne sont pas mal pour évaluer. Moi, je pense que c'est un produit tout de même extrêmement intéressant, qui pourrait être très utile pour des patients plutôt âgés. Cela demande une certaine organisation des services d'hématologie, avec des effets secondaires qui ne sont pas négligeables. Néanmoins, je pense que c'est un traitement extrêmement intéressant pour ces patients. Voilà, j'espère que j'ai été assez succincte.

Pierre Cochat, le Président. - Merci beaucoup, Monsieur Bay, s'il vous plaît. À votre tour. Je pense que les expertises suivantes ne reprendront pas forcément l'ensemble des données qui ont été faites avant.

Jacques-Olivier Bay.- Oui. Je pense que beaucoup de choses ont été dites et je vais vraiment essayer d'aller à l'essentiel de ce que j'ai retenu et n'ayant peut-être pas été dit. Les lymphomes à cellules du manteau sont des maladies effectivement pas très fréquentes. Je pense que nous pouvons peut-être tout de même dire qu'il y a des formes indolentes au diagnostic – qui ne sont pas très fréquentes, à peu près 10 % – mais qu'on ne se précipite pas sur ces gens-là pour les traiter. Je ne pense pas que cela change grand-chose à l'évaluation du dossier mais cela mérite d'être dit. La deuxième chose qui mérite aussi d'être dite c'est que l'on a quand même vraiment des certitudes diagnostiques par rapport à cette maladie, ne serait-ce que par rapport aux caractéristiques cytogénétiques qui sont assez spécifiques. On a finalement peu de doutes, généralement, par rapport au diagnostic.

Pour les prises en charge thérapeutiques en première ligne, je ne vais pas revenir dessus car cela a été dit. Il n'y a vraiment pas de souci par rapport à cela. En deuxième ligne, effectivement, cela a été bien décrit. La deuxième ligne et parfois un petit peu difficile à déterminer mais en tout cas, c'est vrai qu'en rechute après une deuxième ligne et notamment lorsque l'on a utilisé l'ibrutinib, on fait tous un petit peu du « bricolage », si je peux dire. Le mot n'est peut-être pas très élégant mais il est assez juste. On a tous un petit peu nos pratiques. Cela va effectivement de la malanustin à la reprise de l'aracytine, etc.

Quoi qu'il en soit, lorsque l'on regarde la méta-analyse qui a été publiée il n'y a pas longtemps, on a vraiment une survie d'un an. Quel que soit ce que nous faisons, ce n'est finalement pas extraordinaire. Le seul traitement qui peut vraiment guérir des lymphomes à cellules du manteau, à mon avis, c'est l'allogreffe. J'y reviendrai un petit peu plus tard. Le problème de l'allogreffe c'est qu'au-delà des toxicités, c'est tout de même réservé aux patients qui sont un petit peu plus jeunes tandis que cette maladie survient quand même chez des gens qui sont un petit peu plus âgées. On a de toute façon un certain nombre de patients qui ne pourront pas aller jusqu'à l'allogreffe pour ces raisons.

Au regard des traitements en rechute après deux lignes, vous le savez qu'il y a deux molécules ayant l'AMM : le lénalidomide et les inhibiteurs de mTOR. Cela a été dit mais on ne les utilise que très peu. Les inhibiteurs de mTOR, ce n'est plus du tout dans notre pratique. Je pense que très peu de centres en font, ou en tout cas qu'on les fait vraiment par défaut après avoir utilisé tout le bricolage dont je parlais tout à l'heure. Le lénalidomide, on a tendance à l'utiliser pour les maintenances. Du coup, lorsque l'on a une forme réfractaire après la deuxième ligne, c'est vrai que c'est tout de même assez problématique. Là-dessus, pour ceux qui vont être très bons répondeurs, on pourra peut-être imaginer une allogreffe. Pour tous les autres, c'est vrai que cette solution de cellules génétiquement modifiées apporte tout de même des réponses thérapeutiques spectaculaires.

Le problème, c'est que nous ne savons pas très bien si elles vont vraiment se maintenir très longtemps dans le temps. Les premières données semblent dire que oui, mais est-ce que cela va être au-delà de deux ans ou de trois ans ? L'analyse complémentaire faite par le laboratoire, avec des données un petit peu plus robustes, semble montrer que des longs répondeurs persistent. Je pense que c'est une molécule qui donne des taux de réponse importants.

Après, pour les toxicités, c'est vrai qu'il y en a et qu'elles existent. Cela nécessite d'utiliser ces molécules dans des infrastructures qui sont habituées à les utiliser. Après, on voit très bien qu'au fil de l'utilisation, les toxicités sont de plus en plus maîtrisées et notamment via les taux

de transfert en réanimation ou, pour la prise en charge des patients, nous voyons tout de même qu'il y a moins de transferts. Je parle d'expérience des centres en France. Ce sont des toxicités qui deviennent maintenant de plus en plus connues et qu'on maîtrise maintenant de mieux en mieux.

Après, il y a tout de même une incidence sur la qualité de vie. L'analyse de la qualité de vie est finalement assez bonne. Enfin, pour ceux qui auraient pu avoir des questions par rapport à l'allogreffe, je pense que c'est impossible de faire une comparaison lymphocytes génétiquement modifiés *versus* allogreffe. Il n'y aurait pas d'inclusion. C'est peut-être le comparateur qui aurait été le plus logique dans ces situations, quoi qu'on ne fasse généralement pas d'allogreffe dans des formes réfractaires non contrôlées. Il y a des ponts jusqu'aux lymphocytes génétiquement modifiés pour essayer d'avoir une maladie la plus contrôlée possible mais on s'aperçoit qu'il y a tout de même des réponses spectaculaires chez des gens qui ont des masses tumorales assez importantes alors que pour le coup, dans ce contexte de l'allogreffe, c'est vraiment un non-sens d'allogreffer des gens avec des maladies qui ne sont pas très bien contrôlées.

Je pense que ce n'est pas un comparateur et que ce serait difficile d'opposer l'un par rapport à l'autre. Je crois que j'ai dit à peu près ce que j'avais mis sur mon rapport. Globalement, je suis plutôt enthousiaste par rapport à cette approche thérapeutique dans les lymphomes à cellules du manteau.

Pierre Cochat, le Président.- Ok, très bien. Merci beaucoup. Nous avons nos deux experts internes.

Étienne Lengliné, membre de la CT.- Je vais faire bref. De mon côté, c'est un dossier qui ressemble beaucoup au dossier de YESCART, lymphome B diffus à grandes cellules ou des autres dossiers CAR ayant déjà été évalués. Ce sont des dossiers qui comportent un certain nombre de difficultés d'évaluation, et notamment une incertitude assez importante sur la quantité d'effets. Pourquoi ? Parce que ce sont des études non comparatives et qui comportent vraisemblablement une assez grande sélection des patients qui ne sont pas traités dans le centre où ils étaient soignés de leur lymphome. Ils ont été sélectionnés pour avoir le temps de recevoir une leucaphérèse et pour avoir le temps de recevoir la production – qui dure à peu près un mois. Un mois, c'est tout de même une durée non négligeable lorsque l'on est en quatrième ligne ou en troisième ligne d'un lymphome à cellules du manteau. Un certain nombre de patients progressent pendant cette période et vraisemblablement, les patients sélectionnés sont tout de même des patients qui sont probablement capables d'attendre cette durée. Cela rend particulièrement difficile la comparaison « indirecte » avec l'historique.

En plus, l'analyse qui est montrée par le laboratoire est quasiment une analyse per protocole. La date d'entrée dans la cohorte n'est pas la date de diagnostic réfractaire en rechute. C'est la date de la leucaphérèse, soit la date de réinjection. Cela provoque une sorte de censure à gauche, qui rend un petit peu compliqué l'analyse de l'effet. Nous sommes assez embêtés par ce design non comparatif d'autant qu'il y a tout de même des études qui ont été faites. Il y a de vraies phases trois comparative qui ont déjà été faites dans le lymphome du manteau, aussi pour les réfractaires. L'étude TORISEL était une étude comparative. C'est sûr qu'on est dans une situation médicale avec un besoin énorme et vraisemblablement des gens qui ont

des durées de vie pour lesquelles on ne s'attend pas à ce qu'elles soient extrêmement longues mais la justification du design non comparatif est toujours un petit peu difficile.

Le critère de jugement est un critère de réponse, avec une pertinence clinique assez douteuse. Néanmoins, elle est liée au fait que l'on mélange des réponses partielles et des réponses complètes. Les patients qui sont en réponse partielle évoluent en gros de la même façon que les patients qui n'ont pas de réponse. Le fait de mélanger les deux complique un petit peu l'analyse. Si l'on voulait avoir un critère de réponse, il faudrait peut-être prendre que les réponses complètes et surtout les durées de réponse.

Néanmoins, il y a les mêmes limites que les autres CAR mais il y a tout de même un effet qui semble important et durable dans le temps. C'est une situation assez inhabituelle pour ce type de population, même sur une population sélectionnée. Vraisemblablement, il y a des patients qui sont en rémission prolongée après ce traitement, ce qui est tout de même vraiment exceptionnel dans la situation dans laquelle se trouvent les patients sélectionnés. Je pense que c'est à peu près tout ce que l'on peut en dire. C'est vraiment le même dossier que les lymphomes B à grandes cellules, peut-être même avec un petit peu plus de réponse. On ne sait pas si cela va être curatif ni si ces réponses vont être prolongées dans le temps. Néanmoins, il y a quand même une durée de suivi qui n'est pas nulle compte tenu de la situation médicale de ces patients.

Le besoin médical, encore une fois, est très important dans cette situation. Je pense que le débat peut être ouvert sur la façon d'évaluer. Je vais m'arrêter là.

Pierre Cochat, le Président. - Merci. Notre deuxième :

Sylvie Chevret, membre de la CT. - Je crois que je ne vais pas rajouter grand-chose après ce qui a été dit. Je pense qu'effectivement, il y a tout de même une tendance dans l'évaluation DESCAR-T à se positionner en situation de « on ne peut pas faire d'essais comparatifs parce que notre traitement est à visée curative et c'est le seul » que je trouve un petit peu incroyable. Il me semble que si tout le monde faisait ça, on ne ferait jamais d'essais randomisés. Je pense que ce qui a été dit par l'intervenant avant moi revient à dire qu'il y a des biais de sélection ou de confusion qui ne sont pas pris en compte dans ces schémas. Il y a un autre biais dont il a parlé avec sa troncature à gauche : le biais de temps d'immortalité, qui me semble important dans cette étude dans la mesure où effectivement, le temps 0 de d'évaluation de ces courbes – même de PFS ou de survie – n'est pas celui de l'inclusion mais est beaucoup plus tardif, sans que l'on sache vraiment si cela fait appel au moment de la réinjection ou à un autre moment.

Enfin, j'ajouterai sur le critère de jugement principal que je pense que si l'on a un traitement aussi efficace, je ne comprends pas pourquoi on se base sur un taux de réponse. Il a l'air d'être extrêmement précoce, même si le moment où il est évalué n'est pas écrit clairement. J'ai vu que le temps médian de réponse était d'un mois mais quand on le voit le nombre de rechutes et de progressions même chez les répondeurs, dans l'année ou dans les six mois qui suivent, c'est dommage qu'on se contente de critères aussi peu objectifs et avec aussi peu d'intérêt clinique pour ces patients.

Enfin, la dernière chose que j'ajouterai et dont vous ne parlez pas, c'est pourquoi on ne demande pas au laboratoire d'essayer de quantifier les facteurs de réponse en définitive. Si

on s'aperçoit à chaque fois dans ces thérapeutiques qu'il y a quelques patients qui bénéficient vraiment de ces traitements de manière un petit peu exceptionnelle, je me demande si l'on ne peut pas arriver à cerner leurs profils pour mieux sélectionner les patients qui bénéficieraient vraiment de ces thérapeutiques. C'est tout ce que je voulais ajouter et je pense que le reste a été dit.

Pierre Cochat, le Président.- Merci beaucoup. Il reste une contribution d'une association de patients.

Catherine Simonin, membre de la CT.- Oui, bonjour. Je suis la représentante des usagers et j'ai eu une contribution de France Lymphome Espoir. C'est une association avec 1 145 adhérents, agréée du système de santé. Ils ont mené un recueil d'expériences de patients très intéressant, avec un questionnaire en ligne sur les réseaux sociaux via SurveyMonkey. Ils ont recueilli 25 patients ou proches qui ont répondu, dont 4 patients traités par TFCARTUS. 3 d'entre eux étaient sur un accès précoce en ATU et 1 avait été inclus sur un essai clinique. Ensuite, ils ont croisé avec les patients en anglais sur le Nice, avec Lymphoma Action, et également avec Lymphoma Coalition sur des patients dans le monde entier.

A partir de là et de l'impact sur la maladie, ils ont des réponses intéressantes sur les patients qui sont concernés. Les patients français notent pour 82 % de la fatigue, pour 53 % de l'essoufflement et pour 53 % des ganglions anormalement enflés. Pour les patients à l'étranger, il y a moins de fatigue avec 67 %, 27 % d'essoufflement et 46 % de ganglions anormalement enflés. Pour 63 % des répondants, l'impact de cette maladie sur leur capacité à mener une vie normale est diminué (l'exercice physique, les tâches ménagères, les courses). 31 % des répondants ont dû arrêter leur activité professionnelle. Quant à la vie sociale, 44 % ont eu une vraie diminution de leur vie sociale sachant que la plupart des personnes concernées ont plus de 50 ans et sont des hommes pour la plupart.

Enfin, il y a un impact psychologique de la maladie important. Sur les résultats globaux, il y a un sentiment d'isolement dans cette maladie pour 50 % des répondants. 31 % ont des craintes de rechute avec l'impact psychologique que cela a sur leur vie au quotidien. 31 % ont des craintes d'une progression du lymphome. Ça, c'est pour les Français. Le sentiment d'isolement est moins marqué pour les patients étrangers. Les craintes de rechute sont plus élevées pour les étrangers et ensuite, c'est à peu près équivalent sur les craintes de progression. Sur la vie sociale et les proches, il y a une fatigue quasi permanente. Alors ce sont des verbatim. Je vous cite les verbatim des proches : « une fatigue quasi permanente, pas de reprise de sport normale et besoin de quiétude difficilement compatibles avec une vie de famille ». « Toujours fatiguée, la famille subit la maladie ». « Plus de relations sexuelles et isolement », « Rupture sentimentale ». Voilà l'impact de la maladie sur les proches.

Ensuite, je ne vais pas reprendre les traitements standards puisqu'ils ont été évoqués mais je vais vous parler des effets indésirables. Sur de la chimiothérapie c'est la fatigue, la dépression, l'essoufflement et les problèmes pulmonaires, la perte de cheveux, les douleurs musculaires ou les nausées. Sur l'ibrutinib et le REVLIMID, il y a un amaigrissement, des œdèmes, des acouphènes, une immunodépression et des bleus. Sur la greffe autologue, ils notent une longue remise en route après quatre semaines d'hospitalisation et trois ans après, encore beaucoup de fatigue ainsi que de douleurs musculaires et articulaires. Sur les chimiothérapies, c'est très dur est très fatigant. Les hospitalisations sont longues et beaucoup d'effets

secondaires se donnent à voir : nausées et fatigue, essoufflement, bronchites et pneumopathies. Ce sont les effets indésirables liés aux greffes autologues.

Après, quelles sont les attentes des patients par rapport à cette nouvelle stratégie thérapeutique ? Pour eux, c'est clairement l'espoir de survie. Ce sont des patients qui sont en fin de parcours et qui veulent vivre ou survivre malgré les conditions difficiles.

Concernant l'expérience avec le médicament évalué, quatre ont répondu et ont été trouvés par rapport au contact de l'association via les hématologues. L'un d'entre eux sort des essais cliniques et trois étaient en précocité. Un des patients avait obtenu une réponse totale, un autre une réponse partielle, un troisième était en rechute après une rémission temporaire de six mois et le quatrième était en attente de ses résultats. A partir de là et pour les deux patients en rémission, le plus important est le fait d'être en vie – car ils ne l'espéraient plus – et même d'avoir repris une vie normale. « Je suis en vie, j'ai repris mon poids normal et mes activités quotidiennes et je me sens bien ». Trois patients sur les quatre expriment néanmoins une inquiétude quant à la durabilité de la rémission et l'efficacité du traitement à long terme.

Après, il y a les effets indésirables liés à cette thérapeutique : fatigue non prise en charge, fièvre, des séjours en réanimation après des chocs septiques ainsi que des effets secondaires neurologiques ou encore diminution de la masse musculaire. Quant à l'impact sur la qualité de vie, c'est : l'isolement, l'éloignement de la famille pendant l'hospitalisation qui est longue, l'impact de la fatigue sur la vie quotidienne et l'angoisse ainsi que l'inquiétude du patient et des proches en cas d'effets secondaires graves comme des chocs septiques ou des effets secondaires neurologiques, qui sont les éléments les plus marquants.

En conclusion, il est difficile d'évaluer l'efficacité à moyen terme du TECARTUS étant donné le manque de recul et le faible nombre de patients inclus dans les essais cliniques ou traités en ATU. Néanmoins, pour les patients en rémission au traitement, celui-ci représente un espoir de reprendre une vie normale alors qu'ils n'avaient jusqu'à présent aucune option thérapeutique et que leur qualité de vie était considérablement dégradée par la maladie et les traitements. J'en ai terminé.

Pierre Cochat, le Président.- Ok. Merci à vous tous. On a un petit peu de temps pour les questions mais on va essayer d'en faire un maximum avec des réponses si possible pas trop longues. La première vient de Serge Kouzan.

Serge Kouzan, membre de la CT.- Oui, bonjour. Je voulais savoir si les experts pouvaient nous donner un ordre de grandeur de la proportion des patients qui bénéficieront de ce traitement alors qu'ils ont été éligibles compte tenu du stade de la maladie, du délai de fabrication, etc.

Jacques-Olivier Bay.- Je pense que c'est vraiment difficile de répondre mais je pense qu'il n'y en a pas tant que ça. Les patients qui sont réfractaires et qui ne peuvent pas attendre un mois n'attendent de toute façon pas grand-chose.

Bernard Guillot, membre de la CT.- Oui, j'ai un commentaire. C'est le quatrième CAR T que l'on examine et on s'aperçoit que l'on a toujours un niveau de preuve extrêmement décevant. On a l'impression que c'est l'innovation qui justifie la prise en charge et cela devient un petit peu répétitif. C'est un problème dont il faudra que l'on discute. Moi, j'avais trois questions. La première, c'est : est-ce que les patients qui ont été inclus sont bien représentatifs de la

population qui devrait bénéficier de cela et est-ce qu'il n'y a pas quand même une sélection de certaines sous-formes de ce lymphome qui sont sélectionnées pour TECARTUS ? Est-ce que le jour où il sera disponible, on n'aura pas des résultats assez différents ?

Cela m'amène à ma deuxième question, qui porte sur le registre. Lors des premiers examens on avait demandé qu'il y ait un registre DESCAR-T qui fonctionne et qui permette d'avoir des données observationnelles qui viennent confirmer les données expérimentales extrêmement précoces. Or, on s'est aperçu qu'au bout de deux ans, ce registre n'était absolument pas fonctionnel et que nous n'avions pas de données supplémentaires. Nous allons avoir le même problème avec le myélome que l'on a eu la semaine dernière. Est-ce que maintenant, ce régime se met vraiment en ordre de marche ?

Jacques-Olivier Bay.- Pour te répondre, excuse-moi, mais dans le registre DESCAR-T – et je ne suis pas là pour en faire de la promotion, loin de là – contient à mon avis désormais peu près 400 ou 500 patients. Je crois que Marseille va bientôt se mettre à participer. Il y a eu des efforts qui ont été faits là-dessus et je pense que l'IFM va s'associer au registre DESCAR-T pour que tous myélomes y soient finalement implémentés. C'est en cours.

Morgane Cheminant.- Et pour le manteau, une étude est en cours en France et est en train de reprendre les ATU.

Pierre Cochat, le Président.- On a été en contact avec le registre et je confirme ce qui vient d'être dit. Il y a eu des retards pour des raisons administratives et techniques. C'est en train de se rattraper. Pour la participation de Marseille, je suis peut-être moins optimiste que Monsieur Bay. On va voir. J'aimerais bien.

Bernard Guillot, membre de la CT.- C'est une excellente nouvelle, mais c'est vrai que nous étions un petit peu un petit peu échelonnés lorsque l'on a vu YESCARTA. Voilà, j'ai la réponse à ma question.

Jacques-Olivier Bay.- Je voulais juste te dire que pour les lymphomes à cellules de type B, on a fait un patient à Clermont, qui a été incrémenté sur la base des CAR, et on nous a déjà demandé les résultats. On a déjà vu que l'on avait fait un patient il y a trois mois et on nous a déjà demandé nos données. Ça marche, donc.

Bernard Guillot, membre de la CT.- Merci. Excellente nouvelle. J'en prends acte et tant mieux. Ma dernière question est un petit peu plus technique. Il y a un centre de patients où ils ont eu un bridging avant la mise en place du système, avec des modalités de bridging qui sont assez différentes les unes des autres. Tous les patients n'en ont pas eu. Est-ce qu'il y a eu une analyse en sous-groupe pour savoir si ce bridging avait un effet sur le résultat définitif ou sur le taux de réponse que l'on observe derrière en fonction de s'il y avait eu un bridging ou pas, de la dexaméthasone, de l'ibrutinib etc ? Je n'ai pas réussi à trouver les informations dans les documents que j'avais et c'était une question.

Morgane Cheminant.- Pour la première question, je suis complètement d'accord avec Etienne : ce sont des patients sélectionnés qui vont pouvoir avoir ce type de traitement dans le cadre du protocole. Néanmoins, quand tu regardes les risques avec le score de risque, ce sont plutôt des manteaux assez classiques et dont on sait, en tout cas dans les essais précédents, que c'est à peu près le même type de cohorte. Je suis d'accord sur le fait que ce

sont des patients sélectionnés. Ils ont tous un MPS à 0 ou à 1 et ce sont des patients plutôt capables d'attendre. Néanmoins, cela reste des patients graves dans ce type de pathologie.

Après, pour ce qui est de faire un essai de comparatifs à ce stade de la maladie – je sais que ce n'est pas forcément la question que vous aviez posée mais je pense que c'est tout de même important – cela me paraît difficile parce que le bras contrôle n'est pas clair – je ne sais pas très bien ce que nous pourrions prendre comme base de référence – mais aussi parce qu'en termes de faisabilité, c'est tout de même un nombre de patients tout à fait modeste, comme nous l'avons bien signalé tout à l'heure. Ce sera un essai très long, avec des résultats dans plusieurs années. J'avoue que je ne sais pas si c'est très éthique d'attendre aussi longtemps pour avoir ce type de traitement.

Je pense que comme cela a été bien dit par Madame Simonin, c'est quand même un médicament qui ne sera proposé qu'à quelques patients mais qui sont tout de même en énième ligne avec des chances de survie assez modestes. Sur le plan éthique, je ne sais pas si ce serait très valable de faire un essai comme cela.

Après, pour ce qui est du bridging, je n'ai pas trouvé les résultats en détail.

Le chef de projet, pour la HAS.- Si je peux apporter une précision, effectivement, il n'y a pas eu de réponse au traitement de bridging. Par contre, il y a bien eu une analyse en sous-groupe qui a été réalisée par rapport à ceux qui avaient eu un bridging et ceux qui n'en avaient pas. Les résultats sont concordants. Chez ceux qui ont eu un traitement de bridging, le taux de réponse objective est de 90 %. Chez ceux qui n'en ont pas eu, il est de 95 %. Et sur le registre, je confirme. Nous avons questionné le laboratoire, qui nous a confirmé que tous les patients français seraient intégrés au registre d'escarre. Il précise aussi qu'une étude prospective a été demandée par l'EMA sur la base d'un registre. Ces patients seront inclus dans le registre BMT.

Pierre Cochat, le Président.- Ok, merci.

Patrick Dufour, membre de la CT.- J'ai une question sur les problèmes de toxicité. Il y a une toxicité neurologique qui n'est pas négligeable et une population autour de 65 ans. Je voulais savoir quel était le pourcentage de réversibilité de cette toxicité neurologique. Il y a 19 % d'encéphalopathies. Est-ce qu'il y a des séquelles durables ensuite ?

Jacques-Olivier Bay.- De ce que l'on connaît des utilisations des cellules CAR T dans les autres indications, les toxicités neurologiques sont effectivement assez significatives en termes d'incidence. Toutefois, en termes de conséquences et notamment à moyen ou à long terme, elles sont finalement très faibles. Il y a vraiment une récupérabilité. Je le redis mais ce sont des toxicités qui sont de plus en plus maîtrisées par les habitudes des équipes, en anticipation de la chimiothérapie et du suivi. Malheureusement, ce sont souvent des toxicités qui ne sont pas prédictibles par des données biologiques au préalable, tout comme d'ailleurs, à mon avis, il est extrêmement difficile d'être prédictif par rapport à la réponse sur des données biologiques initiales, sur une population tout de même pas très grande.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- J'ai été sensible à la remarque de Sylvie sur la nécessité de critères prédictifs de réponse. Je pense que sur le registre, un tel travail pourrait tout de même être initié.

Jacques-Olivier Bay.- Le registre DESCAR-T ça fait vraiment un effort pour avoir des données cliniques et biologiques importantes pour chacun.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Nous aimerions tous avoir ces résultats.

Un intervenant.- Après, si je peux juste me permettre une petite remarque, je rebondis sur ce qu'a dit Morgane. Je ne vois pas comment on aurait pu faire un comparateur. C'est extrêmement difficile. Je pense que nous sommes tous d'accord pour dire que c'est très dommage mais dans la pratique, c'est compliqué.

Pierre Cochat, le Président.- Toutes les indications de CAR T sont exposées à ce même problème, pour l'instant.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Le travail sur les critères prédictifs de réponse, c'est un travail académique qui ne sera pas fait par les labos.

Morgane Cheminant.- On va le faire. C'est prévu dans l'étude en cours. On aimerait tous le savoir. On fait ce type de travail pour la première ligne et on est en train d'essayer de comprendre quels sont les patients qui répondent ou pas à tel ou tel traitement. C'est sûr que le labo ne va pas le faire pour nous mais on le fera.

Étienne Lengliné, membre de la CT.- En ce qui concerne les critères prédictifs de réponse, il est possible qu'il y ait des critères qui soient liés à la maladie et au patient, mais c'est aussi possible qu'il y ait un certain nombre de critères de réponse qui soient liés au traitement lui-même. Je rappelle que ce n'est quand même pas un médicament avec un principe actif bien identifié. C'est un mélange de populations lymphocytaires. Le nombre de lymphocytes qui s'épandent peut être variable en fonction des gens. Un travail sur les déterminants de la réponse qui doit être mené aussi par l'analyse du produit qui est fourni, et qui est très hétérogène. Cela reste une thérapie cellulaire, même si ça a le statut de médicament. Pour cela, il faut avoir les données.

Morgane Cheminant.- Elles sont recueillies dans le registre, Etienne.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Il s'agira d'un travail collaboratif entre les labos qui fourniront le produit et les cliniciens qui regarderont les critères cliniques et biologiques.

Jacques-Olivier Bay.- Oui, en sachant que ce n'est pas toujours très facile de travailler avec l'industrie pharmaceutique pour cela, ne serait-ce que pour un exemple tout bête : on ne sait pas ce qu'il y a dans les produits, on ne sait pas ce que l'on réinjecte et on ne sait pas quelle est la quantité.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Mais là, on le demande.

Étienne Lengliné, membre de la CT.- C'est là où je voulais en venir.

Un intervenant.- Je le dis : en tant qu'experts et utilisateurs, nous espérons bien que la HAS demande à ce qu'on ait plus de données.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Cela fera partie des demandes de la CT.

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- Oui. C'est une remarque générale. Je constate que le CAR T est vraiment une innovation fantastique, mais qui a été lancée en accès précoce et finalement sans comparateur. On est actuellement extrêmement gênés pour l'évaluation de cette quantité d'effets. Je crains que l'on n'ait jamais la réponse à la question puisque vous dites que finalement, vous ne voyez pas un essai comparatif mené à l'heure actuelle. Cela pose vraiment un problème. Cet accès précoce et la façon dont cela a été lancé, c'était très excitant et très novateur. Or, cela a finalement interdit une évaluation sur des bases correctes d'un médicament potentiel, bien que j'aie entendu qu'il ne s'agisse pas vraiment d'un médicament classique mais de cellules. C'était l'illustration de ce qui a été lancé dans les dernières années par nos amis d'outre-Atlantique, qui sont extrêmement novateurs et extrêmement incisifs. Mais nous, maintenant, on est vraiment en peine.

Jacques-Olivier Bay.- Si je peux juste me permettre une remarque, le problème est que c'est juste une indication chez des gens pour lesquels on n'a presque plus rien. Si on comparait par rapport à l'autogreffe, ce serait beaucoup plus simple parce qu'il y a vraiment une stratégie. Or, là, on est dans une situation avec un lymphome à cellules du manteau réfractaire à la deuxième ligne ou en progression fin et franchement, les inhibiteurs de mTOR, c'est très compliqué. On ne les fait même plus, d'ailleurs, et on fait du bricolage.

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- Et la comparaison autogreffe chez les sujets jeunes avec un CAR T aurait permis de quantifier l'essai.

Jacques-Olivier Bay.- Oui mais le problème, c'est que l'on est en première ligne. L'auto greffe, on la fait en première ligne. Dans ce cas-là, on n'aurait pas comparé les cellules CAR T à l'ibrutinib qui quand même, à mon avis, reste une drogue tout de même importante dans les lymphomes à cellules du manteau. C'est là où c'est un petit peu compliqué. Vous me connaissez : je ne défends personne et sûrement pas l'industrie. Or, c'est vrai que là, ce sont des essais qui sont très difficiles à monter.

Pierre Cochat, le Président.- Le fait d'être en dernière ligne fait qu'on explique parfaitement que nous n'ayons pas de comparateur. C'est vrai que ce n'est pas dans nos habitudes, mais nous ne pouvons pas tellement le faire.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Mais indépendamment du comparateur, ce que je trouve étrange, c'est qu'il y a plein d'autres problèmes que vous laissez dans le silence. Par exemple, le fait que la population soit en intention de traiter : non, ce n'est jamais de l'intention de traiter, c'est toujours du per protocole. Il y a aussi le fait que le temps 0 soit défini de manière un petit peu aléatoire ou encore le fait que le critère de jugement soit un critère où on ne sait même pas à quel moment le taux de réponse est évalué. Ce n'est pas évalué pareil pour tout le monde et moi, dans une étude en ouvert, je trouve que c'est un critère qui pose tout de même plein de problèmes et dont la pertinence clinique n'est pas non plus démontrée. Je trouve que cela dépasse le fait qu'il n'y ait pas de comparateurs.

Pierre Cochat, le Président.- Le chef de projet, vous voulez intervenir ?

Le chef de projet, pour la HAS.- Oui, j'ai deux petites précisions. Je vais parler des comparateurs pour dire que dans l'avis, et conformément à la pratique qui a notamment été rapportée par les experts, il existe des comparateurs. Ils ne sont peut-être pas satisfaisants à ce stade de la maladie mais il existe des comparateurs, notamment des chimiothérapies. Je

voulais questionner le Professeur Bay sur l'allogreffe. Dans votre rapport, vous dites qu'il s'agit d'un comparateur, bien qu'il ne soit peut-être pas le plus satisfaisant, et que l'on ne peut pas attendre de données comparatives. Or, vous confirmez qu'à ce stade de la maladie, certains patients éligibles peuvent bénéficier d'une allogreffe et que la commission peut le prendre en compte comme comparateur pertinent dans son avis.

Jacques-Olivier Bay.- Oui. C'est-à-dire qu'effectivement, pour ceux qui peuvent avoir une indication d'allogreffe – qui ont un donneur, l'âge, etc. – cela peut être une bonne option.

Le chef de projet, pour la HAS.- Pour certains patients.

Jacques-Olivier Bay.- Pour certains patients, oui. En fait, ce nombre de patients ne va pas être très important et c'est là où l'on se retrouve toujours à une problématique de maladies pas très fréquentes, avec une indication qui va être limitée et une comparaison qui va être quand même vraiment très difficile à faire.

Morgane Cheminant.- Justement, les CAR T cells peuvent être proposées à des patients qui ne sont pas éligibles à l'allogreffe. C'est aussi l'intérêt de ce traitement. Je trouve cela un petit peu dommage de faire ce type d'étude, hors la complexité et la faisabilité.

Jean-Christophe Lega, membre de la CT.- Quand il y a un bien, cela peut représenter quasiment l'ensemble de l'apport du bénéfice par la nouvelle thérapeutique. Là, on a en a listé trois ou quatre. On pourrait même se demander quelle est la quantité d'effets résiduels une fois que l'on a discuté sur l'ensemble des biais que personne ne se discute. Ce type de design maintient une décision complète et qui sera probablement pérenne dans le temps, parce que personne ne se résout à faire une étude bien faite. Je voulais insister là-dessus, notamment auprès du professeur Bay. C'est vraiment dommage.

Jacques-Olivier Bay.- Oui mais l'étude bien faite n'est pas facile à mener.

Jean-Christophe Lega, membre de la CT.- Ça, on l'entend tout le temps, sur toutes les thématiques et tous les sujets. « On ne peut pas faire d'études randomisées. Il n'est pas éthique de... » mais je crois que si, en fait. On ne peut pas dire à un patient, quand on l'inclut, quel va être son bénéfice. Ce n'est pas possible de produire ces effets. Ce type de design nous condamne à avoir cette attitude, qui est déraisonnable pour tous les patients. On ne pourra jamais à un patient « votre taux de réponse sera de ça ou ça ». Ça, je trouve que ce n'est pas éthique.

Sylvie Chevreton, membre de la CT.- D'autant que si l'effet est si monstrueux, nous n'avons pas besoin de beaucoup de patients pour le démontrer.

Pierre Cochat, le Président.- Par définition. Ok. Madame Cheminant, Monsieur Bay, merci beaucoup pour votre apport et pour votre expertise. On va discuter entre nous et on vous remercie de vous déconnecter.

Jacques-Olivier Bay.- Merci, à bientôt.

Morgane Cheminant.- Merci beaucoup.

Pierre Cochat, le Président.- Le chef de projet, Etienne, vous avez des commentaires à refaire sur ce qui a été dit ?

Le chef de projet, pour la HAS.- Juste sur le critère prédictif de réponse. C'est un point qui avait été discuté longuement lors de l'évaluation initiale de KYMRIA et YESCARTA. Cela faisait partie de vos demandes de données, que vous n'avez pas eues lors de la réévaluation.

Une intervenante.- Ce n'est pas inutile de le rappeler.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Je l'ai fait sur les patients de Saint-Louis et il est clair que le nombre de lignes antérieures est très pronostic, idem pour le nombre de cures de bridging qui reflète aussi la sévérité des patients et leur capacité à attendre le temps de réinjection.

Pierre Cochat, le Président.- Judith, si tu es là, est-ce que tu as des données plus récentes sur le registre ?

Mathilde Grande, pour la HAS.- Je crois que Judith n'est pas là mais je vais essayer de répondre à la question. Des données plus récentes sur des CAR T ?

Pierre Cochat, le Président.- Par rapport à notre réunion. Françoise avait l'air de dire que l'on avait des données plus récentes.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Elle avait fait un petit peu le bilan des registres.

Mathilde Grande, pour la HAS.- En fait, c'est ce qui a été rappelé par Jacques-Olivier Bay et le chef de projet. Il y a deux études. Une étude est demandée par l'AMM et va se dérouler sur le BMT, dans le cadre de l'AMM. En parallèle, le NISARC est en cours de déploiement de son registre DESCAR-T, que vous avez vu dans les indications de KYMRIA et YESCARTA, mais qui est également prêt à déployer son registre pour les lymphomes du manteau et pour TECARTUS. Ils sont en ordre de marche pour déployer la même méthodologie dans cette maladie. Comme ce sont tout de même les mêmes centres, on anticipe que cela puisse aller plus vite que ce qui a été mis en place pour les autres indications puisque l'on va bénéficier de l'élan qui est en cours. DESCAR-T est prêt pour recueillir les mêmes données que celles qui sont aujourd'hui recueillies et que vous avez réévaluées dans les deux autres CAR T. Voilà les informations que l'on a eues de part de DESCAR-T, avec une coexistence avec le BMT notamment pour répondre à la demande de l'EMA. Le chef de projet, si tu veux compléter ? On a eu les réponses précises.

Le chef de projet, pour la HAS.- C'est ça, mais pas de données DESCAR-T à ce jour.

Mathilde Grande, pour la HAS.- Voilà. Et le laboratoire nous a écrit qu'il est en train de contractualiser avec DESCAR-T pour recueillir les données en anticipation de notre demande.

Pierre Cochat, le Président.- D'accord. Catherine, tu veux commenter ?

Catherine Simonin, membre de la CT.- Oui. Quand les oncologues parlent aux patients à raison de statistiques et quand le pronostic est défavorable, c'est très maltraitant. Je tiens à le signaler. Surtout, ils ne savent pas à titre individuel dans quelle cohorte ces patients sont situés. Est-ce qu'il sera sur les 10 % qui survivront ou dans les 90 % qui disparaîtront à court

terme ? Je pense que dans l'annonce, il y a des choses à ne pas faire. Les statistiques, c'est la loi des grands nombres et cela ne s'applique pas à un individu en particulier. C'est difficile.

Après, au niveau éthique, on est tout de même sur des patients en fin de vie. Est-ce qu'il faut comparer aux soins de support ? Est-ce que c'est éthique ou pas éthique ? C'est une grande question et je crois qu'il faudrait l'aborder. Dans les soins de support, on voit des patients qui sont en fin de traitement et qui vont vers les soins palliatifs, pour survivre parfois d'une façon très longue. Ça aussi, c'est à mettre en exergue sur le care. Qu'est-ce qu'on pourrait comparer ? Est-ce que c'est éthique ou pas éthique ? Il faudrait avoir une réflexion là-dessus et il me semble intéressant d'aborder ces situations.

Pierre Cochat, le Président.- Oui, ce n'est pas simple. Hugues avait une question.

Hugues Blondon, membre de la CT.- Oui. Un des problèmes méthodologiques qu'on a avec cette étude, c'est peut-être lié au fait qu'elle intervient en énième ligne. C'est un traitement quasiment compassionnel, si j'ai bien compris, pour ce type de patients avec une espérance de vie très limitée et surtout des options thérapeutiques quasi inexistantes. Je suppose que la stratégie du labo est de monter en ligne et je voulais savoir s'il y avait des études comparatives qui répondraient à nos questions en deuxième, voire en première ligne, avec ce TECARTUS dans cette pathologie.

Pierre Cochat, le Président.- Je ne sais pas. Le chef de projet, est-ce que tu sais ? Tu ne sais pas où il n'y en a pas ?

Le chef de projet, pour la HAS.- Je vérifie mais non, il y en a pas. Je vous confirme ça tout de suite.

Pierre Cochat, le Président.- L'idée est bonne. Hugues, je suis d'accord, mais c'est vrai que je pense qu'ils ne sont pas encore passés à ce stade.

Le chef de projet, pour la HAS.- Avec les informations que nous a fournies le laboratoire, il n'y a aucune étude en cours dans l'indication qui fait l'objet de cette demande, et encore moins comparative.

Étienne Lengliné, membre de la CT.- Je pense qu'il y a une étude comparative dans le B diffus à grandes cellules avec YESCARTA en première rechute *versus* chimio autogreffe. Dans le manteau, je ne suis pas sûr qu'il y ait d'études prévues dans une ligne antérieure.

Jean-Christophe Lega, membre de la CT.- Rapidement, je pense que nous allons être en difficulté. Est-ce que l'on peut quantifier la surestimation ? Est-ce que l'on peut donner un chiffre ? Est-ce qu'il y a 30 %, 40 %, 50 % de surestimation ? On a beaucoup de biais sur les mortalités et les événements concomitants sur la liste. Est-ce que notre expert pourrait se prononcer là-dessus ?

Étienne Lengliné, membre de la CT.- Je ne suis pas certain d'avoir super bien compris la question.

Jean-Christophe Lega, membre de la CT.- Par exemple, entre l'ouvert et le fermé, il y avait des travaux méthodologiques qui avaient montré que globalement, je crois qu'il y avait 15 %

de surestimation de l'effet. Normalement, c'est globalement de 15 % à 20 % d'effets. Quand nous sommes en ouvert, on annule quasiment la quantité d'effets qui a été montrée nominalement par l'étude. Là, on additionne un nombre de biais monstrueux. Ce sont des populations hyper sélectionnées, vous l'avez dit, mais est-ce que vous pourriez dire que vous pensez que la surestimation de la survie est de 20 %, 30 % ou 50 % ? Je sens que c'est difficile.

Étienne Lengliné, membre de la CT.- Non. Je pense que c'est difficile. Clairement, il y a l'air d'avoir un effet, probablement même après la prise en compte de tous les biais. Je pense que c'est totalement impossible à quantifier. Le fait d'avoir une proportion de patients en rémission et en vie à 16 mois de la leucaphérèse, ce n'est clairement pas ce qu'on attend même si on a ultra sélectionné ou si on a pris l'entrée dans la cohorte un petit peu plus tard. Je pense qu'il y a tout de même un effet. On ne s'attend pas du tout à ce que dans cette situation de patients en ligne aussi avancée, il y ait des patients qui puissent être en rémission aussi tard. Clairement, c'est pour cela que l'évaluation était favorable dans les autres contextes. En effet, comme le dit Catherine, ce sont des patients pour lesquels les options sont extrêmement mauvaises.

Après, sur le côté non-éthique d'un essai comparatif, je suis d'accord avec tous les commentaires des uns et des autres. Il y a tout de même au moins deux essais comparatifs de phase III qui ont été menés dans le lymphome à cellules du cerveau par le passé, avec des gens qui avaient une médiane de ligne antérieure qui était similaire à ces patients. C'est faisable. Si on dit que ce n'est pas éthique, c'est juste que l'on anticipe sur la quantité d'effets du produit expérimental. Or, bien sûr, c'est faisable.

Pierre Cochat, le Président.- Ok. François Gueyffier.

François Gueyffier, membre de la CT.- Oui. C'était juste pour répondre à Jean-Christophe. Je pense que c'est faisable d'avoir une certaine idée de certains biais et de leurs impacts. Il y a eu des travaux de modélisation par l'équipe, je t'enverrai la publication. Maintenant, on ajoutera du bruit au bruit et je pense que ce ne sera vraiment pas très contributif. Par rapport à un essai comparatif randomisé, je crois qu'il n'y a vraiment pas photo. Moi, je trouve que la question qui se pose maintenant, c'est de savoir si l'on donne un SMR important sur des dossiers faibles comme celui-là.

Pierre Cochat, le Président.- François ?

François Lacom, membre de la CT.- Moi, je suis gêné. Je suis assez sensible aux arguments de Madame Chevet sur tous les biais. On est toujours gênés par cette comparaison. Dans ton rapport, Étienne, tu disais qu'après tout, il n'y avait pas de raisons de ne pas s'aligner sur YESCARTA. Moi, j'ai du mal à me positionner parce que je me sens prisonnier de ces évaluations antérieures. Je trouve que c'est difficile de faire une évaluation qui soit un petit peu objective et j'avoue que je suis très sensible aux différents biais qui sont soulevés et qui ne sont quand même pas simplement l'élément comparateur.

Pierre Cochat, le Président.- Je comprends tout à fait. C'est ce qui ressort de tous les échanges qu'il y a eus. Pour mémoire, on avait attribué à YESCARTA un SMR important et une ASMR 3. L'idée du bureau, c'est tout de même de copier-coller l'évaluation. Je comprends toutes les réserves mais c'est vraiment un cas de figure extrêmement particulier. D'une part, nous ne sommes pas devant un médicament conventionnel, avec toutes les incertitudes liées. Comme

l'a dit Etienne, et c'est très important, elles ne sont pas seulement liées aux patients mais aussi aux médicaments. Je ne connais pas de modèles d'évaluation d'essais thérapeutiques qui puissent nous permettre d'intégrer ces deux concepts et on marche un petit peu sur des œufs.

Par ailleurs, vis-à-vis du patient, nous sommes sur des traitements de dernière ligne. Avec ces deux incertitudes, je pense que l'on aura du mal à tous être d'accord. Notre proposition est complètement discutable : je l'entends et je suis d'accord. Mathilde insiste sur la notion de cohésion dans nos avis et je crois que c'est extrêmement important. Je pense que le seul argument que l'on peut donner aux plus sceptiques d'entre vous, c'est que l'on compte très fermement sur la réévaluation. Cela met l'accent sur la qualité du recueil des données et du registre et c'est pour cela que l'on a pris un contact officiel avec les gens qui gèrent DESCARTES – des académiques uniquement. On a eu un échange absolument excellent. Moi, j'ai été très, très convaincu par les personnes que l'on a eues. J'ai assez confiance et je vous donne mon point de vue. Le bureau est d'avis de maintenir l'avis de YESCARTA et de compter sur une réévaluation de la plus grande qualité possible.

Voilà mon avis. Le temps passant, je crains que l'on n'avance pas tellement. On ne compte plus tenu des arguments de chacun, que je respecte complètement. Je vous propose malgré tout que l'on passe au vote. Ce que je voulais simplement vous préciser, c'est que l'on avait demandé un délai de réévaluation de deux ans pour YESCARTA et qu'on fera la même chose pour celui-ci. Mathilde, d'accord pour passer au vote ?

Mathilde Grande, pour la HAS.- Oui, c'est ce que tu as dit. L'idée était de voir tous les anti-CD19 en même temps, dans un délai maximal de deux ans, sur une grosse réévaluation de tout avec des données en vie réelle que l'on espère de très bonne qualité et exhaustives.

Pierre Cochat, le Président.- On apprend. Je pense que c'est un des aspects qu'il va falloir que l'on aborde au niveau doctrine et évaluation. Encore une fois, là, on évalue des dernières lignes sans comparateur et avec des médicaments qui ne sont pas des médicaments. On sort complètement des clous habituels.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Avec le registre, on aura les mêmes défauts. Le registre, ce ne sont que des malades qui auront les CAR et qui auront été sélectionnés et qui ne seront pas exhaustifs parce que tout le monde ne va pas entrer ses données. Il y aura les mêmes sources de biais. Moi, je dois avouer que je trouve que vous vous reposez de manière très optimiste sur l'analyse de données en vie réelle. Je ne vois pas trop ce que cela va donner de plus pour répondre aux critiques méthodologiques de ces études.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- On ne peut pas demander que tous les malades analysés pour inclusion dans un traitement soient au moins référencés dans le registre ?

Pierre Cochat, le Président.- En intention de traiter ?

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Essayer de définir l'intention de traiter avec un J-0 quel qu'il soit, mais ne pas rester dans cette espèce de flou.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Ils le demandent, mais comment tu vas t'assurer que cela va être fait ? En fait, la récompense est liée au nombre de bilans que tu rentres. Pour

quelqu'un qui est éligible mais qui ne reçoit pas le traitement, c'est la somme minimale que les investigateurs reçoivent.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Il faut que ce soit la même somme, qu'ils aient le traitement ou qu'ils ne l'aient pas. Il faut mettre un truc incitatif mais ce n'est pas raisonnable de penser qu'il n'y a que l'argent qui va faire marcher ça.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- L'expérience montre que sur Saint-Louis, c'est le cas.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Je le sais bien mais bon, sinon, on n'en sortira jamais.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Moi, je ne comprends pas pourquoi sur ces essais, on n'exige pas des critères de jugement plus dur. Je vais ré-insister mais je trouve que changer le critère de réponse, qui est tout de même subjectif et labile dans le temps, n'est pas déterminant dans la suite des choses. Le fait de demander une étude centrée sur leurs échantillons et sur qui a bénéficié du traitement et qui a répondu ou encore qui survit serait une bonne idée. Ils font plein de modèles avec des données comparatives extérieures de mauvaise qualité et ils pourraient aussi analyser un petit peu plus en détail leurs propres données.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Que l'on soit très exigeants sur le conditionnel, je comprends. Or, que l'on dégomme, je ne trouve pas ça bien.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Oui mais en même temps, après, ça va dire que vous allez rembourser le traitement pour tous les malades ? ça va coûter cher à la société. Tous les lymphomes du manteau vont recevoir des CAR, même s'il n'y en a que 10 % qui en bénéficient.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Etienne, ils ne vont pas tous être traités ?

Étienne Lengliné, membre de la CT.- Il y a une sélection des patients. Il faut que les patients soient quand même suffisamment en forme et aient une maladie qui ne soit pas très agressive au moment où l'on fait la leucaférese, et qu'ils soient dans un centre qui fait des cas.

Pierre Cochat, le Président.- Je vous propose que l'on passe au vote, craignant que la discussion ne puisse se terminer.

Michel Clanet, le Vice-Président.- Je voulais simplement dire que nous avons vu DESCAR-T il n'y a pas très longtemps et que nous n'avons pas eu la même approche, peut-être parce que nous parlions de la pédiatrie et des enfants. Je pense quand même qu'il faudrait que nous ayons une approche commune. Je partage tout à fait tout ce qui a été dit mais je ne vois pas pourquoi on dégommerait celui-là alors que nous n'avons pas dégommé les autres. Je crois qu'il faut rester pertinents en nous rendant compte, peut-être, qu'il faut que nous soyons cohérents. Il faudra peut-être reposer la question au moment où nous réévaluerons l'ensemble mais aujourd'hui, notre réflexion avance au fur et à mesure et dans des contextes qui sont différents. Nous devenons de plus en plus perplexes sur le sujet mais il ne me semble pas que cela soit suffisant pour ne pas être cohérents avec nous-mêmes.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- D'accord avec Michel.

Bernard Guillot, membre de la CT.- On vote un SMR conditionnel ou pas ?

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Oui, on l'avait déjà fait pour les autres.

Pierre Cochat, le Président.- Non, je ne crois pas.

Mathilde Grande, pour la HAS.- Non. Vous pouvez le faire si vous le souhaitez mais ce n'est pas l'évaluation que vous aviez rendue pour les autres CAR T. Le SMR conditionnel, c'est un médicament qui ne passe pas la barre du remboursement et que vous mettez avec un SMR conditionnel et une ASMR de niveau V un petit peu dans l'attente de confirmation de preuve. Le YESCARTA et le KYMRIAH – avec une indication chez l'enfant – avaient une indication dans le lymphome pour les deux, chez l'adulte. Vous l'avez pris avec un SMR important et une ASMR de niveau III, à confirmer avec cet espoir de guérison ou ce bénéfice suspecté sur un maintien au long terme, qui avait conduit à une ASMR III challengée par des données qui devaient confirmer tout cela.

Bernard Guillot, membre de la CT.- Que l'on n'a pas eues, mais que l'on a reconfirmée quand même.

Pierre Cochat, le Président.- Oui mais on a des explications pour cela. C'est pour cela que l'on a voulu rencontrer les responsables du registre. Les explications sont essentiellement administratives et rapport uniquement avec quelques centres qui n'ont pas pu inclure quand ils l'ont voulu. Ce n'est pas du tout le fait du registre. Allez, on passe au vote, Élisabeth. On vote SMR et ASMR ou simplement alignement sur YESCARTA ou pas ?

Mathilde Grande, pour la HAS.- Là, j'ai quand même l'impression que oui.

Pierre Cochat, le Président.- SMR et ASMR.

Le chef de projet, pour la HAS.- Et le laboratoire demande un ISP.

Mathilde Grande, pour la HAS.- Sachant que les autres n'en avaient pas eu, notamment au regard de l'organisation des soins.

Pierre Cochat, le Président.- Je crois que pour l'ISP, on a moins d'états d'âme. On va le voter aussi. ISP, SMR et ASMR.

Mathilde Grande, pour la HAS.- C'est bon pour toi, Élisabeth ?

Élisabeth Gattulli, pour la HAS.- Oui.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Élisabeth Gattulli, pour la HAS.- Merci. Nous avons 21 voix pour une absence d'ISP ainsi qu'1 abstention. Concernant le SMR, nous avons 20 voix pour un SMR important, 1 voix pour un SMR modéré et 1 abstention. Concernant l'ASMR, nous avons 18 voix pour une ASMR III, 3 voix pour une ASMR IV et 1 abstention. Le vote aboutit à une absence d'ISP, un SMR important et une ASMR de niveau III.

Pierre Cochat, le Président.- Merci. Je vous propose qu'on passe à FLAMMAZINE parce qu'on a des experts.

Mathilde Grande, pour la HAS.- Juste pour que l'on stabilise bien l'adoption : on est d'accord pour que l'on rajoute la réévaluation dans un délai maximal de deux ans et avec toute étude post-inscription que nous avons déjà demandé dans les autres implications (avec les poches, les facteurs prédictifs, les caractéristiques des patients) ? C'est ce que l'on fait ?

Pierre Cochat, le Président.- Oui.

Mathilde Grande, pour la HAS.- D'accord.

Le chef de projet, pour la HAS.- On vous propose aussi de libérer la place de la stratégie thérapeutique comme ce qui avait été fait, c'est-à-dire que ce produit a une place chez les patients qui ont un état général et une espérance de vie compatible avec les délais de production.

Pierre Cochat, le Président.- Oui. C'est important. Il y a une mortalité élevée dans ce cadre.

Élisabeth Gattulli, pour la HAS.- Et il sera adopté quand, ce projet, puis ?

Mathilde Grande, pour la HAS.- La fois prochaine, sauf si tu te sens sur une adoption sur table. Comme tu veux mais pas de pression inutile, en ce moment.

Pierre Cochat, le Président.- Tu peux dire non, le chef de projet.

Le chef de projet, pour la HAS.- Non mais ce n'est pas ce pas pour moi, c'est plutôt que je pense que sur ce dossier, c'est peut-être intéressant de vous laisser deux semaines de réflexion. Moi, je peux le mettre en ordre de marche.

Mathilde Grande, pour la HAS.- On a eu l'unanimité des voix, quasiment.

Pierre Cochat, le Président.- C'est ce que j'allais dire : le vote n'est pas très ambivalent.

Mathilde Grande, pour la HAS.- Et puis on va être calqué sur l'évaluation que vous avez rendue il y a deux semaines. C'est comme vous préférez, la CT.

Pierre Cochat, le Président.- Alors adoption sur table si pas d'opposition de la part d'Henri.

Le chef de projet, pour la HAS.- Très bien.

Mathilde Grande, pour la HAS.- Merci beaucoup.

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 mots suivants :

J-018
LIMA4

malanustin 6
Nice 9

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