



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 6 juillet 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. YESCARTA - Examen — Pré-AMM — Première demande

Elisabeth Gadea Bouvet, pour la HAS.- Il n'y a pas de dépôt sur YESCARTA.

Pierre Cochat, Président.- Très bien, merci.

(Bruno Quesnel rejoint la séance.)

Pierre Cochat, Président.- Bonjour, Monsieur Quesnel. Merci de vous joindre à nous. Nous allons voir le dossier de YESCARTA, qui va nous être présenté par le chef de projet. Ensuite nous vous laisserons la parole, puis à Étienne Lengliné. Il y a également une contribution de l'association Ensemble Leucémie Lymphomes Espoir.

Elisabeth Gadea Bouvet, pour la HAS.- Il n'a pas été identifié de lien de nature à placer Monsieur Bruno Quesnel en situation de conflit d'intérêts.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Bonjour à tous.

Il s'agit d'une demande d'accès précoce pré-AMM pour le dossier YESCARTA dans l'indication de traitement des patients adultes atteints de lymphome diffus à grandes cellules B réfractaires ou en rechute dans les 12 mois après la fin d'un traitement de première ligne et éligibles à une chimiothérapie de rattrapage suivie d'une chimiothérapie d'intensification en vue d'une autogreffe de cellules souches.

Il faut savoir qu'une demande d'AMM a été déposée dans une indication plus large que celle revendiquée pour l'accès précoce, à savoir chez tous les patients dans le traitement de première ligne, qu'ils soient éligibles ou non à l'autogreffe. La décision de l'AMM est attendue pour septembre 2022. Il est à noter également que cette indication n'a pas fait l'objet d'ATU nominative ou de cohorte. L'ANSM a rendu un rapport BR positif dans l'indication revendiquée pour l'accès précoce.

Concernant le premier critère d'éligibilité pour l'accès précoce, la gravité, rareté ou caractère invalidant de la maladie, il est à noter que le nombre de nouveaux cas de lymphome diffus à grandes cellules B en France en 2018 a été estimé à plus de 5 000 cas dont 55 % survenant chez l'homme, que cette maladie est caractérisée par sa présentation symptomatique et d'installation rapide qui nécessite une prise en charge dès son diagnostic car en l'absence de traitement, le pronostic est rapidement défavorable. Dans la littérature, il est rapporté une médiane de survie des patients estimée entre 7 mois et 1 an chez les patients réfractaires, primaires ou chez les patients en rechute précoce.

Je passe au point de l'existence d'un traitement approprié. S'agissant de la stratégie thérapeutique en deuxième ligne chez les patients atteints de lymphome diffus à grandes cellules B qui sont éligibles à une autogreffe et pour lesquels une chimiothérapie haute dose est envisageable, il convient de proposer une chimiothérapie de rattrapage suivie d'une chimiothérapie d'intensification chez les patients répondeurs puis d'une autogreffe de cellules souches. Les comparateurs cliniquement pertinents sont la chimiothérapie de rattrapage + l'intensification + l'autogreffe.

Avant de conclure sur l'existence ou non d'un traitement approprié, il faut considérer notamment la supériorité de YESCARTA qui a été démontrée versus la chimiothérapie de rattrapage + l'intensification + l'autogreffe, notamment en termes de survie sans événement et de taux de réponse dans l'étude ZUMA-7, qui sera détaillée dans les données.

En fonction des conclusions précédentes sur la gravité et sur l'existence ou non d'un traitement approprié, nous pouvons conclure sur le troisième critère de l'accès précoce, quant à savoir si la mise en œuvre du traitement peut ou ne peut pas être différée.

Concernant les données disponibles pour ce dossier, nous avons les résultats de l'étude ZUMA-7. Il s'agit d'une étude de phase 3 randomisée en ouvert dont l'objectif était de démontrer la supériorité de YESCARTA par rapport au traitement standard qui est la chimiothérapie de rattrapage + l'intensification + l'autogreffe chez les patients réfractaires ou en rechute dans les 12 mois après une première ligne de traitement et qui sont éligibles à une autogreffe.

Je vous présente rapidement la synthèse des résultats et je laisse les experts commenter ces données.

Le critère de jugement principal était la survie sans événement. Les résultats ont montré un gain en survie sans événement de 6,3 mois en faveur de YESCARTA. Le taux de réponse et la survie globale étaient des critères de jugement secondaires hiérarchisés. Les résultats ont montré une différence de 33 % entre les deux groupes en termes de taux de réponse en faveur de YESCARTA. Il est à noter également qu'à la date d'analyse, le pourcentage de patients toujours répondeurs a été de 40 % dans le groupe YESCARTA et 16 % dans le groupe traitement standard.

En revanche, pour la survie globale, l'analyse intermédiaire était non significative. Les résultats de l'analyse finale de la survie globale sont prévus et attendus pour 2023. En ce qui concerne le profil de tolérance, ce dernier est similaire à celui décrit dans les autres indications de YESCARTA.

Je laisse maintenant la parole à nos experts et à l'ANSM si elle veut ajouter des éléments.

Pierre Cochat, Président. - Très bien, merci. Monsieur Quesnel ?

Bruno Quesnel. - Ce dossier s'inscrit dans la stratégie globale des fabricants des CAR-T de positionner sur une ligne plus précoce les CAR-T dans les lymphomes agressifs, donc dès la deuxième ligne, sur une population qui est ici une population particulière puisqu'il s'agit des patients réfractaires et des patients avec des rechutes précoces dans les 12 mois de la fin de traitement. Cela correspond globalement à des populations chimiorésistantes à des degrés divers.

Le traitement de référence consiste en des chimiothérapies de rattrapage à base de sels de platine – et à ce stade tous les protocoles sont équivalents –, avec une autogreffe quand elle peut être réalisée et qu'on obtient une réponse. Ce traitement de référence est quasiment le même depuis vingt ans, et même plus que cela. Il n'a pas changé. La seule chose qui est

modifiée est que le rituximab a été introduit en première ligne. Voilà la façon dont on traite actuellement cette population.

Dans YESCARTA, la première chose est qu'ils revendiquent une population un peu plus large au niveau de l'AMM, puisqu'ils incluent les patients qui pourraient ne pas être éligibles à l'autogreffe. C'est un point important parce que la population non éligible à l'autogreffe est effectivement particulièrement en demande de traitement. Par contre, ils n'ont pas les données dans l'essai supportant la demande pour l'instant, donc nous verrons comment cela se passe au niveau de l'AMM.

Au niveau de la demande d'accès précoce, ils l'ont restreint à cette population globalement réfractaire ou en première rechute dans un essai. Ils ont comme support cet essai ZUMA-7, qui est un essai randomisé qui comparait la stratégie CAR-T versus chimiothérapie au choix de l'investigateur - ce qui ne pose pas de souci particulier, puisque que ce soit R-ICE, R-DHAP, R-ESHAP, c'est pareil et c'est à peu près les mêmes toxicités - et suivie d'autogreffe.

Les différences observées en taux de réponse sont celles attendues. Les taux de réponse des CAR-T sont élevés en troisième ligne. Il aurait été étonnant qu'ils soient plus faibles en seconde ligne. Le point essentiel, le major end point, c'est l'EFS. Il y a une différence significative de l'EFS pour un suivi qui est substantiel, qui est déjà de 25 mois.

Il n'y a clairement pas de plateau pour l'instant, en termes d'événements. Les courbes continuent à s'éroder. La question est de savoir si on va obtenir à la fin un plateau qui va être similaire à ce que l'on obtient en troisième ligne dans les indications actuelles du YESCARTA. On s'en rapproche, puisqu'on est à peu près sur des plateaux en troisième ligne vers 30 %, et là, on est à 37 % sur la dernière analyse dans ZUMA-7.

Je vais donner un critère un peu qualitatif, mais c'est un peu décevant en termes de résultats parce qu'on aurait pu s'imaginer qu'en positionnant YESCARTA dans des lignes plus précoces, on aurait plus d'activité par rapport aux troisièmes lignes. Là, c'est possible, mais la différence ne sera peut-être pas si importante que cela à terme. Nous ne pouvons pas nous prononcer pour l'instant, il faudra une maturité plus importante des données et l'analyse finale. On a un avantage par rapport à l'autogreffe, c'est clair, ce qui est déjà un résultat tout à fait significatif.

En ce qui concerne la survie globale, de toute façon elle ne sera jamais analysable dans ces données. Elle sera analysable de façon formelle, mais tous les patients qui ont échappé, dans la plupart des pays, ont eu accès à des CAR-T, donc il y a eu beaucoup de cross-overs. Nous aurons donc de grosses difficultés pour évaluer finalement la survie globale. Nous verrons s'il y a un signal qui sort, mais nous ne pouvons pas espérer des données de survie globale fiables, en tout cas dans un délai raisonnable.

En termes de toxicité, il n'y a rien de nouveau. Les toxicités du YESCARTA sont très bien connues maintenant avec des toxicités aiguës, mais maîtrisables. Il y a peu de décès toxiques avec les CAR-T s'ils sont managés par des équipes correctement entraînées.

Du point de vue de l'accès précoce, à mon sens les différents critères sont remplis. C'est bien entendu un élément innovant par rapport à la pratique habituelle et de référence. Puisqu'on a un avantage en termes de survie sans événement qui est significatif, même s'il est un peu

moins important qu'on l'espérait, si on diffère le traitement certains patients auront clairement une progression alors qu'ils auraient pu ne pas l'avoir. Je pense que cela répond au critère.

Il y a peut-être d'autres éléments qu'on ne connaît pas. Il y a la toxicité à plus long terme, par exemple, en termes de myélotoxicité avec des leucémies aiguës myéloïdes ou de syndromes myélodysplasiques induits. Très clairement, la séquence classique avec chimiothérapie à base de sels de platine + autogreffe est leucémogène. En ce qui concerne le bras CAR-T, ce le sera peut-être un peu moins, en sachant qu'il y a quand même le conditionnement CyFlu, donc on ne sait pas. C'est peut-être un avantage théorique sur le long terme, mais il faudra dix ans pour le savoir, donc on ne peut pas se prononcer.

Voilà ce que j'avais à dire.

Pierre Cochat, Président.- Merci beaucoup. Étienne ?

Étienne Lengliné, Vice-Président.- Merci. J'essaie de compléter parce que beaucoup de choses ont été dites. Je voudrais m'excuser de ne pas avoir fait de rapport écrit. Je vais vous le faire à l'oral, une fois n'est pas coutume.

Le lymphome B diffus à grandes cellules est la forme la plus fréquente de lymphome. C'est 25 % à 30 % de tous les lymphomes avec une maladie qui n'est pas si rare que cela, avec environ 5 000 cas par an, avec une influence de l'âge puisque la médiane est entre 65 et 70 ans. Vous allez voir que c'est quand même important à considérer dans la stratégie thérapeutique.

La stratégie est très standardisée en première ligne. C'est vraiment R-CHOP, le traitement standard, qui est fait partout dans le monde et qui n'a pas encore été détrôné aujourd'hui, avec environ 10 % des patients qui n'obtiennent pas une réponse complète. Pour les patients qui obtiennent une réponse complète, il y a environ 30 % à 40 % de rechutes qui surviennent généralement dans les deux ou trois ans suivant la première rémission. On est vraiment dans cette situation-là. Les autres patients sont guéris et ne rechutent pas. En cas de rechute, la stratégie est de faire des chimiothérapies de rattrapage avec un objectif de guérison pour certains patients, c'est-à-dire ceux qui sont considérés comme éligibles pour avoir une autogreffe.

Pour avoir une autogreffe, il faut avoir globalement moins de 65-70 ans et pas de grosse comorbidité cardiaque ou rénale. Surtout, il faut avoir obtenu au moins une rémission partielle après la chimiothérapie de rattrapage puisque depuis quinze ans, on sait qu'il n'y a pas d'intérêt pour ces patients à faire une autogreffe alors qu'on n'a pas eu de réponse à la chimiothérapie de rattrapage. On est là dans l'indication que nous avons déjà vue il y a quelques années de CAR-T en troisième ligne.

Pour les patients qui à la suite de cette chimiothérapie de rattrapage basée sur des sels de platine, R-ICE ou R-DHAX – pour lesquelles des études même randomisées ont montré que cela montrait des résultats similaires - obtiennent une réponse partielle ou complète, ce qui correspond à la moitié des patients, après rechute, chez ces patients on doit faire une

autogreffe en consolidation, parce que cela fait mieux que juste poursuivre la chimiothérapie. Cela a été montré dans des études randomisées.

Dans ce cas, on estime que la moitié des patients qui auront eu une autogreffe peuvent être guéris parce qu'ils ne vont jamais rechuter après. On est dans un contexte de stratégie thérapeutique en première rechute d'un lymphome B diffus à grandes cellules où ce sont des patients qui ont un objectif de guérison pour certains.

Chez les patients de plus de 70 ans qui ne sont pas éligibles à une autogreffe, les stratégies sont plutôt des stratégies palliatives dont le but est d'augmenter l'espérance de vie, mais on sait que la rechute va survenir ultérieurement. C'est dans ce contexte que nous avons vu un certain nombre de traitements récemment. Le déterminant du pronostic est vraiment le délai entre la première réponse et le moment de la rechute, et vraiment les patients qui rechutent dans l'année suivant le traitement par R-CHOP ont plus de risque de ne pas répondre et de rechuter ultérieurement. Là, on est vraiment dans une sélection de patients pour cette étude et pour cette demande qui étaient particulièrement à haut risque puisqu'ils n'ont pris que les rechutes qui survenaient, qui étaient soit des malades réfractaires et c'était d'ailleurs la majorité des patients inclus dans l'étude, soit des malades qui avaient une rechute survenant dans l'année qui suivait.

Je voudrais insister sur le besoin médical. Dans cette population, c'est quand même d'être guéri. C'est vraiment le plateau qui nécessite autour de trois ans de suivi, normalement, donc il y a une question de savoir comment vont se stabiliser les patients traités, avec une difficulté qui est qu'en effet, la plupart des patients du bras contrôle de l'étude ont reçu, au moment de leur progression, un CAR-T cells dans le bras AMM, puisqu'en troisième ligne il y a une AMM sur la base de cette étude de phase 2 qui s'appelait ZUMA-1 pour YESCARTA et JULIET pour KYMRIAH, que nous avons évalué dans la commission il y a déjà quelques années.

Sur le médicament, maintenant vous êtes très habitués aux CAR-T cells. Ce sont des produits qui sont assez hétérogènes sur le plan de la quantité de cellules, la composition des poches. Surtout, on voit que quand on prend des patients en intention de traitement, il y a toujours 5 % à 10 % de patients qui ne vont pas recevoir le produit pour diverses raisons, parce que la leucaphérèse n'a pas marché, parce que le produit n'était pas dans les spécifications ou parce que principalement il y a une progression avant l'injection.

YESCARTA est un CAR-T cells que nous avons déjà vu, que nous connaissons bien, qui a une costimulation CD28-CD3 ζ . L'étude clinique à l'appui de la demande, l'étude ZUMA-7, ne pose pas énormément de problèmes. C'est une étude de phase 3, randomisée, comparative, dans une situation d'inclusion qui était les patients vraiment en rechute précoce ou réfractaires.

Je tiens néanmoins à souligner quelque chose qui peut être éventuellement important. Dans les critères d'exclusion, il y avait la nécessité de ne pas avoir de nécessité urgente de traitement antitumoral pour le lymphome. Pourquoi ? Parce que dans cette étude, les patients n'avaient pas le droit, après la leucaphérèse, de recevoir un traitement de chimiothérapie de bridge, c'est-à-dire une chimiothérapie dans l'attente de la production de la poche de CAR-T cells. La production de la poche de CAR-T cells, c'est globalement un mois à tenir.

Cela introduit évidemment un biais de sélection puisqu'on sélectionne des patients qui peuvent avoir juste une corticothérapie pendant un mois, ce qui doit être pris en considération quand on analyse les résultats.

Il y avait 179 patients dans le bras de référence qui recevaient vraiment une chimiothérapie standard au choix du clinicien, R-ICE ou R-DHAX, dont nous avons vu que cela faisait pareil, pendant deux ou trois cycles. En cas de réponse, ils recevaient une autogreffe. On voit dans l'étude que 6 % de patients ne reçoivent pas de chimiothérapie dans ce bras de référence. J'étais un peu étonné. Ce sont des patients qui sont sortis de l'étude avant d'avoir reçu de la chimiothérapie, probablement juste après la randomisation. 15 % n'ont pas les deux cycles de chimiothérapie. On voit que dans cette étude, 43 % des patients obtiennent une réponse, ce qui est à peu près ce que l'on aurait attendu.

Finalement, 60 patients ont une autogreffe. Il y a quand même 17 patients qui ont eu une réponse à la chimiothérapie et qui n'ont pas eu d'autogreffe. La raison donnée est qu'il y a eu une progression avant l'autogreffe. Je trouvais que cela faisait un pourcentage un peu élevé, mais ce n'est probablement pas très loin de ce qui est vu en situation habituelle.

Le bras expérimental, c'est 180 patients qui ont eu une leucaphérèse qui était faite dans les 5 jours suivant la randomisation. La moitié des patients ont un bridge avec juste des corticoïdes, donc pas de chimiothérapie. Cela veut dire que ce sont des patients qui avaient quand même une maladie non pas indolente, mais en tout cas qui n'était pas progressive de façon très agressive.

Ce sont 170 patients qui vont être injectés. Cela veut dire qu'il y a en gros une perte de 6 % entre ceux qui ont la leucaphérèse et ceux qui ont l'injection, avec une médiane de réinjection autour d'un mois après la leucaphérèse.

Il est à noter qu'il y a 20 patients pour lesquels il y a des données manquantes dans le groupe YESCARTA et 10 patients qui ont des données manquantes dans le groupe chimiothérapie. Je n'ai pas très bien compris pourquoi ce n'était pas équilibré et à quoi étaient liées ces données manquantes.

Nous avons discuté de la pertinence du critère de jugement. C'était vraiment la durée avant progression ou introduction d'un nouveau traitement ou le décès, avec des critères secondaires sur la survie globale qui sont en effet difficiles à interpréter du fait de l'utilisation d'un CAR-T cells dans son AMM pour les patients du bras standard qui ont progressé.

La population incluse avait une médiane d'âge d'environ 59 ans. Cela va de 21 à 80 ans dans les deux groupes. J'ai eu du mal à comprendre parce que normalement, à 80 ans, on n'est pas considéré pour une stratégie d'éligibilité à une autogreffe. 30 % des patients ont plus de 65 ans. Les trois quarts sont des réfractaires primaires, des patients qui ont une maladie particulièrement sévère. Les autres, c'était des rechutes précoces.

La médiane de survie sans événement est de 8 mois dans le groupe YESCARTA versus 2 mois dans le groupe contrôle, donc un gain absolu de 6 mois, cela a été rappelé. Il y a en effet des rechutes qui surviennent et pour lesquelles la durée de suivi n'est pas encore suffisante aujourd'hui pour savoir s'il y aura un plateau. La vraie question sera de savoir quand s'arrête

le plateau pour savoir si on a guéri plus de patients avec cette stratégie YESCARTA versus le traitement standard.

La toxicité est vraiment très similaire à ce que nous avons vu dans ZUMA-1, c'est-à-dire l'étude en troisième ligne, avec essentiellement une neurotoxicité. Il y a 60 % de neurotoxicités, 20 % de grade 3, ce qui est vraiment similaire à ZUMA-1. Il y a des syndromes de relargage des cytokines dans 90 %, mais qui sont peu fréquemment sévères, avec 5 % de grade 3. Ensuite, il y a une toxicité hématologique qui commence à être bien connue maintenant, avec 30 % de patients qui ont une hématotoxicité de grade 3 prolongée de plus de 30 jours. La toxicité à long terme, c'est essentiellement l'hypogammaglobulinémie, qui a concerné 11 % des patients.

Ce n'est pas forcément l'objet aujourd'hui, mais il est à noter qu'il y a eu trois études qui ont été faites de façon parallèle dans le même contexte avec d'autres CAR-T cells, qui montrent des résultats qui sont assez hétérogènes et qui peuvent interroger notamment sur ce sur quoi j'ai essayé d'insister, c'est-à-dire les critères d'inclusion, avec probablement un biais de sélection avec des patients qui avaient des maladies qui pouvaient attendre un mois, puisque l'étude qui a été conduite avec un autre CAR-T cells que nous ne faisons pas, l'étude BELINDA avec KYMRIA, est une étude négative.

Je crois que sur l'accès précoce, nous avons globalement les critères. Sur la maladie grave, il n'y a pas trop de problème. Sur la présomption d'innovation, nous avons une supériorité sur un critère de jugement principal cliniquement pertinent versus un traitement qui est vraiment le traitement standard dans cette population, avec le bémol qu'il y a probablement une sélection avec des patients qui ne nécessitaient pas de traitement urgent. Évidemment, on ne peut pas différer le traitement et il n'y a pas de traitement approprié du fait qu'il y ait une supériorité versus le traitement standard qui aurait été le comparateur cliniquement pertinent, et qui du coup n'est plus approprié du fait qu'il est inférieur.

C'est à peu près ce que je voulais dire. Je suis désolé, j'ai pris un peu de temps, mais c'est lié au fait qu'il n'y avait pas eu d'écrit.

Pierre Cochat, Président. - C'est très bien, il n'y a pas de problème. C'était clair. Avant de passer aux questions nous allons écouter Ensemble Leucémie Lymphomes Espoir. C'est Fatiha qui présente.

Fatiha Barka, membre de la CT. - Il s'agit donc de la contribution de l'association Ensemble Leucémie Lymphomes Espoir, qui comptabilise 2 127 membres, et pour laquelle ils indiquent qu'en ce qui concerne l'impact de la maladie sur la qualité de vie, la fatigue est un symptôme dont se plaignent plus de 88 % des patients interrogés. Il s'agit d'une fatigue intense pour 48 % des patients interrogés, puisque la fatigue est évaluée entre 6 et 8 sur une échelle de 10. C'est une fatigue qui est durable pour 68 des répondants, pour qui cette fatigue a duré plus de 1 an, voire jusqu'à 8 ans pour certains.

En ce qui concerne la vie quotidienne, pour 64 % des patients interrogés, la maladie a eu un impact sur les activités du quotidien, les activités physiques, sportives ainsi que professionnelles et au niveau de leurs déplacements.

Pour 35 % des patients interrogés, l'anxiété et la dépression est quelque chose d'extrêmement préoccupant, ainsi que leur changement d'apparence physique.

En ce qui concerne les traitements actuellement proposés, ils indiquent que les options de traitement chez les patients dont la maladie est réfractaire aux traitements standard, par chimiothérapie en particulier, ou qui rechutent de façon précoce après une ligne de traitement, sont très limitées et peu efficaces en particulier pour les patients chimiorésistants. La multiplication des lignes de traitement a pour conséquence une accumulation d'effets indésirables qui est d'autant moins justifiée que ces traitements, disent-ils, ne sont pas efficaces. L'autogreffe est un traitement particulièrement lourd pour les patients en raison notamment de l'isolement.

En ce qui concerne le traitement étudié, ils indiquent qu'une majorité de patients témoigne d'une rémission ou d'une réponse complète et/ou d'une disparition du lymphome alors qu'il était jusque-là en échec thérapeutique. Au TEP scanner, dès 30 jours, il n'y a plus de trace de lymphome pour certains patients. Il est évoqué une « rémission complète à ce jour après échec de tous les traitements car lymphome réfractaire donc 100% de bénéfices », et, je les cite, une « diminution ou disparition du ganglion » ce qui pour eux est quelque chose d'important.

En ce qui concerne les principaux inconvénients du traitement étudié, les effets indésirables dont témoignent les patients sont les syndromes de relargage cytokinique, qui nécessitent un séjour en réanimation et qui impliquent des troubles neurologiques importants. Plusieurs patients font également référence à la durée de l'hospitalisation et au sentiment d'isolement, surtout pour les patients traités loin de chez eux, avec 70 jours d'hospitalisation, dont un mois et demi d'aplasie.

Ils n'ont pas connaissance du recueil de données. Pour autant, en ce qui concerne le questionnaire, la première source d'information qu'ils ont utilisée, ce sont les résultats de l'enquête de 2020 de la Lymphoma Coalition sur l'expérience des patients souffrant d'un lymphome ou d'une LLC. Seules les réponses des patients atteints de lymphome diffus à grandes cellules B ayant rechuté après une ligne de traitement, soit 27 patients pris en charge en France, ont été utilisées pour rédiger cette contribution.

Ils ont également utilisé les résultats d'une enquête en ligne, un questionnaire SurveyMonkey sur l'utilisation des thérapies par CAR-T cells pour la prise des lymphomes diffus à grandes cellules B qui avait été ouverte en janvier 2020 dans le cadre de la première réévaluation des traitements par CAR-T cells par la Haute Autorité de Santé. Seules les réponses des patients traités par YESCARTA ont été prises en compte, à savoir 44 réponses. Les réponses des patients et proches ont été recueillies sur une durée de 2 ans, de janvier 2020 à janvier 2022.

Enfin, ils indiquent que l'efficacité de YESCARTA en termes de réponse complète est nettement supérieure à celle des traitements standard du bras contrôle dans l'essai clinique ZUMA-7, à 67 % contre 32 %. Il s'agit donc pour eux d'une option de traitement importante pour des patients en impasse thérapeutique, en particulier les patients chimiorésistants, pour lesquels l'autogreffe est exclue. Cependant, ils indiquent qu'ils ne disposent pas encore de données relatives à l'efficacité du traitement en termes de survie globale.

Pour finir, le suivi de moyen à long terme des patients traités dans le registre DESCAR-T est un élément essentiel. Voilà ce que je pouvais dire pour cette contribution.

Pierre Cochat, Président.- Très bien. Merci beaucoup. Sylvie Chevret a une question.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Jusqu'à présent, je croyais que dans les CAR-T, dans les lymphomes, les cliniciens utilisaient de façon un peu interchangeable YESCARTA et KYMRIAH. Est-ce que ce n'est plus vrai maintenant ? Est-ce que la pratique a changé ? KYMRIAH n'est plus un comparateur pertinent en deuxième ligne ?

C'était ma question. Comment expliquez-vous que KYMRIAH ait échoué à montrer une différence ? J'avais l'impression que dans l'essai BELINDA, les malades étaient plus sévères, étaient plus avancés. Quand on regarde la publication du New England, ils ressemblaient plus aux malades du premier essai non contrôlé, en fait

Étienne Lengliné, Vice-Président.- J'essayais d'insister là-dessus. On ne sait pas. Il y a plein de questions qui peuvent être liées aux produits. Ce ne sont pas les mêmes produits. KYMRIAH, ce n'est pas la même molécule de costimulation. Probablement que les cellules CAR-T n'ont pas exactement les mêmes propriétés, mais surtout les essais n'étaient pas conduits exactement de la même façon.

Je ne sais pas si c'est l'objet de l'évaluation d'aujourd'hui mais quand on regarde BELINDA, c'est-à-dire le même essai que celui que nous voyons aujourd'hui mais avec KYMRIAH, il y a beaucoup de patients qui ont reçu une chimiothérapie de bridge. C'est-à-dire que juste après la leucaphérèse ils ont pu être traités de leur lymphome ce qui a probablement permis d'inclure des patients qui avaient besoin d'un contrôle tumoral rapide.

Cela a probablement introduit un biais de sélection, dans l'étude ZUMA-7, de ne pas pouvoir faire une chimiothérapie dans le mois qui suivait le diagnostic de la rechute. Ce sont des maladies qui sont parfois agressives. Il n'est pas rare de devoir faire une chimiothérapie assez rapidement en cas de compression, d'infiltration d'organe.

Il y a autre chose. Quand tu regardes le délai entre la leucaphérèse et l'injection dans BELINDA, il est beaucoup plus long aussi.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Oui, mais dans BELINDA, justement, c'est dans la définition de la population. Si tu lis leur abstract, ils disent tous les deux que c'est une population réfractaire en première rechute précoce.

Étienne Lengliné, Vice-Président.- Oui, mais c'est une population qui est quand même hétérogène.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Faut-il ajouter quelque chose pour dire qu'en plus ils doivent pouvoir ne pas avoir de bridging, ou est-ce qu'on s'assoit dessus ?

Bruno Quesnel.- Si je peux me permettre d'intervenir, et pour être pratique, relativement peu de patients vont pouvoir attendre juste avec un peu de corticoïdes. On est sur des patients réfractaires. À l'évidence, dans la vraie vie, si on donne l'accès précoce, par définition, à partir du moment où on aura fait la leucaphérèse et où on attend la fabrication du produit, s'ils

progressent entre temps, on ne va pas les laisser attendre. On va forcément leur faire une thérapie de bridging quelconque. De toute façon, on ne peut pas inclure de restriction par rapport à cela. Cela ne correspondrait pas à la pratique.

Je voudrais juste mentionner que la comparaison entre les essais est difficile. Il y a eu trois essais pour les CAR-T, mais ce sont trois CAR-T différents. Clairement, KYMRIAH n'a pas les mêmes capacités. Il a une capacité d'expansion plus longue mais plus faible. Il y a des propriétés. C'est un CAR-T qui semble globalement moins actif dans le lymphome d'après toutes les données de troisième ligne que nous avons, au fur à mesure que les données s'accumulent, et pour des raisons qui ne sont pas encore bien comprises.

On pensait qu'avoir une persistance des CAR-T était quelque chose d'important. C'est important pour la leucémie aiguë, mais visiblement cela a l'air de l'être moins pour des lymphomes, où il faut une expansion rapide et courte. On peut même perdre le CAR-T et garder la réponse, ce qui n'est pas le cas des leucémies aiguës lymphoblastiques. Il faut faire attention, ce ne sont pas les mêmes produits.

Globalement, je dirais que nous retrouvons finalement en deuxième ligne un peu les différences que nous observons en troisième ligne. On est un peu plus actif en troisième ligne l'un par rapport à l'autre et le positionnement en deuxième ligne n'a pas permis d'effacer cette différence. Pour l'instant, c'est tout ce que l'on peut dire. Après, il y en a un troisième dans le tuyau.

Étienne Lengliné, Vice-Président. - Je pense que nous pourrions être sûrs que l'un est mieux qu'un autre quand il y aura une comparaison face à face. En tout cas, c'est vraiment un débat dans la communauté de comprendre les différences entre ces essais. L'éditorial du New England qui accompagne la publication des deux essais est à lire pour ceux que cela intéresse.

Pierre Cochat, Président. - Merci Sylvie Castaigne ?

Sylvie Castaigne, membre de la CT. - Je voulais juste ajouter qu'il y a aussi une revue dans Blood du 5 mai 2022 qui parle justement de ces trois essais en se demandant pourquoi les uns sont différents des autres. D'abord, ce sont des petites populations à chaque fois. Ce sont de petits effectifs. Ensuite, il y a des différences histologiques, de biologie moléculaire, et dans l'essai BELINDA, il y avait plus de lymphomes avec un facteur moléculaire qui était plus grave, AC par rapport à GC. Bref, c'est de la cuisine.

Après, effectivement, il y a l'histoire du bridge. Dans une étude comme celle que nous voyons aujourd'hui on n'a pas mis de de bridging thérapie, on a mis de la dexaméthasone, donc les malades étaient peut-être plus graves mais inversement, cela ne leur a peut-être pas profité. Dans d'autres, le fait de faire une bridging thérapie correcte plus tôt était peut-être une bonne chose. C'est très difficile à évaluer parce que cela peut aller dans les deux sens. Là, il y avait des différences.

Il y avait aussi des différences dans l'EFS. Dans l'EFS, il y a le fait de ne pas répondre au traitement, et suivant les études c'est évalué à 9 semaines ou bien à beaucoup plus de semaines, à 150 jours. Je ne sais plus combien cela fait de semaines, mais c'est donc évalué à

différents moments. C'est vrai que les essais sont difficilement comparables et la conclusion de la revue est de dire que pour le moment on ne peut rien dire.

Sinon, ce dont on parle aujourd'hui et qui est intéressant, c'est de rapprocher les CAR-T, un traitement innovant, en le passant d'une troisième ligne à une deuxième ligne. C'est vrai que ces malades qui n'ont pas répondu au premier traitement ou qui ont eu une réponse de courte durée sont toujours des malades très graves donc cela veut dire qu'en fait ils sont un peu réfractaires à la chimiothérapie.

Ce sont des malades qui vont mal, qui sont graves, et leur donner un traitement innovant comme les CAR-T plutôt que des séquences avec chimiothérapie, intensification, puis autogreffe, qui sont trois traitements très lourds, est quand même certainement quelque chose de logique. Quand on a un traitement qui marche, en hématologie ou en oncologie, on le fait avancer de la troisième ligne vers la deuxième ligne. Après, on verra.

Étienne Lengliné, Vice-Président.- Les CAR-T sont quand même aussi un traitement lourd.

Sylvie Castaigne, membre de la CT.- Oui mais il est beaucoup moins lourd en durée. Si tu fais une bridging thérapie, le conditionnement des lymphodépresseurs est quand même moins lourd que le BEAM, et la réinjection des CAR-T je ne sais pas, mais en trois ou quatre mois, tu as fini, tandis que les R-ICE, R-DHAP répétés, ce n'est quand même pas de la tarte. Le recueil n'est pas toujours possible comme tu le sais. Pour l'autogreffe, le conditionnement par BEAM est très lourd. Je considère que les CAR-T sont moins lourds, mais peut-être que je me trompe.

Étienne Lengliné, Vice-Président.- Tu as plus de patients qui vont en réanimation.

Pierre Cochat, Président.- Vous avez vu qu'ils sont obligés de sortir, puisqu'il y a une alarme incendie, donc je pense que la sténographie sort aussi. Je pense que nous allons être obligés de suspendre la séance. Non ? Si la sténographie est là, nous pouvons continuer mais nous n'allons pas pouvoir voter. Y a-t-il d'autres questions qui peuvent concerner Monsieur Quesnel avant que nous ne le remercions ?

(Bruno Quesnel quitte la séance.)

Pierre Cochat, Président.- Aviez-vous d'autres questions ou commentaires ?

Sylvie Chevreton, membre de la CT.- Il dit que ce n'est pas possible de définir les patients, mais dans l'essai, c'est quand même ce qu'ils ont fait.

Étienne Lengliné, Vice-Président.- Je n'y avais pas spécialement pensé avant, mais je pense que considérer que le bénéfice est prouvé chez les patients qui ont les critères d'inclusion de l'étude, c'est-à-dire ceux qui n'ont pas une nécessité urgente d'avoir une chimiothérapie, c'est probablement ce qui sera fait dans la pratique, mais il ne me semble pas déraisonnable de le préciser dans une éventuelle restriction de la population de l'accès précoce, puisque cela correspond à ceux qui ont en effet été inclus et traités. Cela permettra peut-être d'éviter que les patients aient une leucaphérèse et une commande de CAR-T alors qu'ils doivent avoir une chimiothérapie.

Pierre Cochat, Président.- Étienne, tu as dit une chose sur laquelle je ne suis pas très à l'aise même si ce n'est pas une question fondamentale pour ce que nous allons voter. Tu as parlé de la différence du mode d'action de KYMRIAH et YESCARTA. Peux-tu nous en dire plus sur le mode d'action, pas sur les essais et les résultats ?

Étienne Lengliné, Vice-Président.- En gros, le construit n'est pas le même. Le gène CAR que l'on introduit à l'intérieur de la cellule est une partie extracellulaire qui reconnaît le même antigène, qui est l'antigène CD19, qui est exprimé par la plupart des cellules du lymphome. Par contre, la partie intracellulaire nécessite d'avoir des molécules de costimulation. Dans le YESCARTA c'est CD28 et CD3 ζ . Dans KYMRIAH c'est 4-1BB et CD3 ζ qui confèrent au lymphocyte, qui va se multiplier et éventuellement se différencier et persister, des propriétés qui sont différentes.

On voit que pour KYMRIAH, avec une molécule de costimulation 4-1BB, ça persiste plus longtemps dans le sang des patients ce qui, en tout cas dans les LAL, a l'air d'être quelque chose d'assez important puisque la perte du CAR précoce est associée à une rechute. Dans les lymphomes on n'a pas l'impression de voir cela, en effet, mais c'est un champ qui reste encore à défricher. On voit qu'en fonction de la composition en sous-population lymphocytaire et en fonction éventuellement de l'expansion et de la persistance, il peut y avoir des résultats différents et hétérogènes. Ce n'est pas bien connu aujourd'hui.

Pierre Cochat, Président.- D'accord.

Étienne Lengliné, Vice-Président.- Le mode d'action est le même, les cellules vont reconnaître CD19 et détruire les cellules qui expriment CD19. Par contre, les cellules thérapeutiques n'ont pas les mêmes propriétés.

Pierre Cochat, Président.- D'accord, j'ai compris.

Étienne Lengliné, Vice-Président.- Nous pouvons peut-être voter ?

Sylvie Castaigne, membre de la CT.- Je ne sais pas quelle est l'indication qui est retenue, mais je trouve qu'il est difficile d'écrire qu'on pourrait traiter uniquement les patients qui peuvent attendre. Je ne sais pas ce qu'en pensent Bruno et Étienne, mais dans la pratique est-ce facile de définir ces patients, ceux qui peuvent ne pas avoir une bridge therapy ?

Étienne Lengliné, Vice-Président.- C'est comme cela qu'ils ont été inclus dans l'étude.

Sylvie Castaigne, membre de la CT.- Je sais, mais là vous étiez en train de discuter de le mettre dans l'indication. J'ai bien compris ?

Étienne Lengliné, Vice-Président.- Oui.

Sylvie Castaigne, membre de la CT.- Ce que je veux dire, c'est que c'est compliqué et que cela va compliquer la vie des cliniciens, parce que ces malades sont difficiles à définir.

Étienne Lengliné, Vice-Président.- C'est vrai que c'est frappant de voir que ce sont des patients qui ont des lymphomes réfractaires ou en rechute très précoce, et il y en a quand même plus de la moitié qui n'ont aucun traitement pendant un mois. Ce n'est quand même

pas une situation ultra courante. Les quelques-uns qui ont eu un traitement ont eu quelques jours de corticoïdes, donc ce n'est pas non plus le standard du lymphome B diffus à grandes cellules réfractaire.

Pierre Cochat, Président.- Thierno propose à juste titre que nous fassions un vote global, pour ou contre l'accès précoce.

Alice Desbiolles, pour la HAS.- Nous sommes revenus, Pierre.

Pierre Cochat, Président.- Nous faisons un vote global ? Je vous propose cela. Quelqu'un s'oppose-t-il à un vote global ? Nous pouvons y aller.

(Il est procédé au vote pour appel nominatif.)

Alice Desbiolles, pour la HAS.- Nous avons 20 votants et 20 voix pour.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Est-ce que nous gardons l'indication revendiquée pour l'accès précoce ou est-ce que nous précisons pour les bridges ?

Étienne Lengliné, Vice-Président.- J'étais plutôt pour, Sylvie n'était pas pour. C'est vrai que ce n'est pas facile à définir. Il faut le marquer quelque part. Je ne sais pas si on met la stratégie ou pas, mais je pense qu'il faut préciser quelque part qu'il y a un bénéfice chez une certaine population.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- D'accord, merci.

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