



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 31 août 2022

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. BREYANZI - Examen — Pré-AMM — Première demande

Pierre Cochat, Président.- Nous allons passer à BREYANZI avec Bruno Quesnel comme expert.

Elisabeth Gadea Bouvet, pour la HAS.- Il n'y a pas de déport sur ce dossier et il n'a pas été identifié de lien susceptible de placer cet expert en situation de conflit d'intérêts.

(Bruno Quesnel rejoint la séance.)

Pierre Cochat, Président.- Bonjour, Monsieur Quesnel. Je suis désolé, nous sommes un peu en retard. Nous allons parler de BREYANZI qui va nous être présenté par notre chef de projet avec ensuite deux experts, vous-même et Étienne Lengliné. Il n'y a pas de contribution d'association de patients. Je passe la parole au chef de projet.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Bonjour à tous. Il s'agit d'une demande d'accès précoce pré-AMM pour la spécialité BREYANZI dans l'indication revendiquée par le laboratoire qui est le traitement des patients adultes atteints d'un lymphome diffus à grandes cellules B, d'un lymphome de haut grade à cellules B, d'un lymphome médiastinal primitif à grandes cellules B ou d'un lymphome folliculaire de grade 3B réfractaire ou en rechute dans les 12 mois suivant un traitement de première ligne et éligibles à une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques.

Le laboratoire revendique donc une indication dès la deuxième ligne. L'ANSM a rendu un avis favorable sur la présomption d'efficacité et de sécurité dans une indication qui est plus restreinte avec uniquement le traitement des patients adultes atteints d'un lymphome diffus à grandes cellules B, d'un lymphome de haut grade à cellules B ou d'un lymphome médiastinal primitif à grandes cellules B, réfractaires ou en rechute dans les 12 mois suivant un traitement de première ligne et éligibles à une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques.

Je voulais noter que BREYANZI a obtenu une AMM en avril 2022 en troisième ligne dans l'indication de traitement des patients atteints de lymphome diffus à grandes cellules B, de lymphome médiastinal primitif à grandes cellules B ou de lymphome folliculaire de grade 3B en rechute ou réfractaire ayant reçu au moins deux traitements antérieurs.

Le laboratoire a fait part du fait qu'il ne sollicitera pas le remboursement dans cette indication en troisième ligne puisqu'il a considéré que le besoin médical était déjà couvert par deux autres spécialités à base de cellules CAR-T. Il est à noter que BREYANZI n'a pas fait l'objet d'ATU de cohorte pour l'indication en deuxième ligne.

Concernant les données qui ont été versées, la demande du laboratoire repose principalement sur les résultats de l'étude TRANSFORM, qui est une étude de phase 3 multicentrique randomisée en ouvert dont l'objectif était de démontrer la supériorité de BREYANZI par rapport au traitement standard de deuxième ligne qui était constitué d'une immunoconjugée de rattrapage suivie, en cas de réponse, par une chimiothérapie à haute dose, puis une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques chez des patients adultes atteints de lymphome agressif à cellules B et réfractaires en rechute dans les 12 mois

suivant un traitement de première ligne ayant inclus un anticorps anti-CD20 et une anthracycline.

184 patients ont été randomisés dont 92 dans chaque groupe, avec un suivi médian des patients qui était d'environ 6 mois dans les groupes de l'étude. Il est à noter que plus de la moitié des patients ont été autorisés à réaliser un cross-over vers le groupe BREYANZI et que la majorité des patients inclus dans l'étude, 73 %, étaient des patients réfractaires. De plus, 63 % des patients du groupe BREYANZI ont reçu un traitement d'attente, dit chimiothérapie de bridge, avant de recevoir l'administration du liso-cel dans un délai médian de 34 jours après randomisation.

Concernant le critère de jugement principal, qui était la survie sans événement, les résultats ont montré un gain en survie sans événement de 7,8 mois en faveur de BREYANZI. Le taux de réponse complète, la survie sans progression et la survie globale étaient des critères de jugement secondaires hiérarchisés et les résultats ont montré une différence statistiquement significative entre les deux groupes en termes de taux de réponse complète et de survie sans progression en faveur de BREYANZI. Néanmoins, pour la survie globale, l'analyse intermédiaire était non significative.

En ce qui concerne le profil de tolérance, ce dernier était d'ordre hématologique, à base de neutropénies, thrombopénies et anémies essentiellement, et marqué par des neurotoxicités chez environ 12 % des patients et des syndromes de relargage des cytokines chez 49 % des patients mais qui étaient principalement de grade 1.

Concernant le critère d'existence d'un traitement approprié, je souhaiterais rappeler que la spécialité YESCARTA a fait l'objet d'une autorisation d'accès précoce pré-AMM le 13 juillet 2022 dans l'indication de traitement des patients adultes atteints de lymphome diffus à grandes cellules B uniquement, 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 CSH.

Je vais maintenant laisser la parole à nos experts, Messieurs Quesnel et Lengliné.

Bruno Quesnel.- Merci. Nous sommes sur un dossier très proche de celui que nous avons vu précédemment. Bien entendu, tous les laboratoires se positionnent sur cette population de deuxième ligne réfractaire, qui est une population grave et peu couverte actuellement par le traitement de référence, qui est la chimiothérapie à base de sels de platine et l'autogreffe.

Concernant la particularité de ce CAR-T par rapport aux autres, il y a une petite variation. C'est toujours la même cible, à savoir le CD19, mais on a un processus de fabrication avec une quantité fixe de CAR-T CD4 et de CAR-T CD8, tout en sachant que pour l'instant il n'y a pas d'argument définitif pour dire que ce procédé de production et que cette composition apportent un avantage décisif. Cela reste encore quelque chose à démontrer. C'est la caractéristique principale de ce CAR-T liso-cel.

Il a effectivement été testé sur cette population réfractaire et en rechute précoce à moins de 12 mois.

Je fais une petite remarque préliminaire. Il y a quelque chose qui n'était pas clair et que je voulais signaler. C'était sur la possibilité d'inclure, dans l'essai qui vient en appui de la demande, des patients avec localisation dans le système nerveux central parce que c'était un critère d'exclusion dans beaucoup d'essais. Or, on sait aujourd'hui que les patients atteints de lymphome avec localisation dans le système nerveux central peuvent bien répondre aux CAR-T.

Il est mentionné dans l'essai en appui qu'il y a eu un amendement pour inclure des patients, et j'ai bien cherché mais je n'ai pas trouvé de données indiquant le nombre de patients qui auraient pu avoir une atteinte du système nerveux central. Ce sont des patients peu fréquents, mais c'est une population grave donc je tenais juste à souligner ce petit point d'interrogation. Il serait bien d'avoir des informations supplémentaires du laboratoire.

L'essai est un essai randomisé qui a randomisé le bras CAR-T avec le traitement de référence classique autogreffe. C'est donc une population qui est susceptible d'être autogreffée. Un point important est qu'un bridging était autorisé, ce qui différencie cet essai par rapport à un autre essai que nous avons pu voir dans la même indication avec un autre produit CAR-T.

Par ailleurs, un cross-over était possible dans le design. C'est important. J'y reviendrai. Cela apporte des informations sur ce qu'il se passe lorsqu'on fait un choix thérapeutique de faire les CAR-T en deuxième ligne ou en troisième ligne sur cette population spécifique, donc c'est important.

Concernant les résultats de l'essai, premièrement le follow up est court par rapport à d'autres essais. Il est de 6 mois donc c'est encore très court. Il y avait 92 patients par bras. Le critère principal d'EFS est rempli avec des résultats qui ne sont pas très différentes de ce qui a été observé avec d'autres CAR-T, avec une EFS médiane à 10 mois versus 2,8 dans le bras contrôle.

En critère secondaire nous avons le taux de réponse globale, ce qui n'étonnera personne puisque les taux de réponse globale et de réponse complète avec les CAR-T sont généralement toujours impressionnants par rapport au bras contrôle. On a une PFS à 14 mois versus 5,7.

Concernant la survie globale, pour l'instant ce n'est pas simple parce que le critère préspecifié n'était pas atteint. Il y a 13 décès dans le bras CAR-T versus 4 dans le bras contrôle.

Comme il y a cross-over nous aurons des difficultés à interpréter mais cela teste la stratégie CAR-T first par rapport à une stratégie CAR-T secondaire parce que près de 46 patients sur 92 ont fait l'objet d'un cross-over. C'est intéressant. Ce sont des patients en échec du bras contrôle après autogreffe et on se demande ce que deviennent ces patients. On observe que le taux de réponse complète chez ces patients n'est pas très élevé, finalement. On est à 39 %. C'est une population grave en troisième ligne post-autogreffe, mais quand même, c'est un taux de réponse qui n'est pas très élevé par rapport à ce qui a été observé dans les essais qui ont soutenu l'obtention des AMM de CAR-T en troisième ligne.

Cette population peut donc être rattrapée par ce CAR-T dans l'essai, mais avec des taux de réponse qui ne sont pas énormes et une médiane à 3,4 mois. Les patients qui ont fait l'objet d'un cross-over sont des patients particulièrement graves. C'est un argument pour l'utilisation en deuxième ligne du liso-cel par rapport à la troisième ligne.

En ce qui concerne la tolérance, il n'y a pas de surprise. Nous n'avons pas d'événements originaux avec le liso-cel par rapport aux autres CAR-T. Nous avons toujours majoritairement des SRC de grade I ou II. Les toxicités neurologiques sont de même niveau. Le taux d'hypogammaglobulinémie est toujours une question. Comme le suivi est encore plus court que pour d'autres essais, et comme ce qui nous intéresse principalement est l'hypogammaglobulinémie à long terme, nous n'avons pas d'informations pour l'instant. C'est relativement faible, mais cela reste toujours un point d'interrogation.

Bien sûr, en ce qui concerne la comparaison entre les deux bras sur la leucémogénèse secondaire, un critère qui m'intéresse beaucoup, on est encore beaucoup trop court pour pouvoir évaluer cela. J'avais mis dans mon rapport qu'il commence à y avoir des données sur la leucémogénèse post-CAR-T sur d'autres indications. Nous aurons peut-être dans quelque temps des informations intéressantes sur ce plan-là.

Si on prend les questions de l'accès précoce, les critères sont-ils remplis ? À mon avis oui puisque c'est innovant. Nous avons des données en support d'une efficacité, donc le traitement ne peut pas être différé. On a une population qui est en nécessité d'un traitement plus important. Il y a une petite différence de population par rapport à celle qui avait été évaluée pour le YESCARTA. En fait, il y a des variations de type histologique qui ne changent pas grand-chose lors de la rechute. Cela correspond à la population qui a été incluse dans les essais. Mon avis globalement est donc favorable. Je pense qu'il y a les critères pour un accès précoce.

Pierre Cochat, Président.- Merci. Étienne ?

Étienne Lengliné, Vice-Président.- Je ne vais peut-être pas trop monopoliser la parole, parce que globalement c'est en effet un dossier qui ressemble beaucoup au dossier YESCARTA que nous avons vu il y a quelques semaines. En effet, nous avons deux produits qui ont des AMM en troisième ligne, YESCARTA et KYMRIAH, qui ont été évalués il y a longtemps avec une ASMR III et une ASMR IV respectivement.

La question posée est celle de la stratégie en première rechute, en sachant qu'actuellement la stratégie est très consensuelle. Jusqu'à présent, c'est la même chose qui est faite partout dans le monde. Si on peut recevoir une autogreffe, on a une chimiothérapie de rattrapage et une autogreffe qui est faite pour les patients qui ont au moins une réponse partielle après la chimiothérapie de rattrapage.

Je ne reviens pas sur l'étude qui a été faite mais qui pose quand même pas mal de questions parce que dans le fond, la majorité des patients du groupe expérimental vont quand même recevoir une chimiothérapie de rattrapage, qui est dite de bridge.

Je n'ai pas réussi à trouver dans le dossier la réponse à la chimiothérapie de bridge chez ces patients. Ce sont 63 % des patients du groupe liso-cel quand même, et il aurait été intéressant de savoir quel est leur état hématologique au moment où ils reçoivent le CAR-T. Dans l'autre bras, on a un cross-over chez la majorité des patients qui finalement n'ont pas répondu à la chimiothérapie de rattrapage. Il s'agit d'un cross-over qui est fait avec une médiane de 2,5 mois après la randomisation, donc en gros ce sont des patients qui sont réfractaires. Au final, il y a quasiment les trois quarts des patients de l'étude qui ont reçu le produit

expérimental quel que soit le groupe de traitement. Cela rend les analyses un peu compliquées.

Je ne reviens pas sur le critère de jugement principal, dont on peut questionner aussi la définition, qui n'est pas la même dans tous les essais qui ont été faits dans ce contexte, et notamment avec un critère d'absence de rémission complète à neuf semaines qui peut éventuellement être questionné.

Sur les critères de l'accès précoce, clairement, c'est une maladie grave. L'absence de traitement approprié est à discuter au regard de l'accès précoce de YESCARTA que nous avons donné il y a quelques semaines. Ce sont des dossiers qui sont complètement concomitants. Je ne sais pas comment on fait dans ce cas.

Sur le critère d'innovation, oui, l'étude est positive. Sur l'impossibilité de décaler, nous avons dit plusieurs fois que ce n'était pas vraiment un critère puisqu'il était dépendant des autres. J'étais donc plutôt partisan de faire comme YESCARTA et de donner l'accès précoce. Ce sera un dossier qu'il sera plus intéressant de discuter en droit commun qu'en accès précoce.

Pierre Cochat, Président.- D'accord, merci beaucoup. Il n'y a pas de contribution d'association. Nous avons une question d'Albert.

Albert Trinh Duc, membre de la CT.- J'ai une question pour Étienne et pour Monsieur Quesnel. Je reviens sur la période de cross-over. Peut-être que je n'ai pas bien compris ce que tu as dit, Étienne. C'est-à-dire que le cross-over n'était valable que pour les patients qui étaient dans le groupe contrôle, mais par exemple, dans l'autre sens, faisait-on aussi l'autogreffe à ceux qui avaient une reprise avec le CAR-T ?

Étienne Lengliné, Vice-Président.- Y a-t-il des patients qui ont eu le CAR-T et qui, après avoir progressé, ont eu des autogreffes ?

Albert Trinh Duc, membre de la CT.- Oui. Est-ce que le cross-over se faisait dans les deux sens pour les deux bras ?

Étienne Lengliné, Vice-Président.- Le bras standard, ce n'est pas qu'une autogreffe. C'est d'avoir une chimiothérapie de rattrapage. On sait depuis assez longtemps que cela ne sert à rien de faire une autogreffe. Une autogreffe, c'est de la chimiothérapie. Ce n'est pas une greffe. Il ne sert donc à rien de faire une autogreffe chez les patients qui sont chimiorésistants, donc on ne fait une autogreffe que chez les patients qui obtiennent une réponse à l'issue de la chimiothérapie de rattrapage, en sachant que dans le bras expérimental, on observe que la plupart des patients ont une chimiothérapie de rattrapage.

La vraie question, et on peut les critiquer là-dessus, est de savoir si l'étude n'aurait pas finalement dû être faite en comparant directement l'autogreffe aux CAR-T chez les patients qui étaient en réponse à une chimiothérapie de rattrapage. En l'absence d'une réponse à une chimiothérapie de rattrapage, en fait, nous sommes déjà dans un contexte où il y a des CAR-T qui ont des AMM en troisième ligne. On peut utiliser les CAR-T dans un contexte commercial.

Après, je ne pense pas qu'il y ait eu des patients en rechute post-liso-cel qui ont eu des autogreffes. Ils ont dû avoir des chimiothérapies après, mais je n'ai pas vu les traitements subséquents dans cette ligne-là.

Pierre Cochat, Président.- Le chef de projet voulait intervenir.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Je voulais intervenir mais pas tout à fait sur le sujet qui est abordé actuellement. C'est juste pour vous dire qu'hier, BMS-CELGENE nous a envoyé un mail pour informer la HAS et l'ANSM du fait qu'il y aurait un problème d'approvisionnement du vecteur viral susceptible d'entraîner une diminution de la production prévisionnelle de BREYANZI. Je voulais vous en informer puisque le laboratoire a écrit ce mail hier.

Bruno Quesnel.- Si je peux me permettre, ce laboratoire a des problèmes de production. Ce n'est pas le seul domaine où ils ont des difficultés à fournir leurs CAR-T.

Étienne Lengliné, Vice-Président.- C'est quand même un problème avec l'ensemble des CAR-T. La manufacture de ces produits est complexe. Il faut envoyer les cellules dans un autre pays. Ce n'est pas très automatisé, encore, donc il y a vraiment un accès qui n'est pas forcément très simple.

Pierre Cochat, Président.- D'accord. Y avait-il d'autres questions ? A priori, non. Merci beaucoup, Monsieur Quesnel. Merci de vous déconnecter, bon après-midi.

(Bruno Quesnel quitte la séance.)

Pierre Cochat, Président.- Je ne sais pas si vous aviez d'autres questions subsidiaires pour le chef de projet et Étienne.

Sophie Kelley, pour la HAS.- Je fais peut-être juste un petit point par rapport au questionnement d'Étienne sur le traitement approprié pour vous rappeler que dans la doctrine, un traitement approprié doit être une alternative. Dans la définition des traitements appropriés, un traitement approprié doit être recommandé, et sous ce terme, dans la doctrine, on sous-entend qu'il doit avoir une AMM. YESCARTA, en tant qu'accès précoce pré-AMM, peut ne pas être considéré comme un traitement approprié dans ce cas de figure puisqu'il n'a pas encore d'AMM.

Pierre Cochat, Président.- Tout à fait.

Michel Clanet, Vice-Président.- C'est toute la question des interprétations suivant le cas.

Pierre Cochat, Président.- Oui. Je vous propose, là aussi, de faire un vote global si vous en êtes d'accord.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Sophie Kelley, pour la HAS.- Nous avons 22 votes. Nous avons 21 voix favorables et 1 abstention.

Pierre Cochat, Président.- Très bien, merci.