



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 15 juin 2022

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

AVERTISSEMENT

En application des articles L. 1451-1-1 et R. 1451-6 du Code de la santé publique, la HAS réalise un enregistrement des séances de la commission de la transparence (CT), de la Commission d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé (CNEDIMTS) et de la Commission évaluation économique et santé publique (CEESP). Pour en faciliter la communication et la compréhension, la HAS a fait le choix de recourir à une transcription des débats par l'intermédiaire d'une société prestataire

Cette prestation associe une saisie directe des débats par sténotypie et une transcription assistée par ordinateur ainsi qu'une relecture médicale. L'objet de cette transcription est de permettre de tracer le déroulé des débats dans un souci de transparence et non de fournir une information scientifique validée. En effet, malgré le professionnalisme de cette prestation, il peut persister dans le texte final des incongruités ou des inexactitudes liées à l'usage d'un vocabulaire hautement spécialisé ou à la nature même des échanges verbaux. La HAS n'effectue aucune validation de ces documents.

La HAS rappelle que les seuls documents validés et opposables sont le procès-verbal de la séance et l'avis définitif de la Commission qui sont mis en ligne sur le site de la HAS.

Pour la publication des transcriptions, et dans un but de protection du secret industriel et commercial, certains mots peuvent avoir été occultés. Les occultations éventuelles sont de la responsabilité de l'entreprise exploitant le produit évalué.

Toute reprise d'un ou plusieurs extraits d'une transcription doit être accompagnée d'une mention en précisant la source et respecter la législation sur la publicité.

Les membres des commissions s'expriment à titre personnel dans le cadre de leur mission d'expertise. Les agents de la HAS (chefs de service, adjoints, chefs de projet) représentent l'institution et s'expriment en son nom.

La HAS rappelle que la connaissance des propos tenus en séance par les membres des commissions et les agents de la HAS ne peut en aucun cas justifier des contacts directs de quelque nature que ce soit avec ces personnes, lesquelles sont tenues à une obligation de confidentialité conformément à l'article R. 161-85 du Code de la sécurité sociale.

1. Examen post-AMM – Première demande : KYMRIA (CT AP-85) NOVARTIS PHARMA S.A.S.

M. le P^r COCHAT, Président.- On passe à KYMRIA.

Un chef de projet, pour la HAS.- Bonjour à tous. Vous allez examiner la demande d'autorisation d'accès précoce post-AMM de KYMRIA dans le traitement des patients adultes présentant des lymphomes folliculaires après au moins deux lignes de traitement, ou présentent une maladie réfractaire ou en rechute pendant ou dans les six mois qui suivent la fin de leur traitement d'entretien ou en rechute après une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques. Le périmètre de cette indication est plus restreint que celui de l'AMM qui concerne les patients atteints de lymphome folliculaire en rechute ou réfractaire après une deuxième ligne ou plus de traitement systémique. Par ailleurs, KYMRIA a fait l'objet d'une ATU de cohorte dans cette même indication.

La demande d'accès précoce post-AMM que vous examinez aujourd'hui repose principalement sur les résultats d'une étude de phase II non comparative chez les patients atteints de lymphomes folliculaires de grade 1 à 3A. Le critère de jugement principal de cette étude était le pourcentage de réponses complètes. La réponse globale, la survie sans progression et la survie globale étaient des critères de jugement secondaires, sans ajustement du risque alpha.

Le laboratoire a également fourni des résultats de comparaison indirecte entre des données de l'étude de phase III non comparatives et l'étude de cohorte historique. Je laisserai nos experts, le Docteur Clara Locher et le Docteur Étienne Lengliné vous présenter les résultats de l'étude de phase II non comparative ainsi que ceux de la comparaison indirecte.

Pour ce dossier, il y a une contribution écrite de l'association de patients Ensemble Leucémie Lymphome Espoir.

M^{me} KELLEY.- Sur ce dossier, il n'y a aucun déport à signaler.

M. le P^r COCHAT, Président.- Étienne.

M. le D^r LENGLINÉ, pour la HAS.- C'est un nouveau dossier de CAR-T cells dans le lymphome folliculaire assez proche du dossier YESCARTA dont nous avons récemment vu l'accès précoce. Cela s'adresse à nouveau à une population en rechute ou réfractaire après deux lignes, mais avec des critères de besoin médical non couverts plus importants. Pour le lymphome folliculaire qui est un lymphome B indolent assez fréquent, les options thérapeutiques sont relativement limitées après rechute. Les patients étaient inclus après avoir reçu un nombre de traitements variés et importants. 100 % des patients avaient reçu du rituximab, 67 % de la bendamustine, 22 % du revlimid, 21 % de l'idélalisib, 15 % avait déjà reçu une autogreffe.

Le critère de jugement principal est un petit peu plus approprié que l'essai YESCARTA parce que c'était un critère de réponse complète et non pas de réponse globale qui est toujours plus difficile d'interprétation puisqu'on sait maintenant que la réponse globale, c'est-à-dire le mélange de réponses partielles et de réponses complètes dans les essais CAR-T cells est assez

peu pertinente puisque les patients obtiennent une réponse partielle ou une évolution clinique proche de ceux qui n'obtiennent pas de réponse avec des rechutes qui surviennent assez rapidement.

L'hypothèse était de faire mieux que 15 % de réponses complètes. C'était basé sur l'évaluation des réponses complètes dans une étude ancienne qui évaluait l'idélalisib dans une indication à peu près comparable, qui néanmoins avait inclus des patients probablement plus graves.

Les patients inclus avaient tous des lymphomes folliculaires de grade 1, 2 et 3A, confirmés par une revue centralisée de l'histologie. Je n'ai pas réussi à savoir ce qui peut être un élément important et j'avais posé la même question pour YESCARTA, c'est de savoir à quel moment la biopsie était réalisée, à quel stade de rechute de la maladie. Parce que dans la prise en charge du lymphome folliculaire, cela est rappelé par les différentes recommandations, il est important d'obtenir une biopsie à chaque moment de l'évolution puisqu'il y a un risque de transformation en un lymphome de plus haut grade qui pourrait modifier le traitement. Il y avait quand même une confirmation histologique centralisée, mais on ne sait pas de quand datait le prélèvement, immédiatement avant l'inclusion ou pas.

Une différence entre les essais, notamment entre KYMRIA et YESCARTA, qui peut avoir une influence sur l'analyse des résultats, c'est le biais de sélection et éventuellement le temps d'immortalité avant l'inclusion. Dans les essais KYMRIA, la leucaphérèse a lieu avant l'inclusion. L'inclusion ne se fait que quand la leucaphérèse est reçue. On n'a pas d'information sur des éventuels échecs de leucaphérèse ou des patients qui n'auraient pas été sélectionnés parce qu'ils n'ont pas pu être leucaphérés.

Trois patients ont eu une déviation protocolaire parce qu'ils n'étaient pas réfractaires. Vu que la population globale est assez faible, cela reste notable. Ce sont des patients plutôt jeunes avec une médiane de 57 ans, un bon état général, un ECOG 0, 1, une majorité de stades avancés, score pronostic FLIPI élevé dans 60 % des cas ayant reçu une médiane de quatre lignes antérieures. Pour 28 % des patients, il y avait plus de cinq lignes. Comme le dossier précédent, c'étaient probablement des patients en impasse thérapeutique et en bon état général avec des maladies graves. Il y avait 46 jours entre l'inclusion et l'administration du CAR-T.

119 patients ont été screenés, 98 inclus, 97 injectés. À noter six produits étaient en dehors des spécifications, qui n'avaient pas reçu la dose préconisée en raison de difficultés de production du produit. Tous les patients n'étaient pas évaluable parce que quelques-uns n'avaient pas de masse mesurable au moment de l'inclusion. À noter aussi que 45 % des patients, du fait du délai entre l'inclusion et l'infusion, ont dû recevoir une chimiothérapie de bridge, principalement du rituximab, des corticoïdes, un peu de gemcitabine et d'oxaliplatine.

Le taux de rémission complète est élevé puisqu'il est de 69 %, ce qui, dans ce contexte de maladie très avancée, est notable. Cela semblait plutôt prolonger puisque les médianes de survie sans progression et de survie globale ne sont pas atteintes. À noter 11 refus chez les patients qui avaient atteint une rémission complète. Comme attendu, les patients qui obtenaient des rémissions partielles ont quasiment tous rechuté. La rémission partielle reste un critère assez peu pertinent dans ce contexte.

Les analyses en sous-groupe n'apportent pas grand-chose. Il y a deux fois moins de rémissions complètes chez les patients qui ont un volume métabolique élevé au moment de l'infusion, donc peut-être une influence du volume tumoral au moment de l'infusion.

Comme d'habitude, une grande hétérogénéité dans les produits en termes de doses, de mix de lymphocytes. On n'a pas vu d'effet de l'air sous la courbe de l'expansion des CAR-T cells. En termes de toxicité, c'est similaire à ce qui est connu, 50 % de CRF, dont 1 % de grade 3, 11 % de neurotoxicité, mais de la neurotoxicité habituelle qu'on appelle maintenant ICANS avec seulement 3 % de grade 3, ce qui est attendu avec KYMRIA, un produit dont nous commençons à avoir l'habitude.

Pour répondre plus spécifiquement aux critères, on est dans une situation habituelle, c'est-à-dire une indication qui correspond à une population pour laquelle les ressources thérapeutiques sont vraisemblablement épuisées, avec une étude dont la principale difficulté est l'absence de comparaison avec un éventuel traitement alternatif, mais une quantité d'effets, même en tenant compte d'une grande sélection des patients, qui semble relativement importante.

Je suis plutôt favorable à l'accès précoce. Madame Locher va décrire la comparaison indirecte.

M. le P^r COCHAT, Président.- Clara, c'est à toi.

M^{me} le D^r LOCHER.- Merci. Je vais revenir sur la comparaison indirecte de la spécialité KYMRIA. Je vais vous faire un rappel rapide sur les critères toutes causes et l'étude ELARA. Ce sont patients avec lymphomes folliculaires en rechute ou réfractaire. Les critères de jugement principaux, c'était le pourcentage de réponses complètes quand dans l'essai pour YESCARTA, c'étaient des réponses partielles.

Pour l'instant, on a une étude mono bras incluant 97 patients. Une analyse intermédiaire était prévue, mais elle n'avait pas permis (inaudible son 8 – 00'06'50) plus tôt puisqu'il y avait un coût pour les patients. L'analyse principale a été faite avec un *follow* minimum de six mois pour l'ensemble des patients et une (inaudible son 8 – 00'07'77) des résultats avec un *follow* plus long puisque la moitié des patients ont été suivis quasiment un an.

Les réponses complètes sont relativement stables, avec systématiquement à peu près 65 % des patients qui, au cours de la période de suivi, passaient en réponse complexe. La réponse globale nous donne une idée du pourcentage de patients en réponse partielle. On passe à 86 %, soit 15 % supplémentaires en réponse partielle. On a également les données d'histologie sans progression à 12 mois autour de 67 % et la médiane de survie sans progression est estimée à 18 mois. Pour la mortalité globale, 95 % des patients sont encore vivants. On n'a pas atteint la médiane, donc on ne peut pas estimer le temps avant que la moitié des patients décèdent.

Sur la diapositive suivante, je rappelle le profil de sécurité. La plupart des patients ont des événements indésirables potentiellement graves qui peuvent être imputés au traitement. Finalement, ce sont des événements indésirables résolutifs. Un seul patient est décédé des suites d'un syndrome de relargage des cytokines au cours de cette étude sur 97 patients inclus.

Si on passe à la comparaison indirecte, c'est une comparaison indirecte qui était prévue *a priori*, puisque la version initiale du protocole date du début des inclusions dans l'étude ELARA. Sur la source de 2 000 comparaisons indirectes, c'est une étude rétrospective avec des données qui ont été recueillies dans une dizaine de centres (France, Allemagne, Espagne, Royaume-Uni, Canada et États-Unis). Il y a un petit bémol sur la période d'inclusion des patients parce que c'est une période très large et qui n'est pas totalement contemporaine de l'étude ELARA. Les patients étaient inclus entre 2000 et 2020, en sachant que début des inclusions a été justifié puisque le rituximab est arrivé en 1988 et on voulait que les patients aient eu *a minima* une administration en première intention de rituximab.

Les données individuelles, pour l'ensemble des patients, sont accessibles. Petit point négatif, il n'y a pas tellement de justification sur le choix de cette cohorte rétrospective. Finalement, c'est une cohorte rétrospective différente de celle utilisée pour YESCARTA. On est toujours en situation de se demander si c'est une cohorte légitime dans le sens où elle ne va pas favoriser le (inaudible son 8 – 00'09'55) parce que les données seraient difficilement comparables. Les données de la cohorte rétrospective seraient difficilement comparables avec moins d'accès à des traitements de troisième et de quatrième lignes.

Sur la sélection des patients, le fait que cette comparaison est indirecte dès le début de l'étude ELARA, les critères arrivent à peu près à se superposer entre l'étude ELARA et la cohorte de l'étude ReCORD. Comme c'est une cohorte rétrospective, il y a des données non disponibles en rétrospectif ou non mesurés en routine. C'est le cas des valeurs absolues en CD3 qui ne sont pas mesurées en routine et qui par conséquent, n'étaient pas disponibles. De même, dans la cohorte rétrospective, il manque la taille des lésions initiales.

Le petit biais également en faveur de KYMRIA, dans l'étude ELARA, les patients étaient sélectionnés après leucaphérèse, ce qui veut dire que les patients qui ont eu des problèmes techniques n'ont pas pu recevoir le KYMRIA et n'ont pas été inclus dans l'étude.

Dans la cohorte rétrospective, on disposait de leur ligne de traitement pour savoir à quelle ligne de ligne de traitement il fallait se comparer. La ligne a été choisie à partir d'un score de proportions pour lesquels les variables incluses dans le score de proportions étaient les caractéristiques des patients au début de l'étude.

Ensuite, sur les co-variables qui pourraient être négatifs dans la mesure où les co-variables ne sont pas précisés. On ne sait pas si c'est à partir d'un avis d'expert, si c'est sur une revue systématique de la littérature. En tout cas, ce sont des co-variables identiques à celles qui étaient incluses dans le score de propension utilisé pour le YESCARTA.

Si dit cohorte prospective dit risque important de données manquantes, ce qui était le cas. Il n'y a pas eu d'imputation des données manquantes. Les patients avec données manquantes et pour lesquels on ne pouvait pas calculer le score de propension ont été exclus de l'étude. Environ un quart des patients ont été exclus pour données manquantes.

Le critère de jugement principal, c'était le même que celui de l'étude mono-bras ELARA, le taux de réponse complète. Étant donné la période importante de sélection des patients pour l'étude ReCORD, il y a un biais de mesure du fait que la classification pour évaluer les réponses complètes a évolué dans le temps. La classification utilisée pour l'étude ELARA est la

classification Lugano qui date de 2014. Forcément, tous les patients inclus dans ReCORD avant 2014 n'avaient pas été évalués par cette classification, d'où une analyse de sensibilité comprenant uniquement les patients ReCORD dont la ligne de traitement était postérieure à 2014.

Dans les autres critères de jugement, on avait également la survie globale et la survie sans progression qui est difficilement interprétable dans la mesure où les dates de progression ne sont pas suffisamment disponibles dans la cohorte. On a plus souvent accès aux dates de retraitement qu'à la date formelle de progression.

Sur les méthodes d'ajustement, c'est un score de propension basé sur la méthode SMRW. L'idée est de rendre la cohorte historique comparable à l'étude ELARA. L'avantage, c'est que cela (inaudible son 8 – 00'13'46) puisque le poids attribué aux patients ELARA est de 1 et cela ne modifie pas les résultats de la cohorte ELARA. Ce sont les résultats de la cohorte ReCORD qui sont pondérés de manière à avoir des patients relativement similaires à ceux de l'étude ELARA.

Sur la diapositive suivante, les résultats de cette comparaison indirecte, on a à peu près (inaudible son 8 – 00'14'19) de 99 patients dans l'étude ReCORD. On a deux bras avec une quantité de patients relativement comparables. Systématiquement, le pourcentage de réponses complètes est plus important dans le bras ELARA avec des intervalles de confiance qui ne se recouvrent pas, puisque la valeur minimale de l'intervalle de confiance est supérieure à la ligne supérieure de l'intervalle de confiance de l'étude ReCORD. C'est vrai pour la réponse complète, la réponse globale, le pourcentage de survie à 18 mois et à 24 mois. Finalement, les résultats sont assez convaincants sur ces critères de jugement, donc la présomption d'efficacité est assez forte.

Il y a eu deux analyses de sensibilité, dont une qui est liée au risque de biais de mesure compte tenu de la différence de classification des réponses complètes et une analyse en *worst case* scénario dans laquelle les patients pour lesquels il y avait des données manquantes étaient estimés avec une variable la plus grave. Ces deux analyses de sensibilité montrent des résultats relativement homogènes avec celle de l'analyse principale.

Finalement, si l'on regarde ce que l'on a sur la méthodologie de cette comparaison indirecte, le point positif, c'est que la comparaison était planifiée avant le début des inclusions de l'étude ELARA. La période d'analyse était différente. Le choix de co-variables n'est pas justifié et les co-variables d'intérêt ne peuvent pas être inclus dans le score de propension, notamment les scores pronostics comme le score FLIPI. La taille d'effet sur la réponse clinique et la mortalité sont importantes et cliniquement pertinentes, mais probablement surestimées par la présence de ces différents biais résiduels.

En conclusion, les données sont de qualité puisqu'on a une étude mono-bras avec seulement une petite centaine de patients, avec une comparaison indirecte plutôt bien faite qui concerne les limites habituelles d'une comparaison indirecte à une étude rétrospective. Par contre, contrairement à YESCARTA, on a une grosse différence sur le plan du développement puisque pour l'instant, aucun essai comparatif n'est prévu dans cette indication ou dans une ligne de traitement précédente, en deuxième ligne par exemple.

Voilà ce que j'avais à vous dire sur cette comparaison indirecte. Est-ce que vous avez des questions ou des remarques ?

M. le P^r COCHAT, Président.- Merci. On va écouter la contribution de l'association avant.

M. le D^r THIERRY.- C'est une contribution de l'association ELLYE, Ensemble Leucémie Lymphomes Espoir, agréée par le ministère de la Santé.

Sur l'impact, ils partent d'une étude faite en France et matchée avec une étude internationale. Même si c'est indolent, la fatigue est très présente chez une large majorité de patients avec un impact variable sur la vie professionnelle. Là aussi, on a une très forte présence d'anxiété. 30 % des patients en rémission présentent une dépression avec une peur de récidive très présente.

Je passe rapidement sur les traitements existants.

Ils insistent sur l'importance des effets secondaires, notamment les immunothérapies ou chimi-immunothérapies. Ils n'ont pas de remarque sur la PROM, par contre, ils ont fait une contribution écrite sur le PUTRD qui a été envoyée à la HAS.

Ils insistent sur l'intérêt des CAR-T pour les lymphomes folliculaires, surtout en rechute précoce puisqu'ils ont un moins bon pronostic.

Ils tiennent compte de l'efficacité remarquable dans l'étude ELARA, mais soulignent qu'il y a peu de recul sur la durée de la réponse. C'est un premier argument pour souligner l'importance du registre DESCAR-T.

Par ailleurs, toujours à partir de l'étude ELARA, ils rappellent une moyenne de quatre lignes de traitement, 28 % des patients avaient reçu plus de quatre lignes, alors que l'indication actuelle permet une utilisation de KYMRIA à la troisième ligne chez les patients qui présentent une maladie réfractaire ou une rechute très précoce. La décision de recourir au KYMRIA après seulement deux lignes de traitement devra donc être évaluée de façon prudente pour chaque patient et le suivi de ces patients dans le registre DESCAR-T sera, là encore, essentiel.

M. le P^r COCHAT, Président.- Merci. Est-ce que vous avez des commentaires ou des questions ?

M. le P^r LENGLINÉ, pour la HAS.- Je peux rajouter trois petits commentaires en complément de ce qu'a dit le Docteur Locher sur la comparaison indirecte qui est vraiment difficile à prendre en compte du fait du biais d'immortalité et que les principaux déterminants du pronostic n'ont pas été pris en compte, notamment le score FLIPI, et le déterminant de la réponse qui a été identifié dans ELARA, c'est-à-dire le volume tumoral métabolique total pour lequel nous n'avons aucune information dans la cohorte de comparaison externe. Il subsiste beaucoup d'incertitudes.

Cela a été dit aussi, dans le plan de développement, dans beaucoup d'évaluations des CAR-T cells, les industriels mettent en place des études de phase III dans des lignes moins avancées, c'était le cas pour YESCARTA. Ce n'est pas prévu pour ce dossier, avec, comme cela a été très

bien précisé par l'association de patients, une indication plutôt plus large que la population de l'étude qui correspond probablement plus à une dernière ligne, à des patients sans alternative thérapeutique, alors que dans l'indication, c'est possible de l'utiliser plus précocement.

M. le P^r COCHAT, Président.- Est-ce que vous avez des questions ou des commentaires ? On passe au vote.

M. le D^r LENGLINÉ, pour la HAS.- Je me demande s'il ne faudrait pas préciser que c'est un dernier recours, comme on l'a fait pour le dossier myélome, compte tenu de de la population d'inclusion.

M. le P^r COCHAT, Président.- Il faut reprendre la même formulation que ce que l'on a mis les autres fois. On peut voter.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} KELLEY.- 10 votants, 10 voix pour l'ensemble des quatre critères et 1 abstention pour les quatre critères également.

C'est donc un avis favorable à l'accès précoce pour ce produit dans l'indication qui vous a été présentée.

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