



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 14 décembre 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. TECARTUS - Examen – Extension d’indication non sollicitée / TECARTUS – Post-AMM – Première demande

Michel Clanet, Vice-Président.- Nous passons à TECARTUS. Les rapporteurs sont Etienne et Clara. Nous vous écoutons.

Stéphanie Luzio, pour la HAS.- Madame Castaigne doit se déplacer pour l’examen des dossiers TECARTUS.

Sylvie Castaigne, membre de la CT.- Vous m’enverrez un texto pour le dernier dossier ?

Stéphanie Luzio, pour la HAS.- Oui.

(Sylvie Castaigne quitte la séance.)

Un chef de projet, pour la HAS.- Bonjour à tous. Vous examinez la demande d’accès précoce post-AMM ainsi que la demande d’extension d’indication de la spécialité TECARTUS, brexucabtagene autoleucel, un CAR-T cell indiqué ici dans le traitement des patients adultes âgés de 26 ans et plus atteints de leucémie aiguë lymphoblastique à cellules précurseurs B réfractaire ou en rechute. Cette indication est valable pour l’AMM, mais également pour le cadre de demande d’accès précoce post-AMM.

Cette spécialité a reçu une AMM conditionnelle par procédure centralisée le 2 septembre 2022. Cette spécialité a pu être également disponible précédemment au travers des ATU nominatives et des accès compassionnels. Les patients sont suivis dans le registre DESCAR-T.

Les revendications du laboratoire dans cette indication concernant le droit commun sont un SMR important et une ASMR de niveau III dans la stratégie thérapeutique. Il ne revendique pas d’ISP. Il revendique une place dans la stratégie en traitement de première intention en rechute ou en cas de patient réfractaire.

Je laisserai Etienne revenir sur la stratégie thérapeutique. J’apporte simplement un petit élément pour vous indiquer que lors d’une deuxième rechute, les recommandations sont assez vagues et dépendent aussi de l’état du patient et d’éléments dont Etienne vous reparlera. Nous avons deux traitements disponibles actuellement en France, deux immunothérapies, BESPONSA (inotuzumab) et BLINCYTO (blinatumomab), qui ont été évalués par la commission précédemment et qui ont donc une prise en charge dans les leucémies aiguës lymphoblastiques B en rechute et réfractaires, chromosome Philadelphie négatif, et pour BESPONSA, la notion d’une expression CD22+.

Les données disponibles proviennent de l’étude ZUMA-3, qui est une étude de phase 1-2 non comparative. La phase 2 a débuté en 2018. J’attire votre attention sur la population de l’étude, qui est différente du périmètre d’AMM et d’accès précoce, puisqu’il s’agit de patients qui sont avancés dans leur pathologie, en grande majorité en rechute et réfractaires après au moins deux lignes de traitement pour 76 % des patients. 40 % des patients environ ont reçu préalablement une allogreffe.

Les patients qui avaient une LAL-B chromosome Philadelphie+, donc 27 % des patients, devaient être inéligibles aux ITK ou en rechute et réfractaires après au moins deux ITK. Presque la moitié des patients avait reçu un traitement antérieur par BLINCYTO, et un peu moins d'un cinquième des patients par BESPONSA.

122 patients ont participé à la sélection de cette étude. La population en intention de traitement, qui correspond aux patients inclus ayant eu une leucaphérèse, étaient 71. L'analyse de cette étude ZUMA-3 a été réalisée dans la population en intention de traiter modifiée, qui était constituée des patients qui avaient effectivement reçu TECARTUS, au nombre de 55.

Le critère de jugement principal était le taux de rémission globale, incluant notamment les rémissions complètes. Dans cette population en intention de traiter, sur 71 patients, nous avons eu 54,9 % de rémissions complètes ou de rémissions complètes mais hématologiques incomplètes, et plus précisément 31 rémissions complètes.

Concernant le critère de jugement secondaire, qui était le taux de maladie résiduelle négative globale dans la population ITT, il était de 59 %.

La qualité de vie était exploratoire.

En termes de profil de tolérance, nous retrouvons des événements indésirables que nous connaissons déjà avec les CAR-T cells, avec les syndromes de relargage cytokinique, les événements neurologiques et neurotoxicités, les cytopénies, les infections. À la date du gel de la base au 23 juillet 2022, donc après un suivi d'environ 33 mois, il est à noter 29 décès, 15 suite à une progression de la maladie et 13 dus à un événement indésirable, dont 2 événements indésirables qui ont été jugés comme liés au traitement. Il s'agissait d'une hernie cérébrale et d'un choc septique.

Je vous fais apparaître ici la courbe de durée de rémission. Avec ce suivi à 33 mois, nous avons 21 patients censurés. 4 étaient toujours en rémission, ce qui correspond à environ 6 % de la population en intention de traiter. 10 avaient eu une allogreffe et 6 avaient commencé un nouveau traitement anticancéreux.

Le laboratoire a également fourni des comparaisons indirectes, et je laisserai Clara en dire un mot par la suite.

Concernant la question du plan de développement, puisque nous voyons également l'accès précoce post-AMM, le plan de développement ne prévoit pas d'étude comparative dans cette indication. La conditionnalité de l'AMM repose sur les données à plus long terme de ZUMA-3, cette étude de phase 1-2 que je vous ai décrite, et la mise en place d'une étude prospective sur registre.

Je laisse la parole à nos experts.

Michel Clanet, Vice-Président.- Etienne, c'est à toi.

Etienne Lengliné, Vice-Président.- Merci. Il y a un certain nombre de détails sur l'étude que je ne développerai pas.

Nous évaluons aujourd'hui à la fois la demande d'accès précoce post-AMM et le droit commun. Je n'ai fait qu'un seul rapport pour les deux.

Concernant la maladie, les leucémies lymphoblastiques de l'adulte sont des maladies qui sont rares, qui sont graves quand elles sont en rechute. Les LAL-B correspondent à la majorité des LAL que l'on rencontre. Elles expriment quasiment toujours la cible de ce CAR-T cell qui est le CD19. Je ne vous fais pas le descriptif de la maladie, de son impact sur la santé et du fardeau de la maladie. Je l'ai développé assez largement dans mon rapport.

C'est une maladie dont la guérison est liée à l'âge, avec la majorité des enfants qui vont être guéris de cette maladie, mais chez l'adulte, aujourd'hui, le taux de guérison, qui est définie de façon assez arbitraire par la persistance d'une rémission pendant 5 ans, est autour de 50 %, peut-être un peu moins. Après 5 ans de rémission, on ne voit pas de rechute. C'est pour cela qu'on dit que les patients sont guéris.

Le besoin médical est en effet de guérir la maladie, qu'elle ne revienne pas, mais il est aussi d'obtenir une rémission complète, puisque contrairement à d'autres hémopathies ou d'autres cancers, il y a une atteinte de la moelle osseuse qui est un organe vital et qui nécessite une prise en charge généralement en urgence pour essayer d'obtenir une rémission complète.

Aujourd'hui, le principal facteur pronostique de cette maladie est en gros la réponse à la chimiothérapie, c'est-à-dire le taux de maladie résiduelle qu'on obtient en cours de chimiothérapie. C'est ce qui est le plus fort prédicteur de la survenue ultérieure d'une rechute.

Au moment où une rechute survient chez l'adulte, la guérison est exceptionnelle. On peut voir des rémissions à long terme chez les patients les plus jeunes qui ont eu une durée de rémission supérieure à 1 an et surtout s'ils n'ont pas eu de greffe allogénique préalable. Le but de la stratégie thérapeutique en rechute est d'essayer d'obtenir une deuxième rémission et jusqu'à présent, on disait qu'il fallait essayer de mener les patients vers une greffe allogénique, qui était la seule façon d'obtenir des rémissions à long terme après une rechute. Après une deuxième rechute, il n'y a pas de stratégie bien définie. Elle dépend du fait d'avoir pu faire une greffe antérieure, de l'âge du malade, de la durée de la précédente rémission. Il n'y a pas de stratégie bien établie.

En situation de rechute, jusqu'à il y a quelques années, nous n'avions que des chimiothérapies, et il y a eu deux médicaments d'immunothérapie qui ont eu un enregistrement en situation de rechute chez l'adulte avec des études de phase 3 randomisées versus des chimiothérapies dites standard où en gros, c'était le choix de l'investigateur par rapport à plusieurs chimiothérapies. Il y a un anticorps bispécifique anti-CD3/CD19 qui est le blinatumomab, avec une étude qui avait inclus 400 malades, qui étaient des patients majoritairement réfractaires primaires. Il y avait quasiment la moitié des patients qui étaient réfractaires primaires, donc ils n'étaient pas dans des lignes extrêmement avancées. Il y avait 20 % de patients qui avaient eu une greffe préalable.

Ce qui a été observé dans cette étude, c'est qu'il y avait une amélioration des taux de rémission complète, deux fois plus de rémissions complètes, mais ce n'était jamais que 30 % de rémissions complètes. Il y a eu un gain en survie globale médian de 7 versus 4 mois avec malheureusement moins de 20 % de patients qui étaient des survivants à long terme.

L'inotuzumab, qui était aussi comparé dans la même sorte de design, est un anticorps anti-CD22 combiné à une chimiothérapie, qui a montré dans une étude randomisée qu'il y avait aussi un gain par rapport à la chimiothérapie en taux de rémission complète, avec 73 % versus 35 % de rémissions complètes. C'était des patients un peu plus avancés qui étaient dans des lignes de rechute un peu plus avancées. Il y avait plus de patients qui pouvaient être greffés en deuxième rémission complète après le traitement, avec une censure aux traitements ultérieurs. Il y avait un gain en survie globale également et des patients longs survivants, notamment ceux qui avaient été greffés.

Chez les moins de 25 ans, même si cela ne nous sert pas vraiment aujourd'hui, nous avons déjà vu un autre CAR-T cell anti-CD19, le KYMRIAH, qui a eu une AMM avec un SMR important et une ASMR III avec une étude de phase 2 chez des enfants de 3 à 21 ans qui étaient très avancés, pour le coup, avec une médiane de 3,5 lignes, plus de la moitié qui avaient eu une allogreffe préalable. Nous commençons à avoir des données à long terme, puisque cela fait maintenant plus de cinq ans qu'on utilise ce produit-là. Globalement, on peut en dire que 10 % de ces enfants ne reçoivent pas le produit, 10 % n'ont pas de rémission malgré l'infusion, et pour ceux qui ont une rémission, il y en a la moitié qui rechutent et l'autre moitié qui ne rechutent pas et qui peuvent probablement être considérés aujourd'hui comme guéris. C'est donc vraiment une révolution dans la prise en charge de ces enfants, pour lesquels il y avait évidemment plutôt des projets de soins palliatifs.

La stratégie par rapport à la greffe était jusqu'à présent, en cas d'obtention d'une rémission complète après chimiothérapie inotuzumab ou blinatumomab, de faire une greffe. Après KYMRIAH, c'est moins clair parce qu'il y a une persistance des CAR-T cells même à long terme, donc on considère qu'il n'y a pas forcément d'indication à faire une greffe allogénique après CAR-T cell, ce qui aujourd'hui n'est pas encore très bien cerné dans la littérature.

Le médicament qui est à l'étude est TECARTUS. On le connaît déjà parce que nous l'avons vu dans le lymphome du manteau, et vous le connaissez aussi déjà bien parce que c'est le même transgène que YESCARTA, simplement le procédé de fabrication est différent puisqu'on retire les cellules CD19 au cours de la production et la stimulation des lymphocytes est légèrement différente. Sinon, c'est un CAR-T anti-CD19 avec un domaine de transactivation CD3-ζ/CD28 que l'on connaît bien avec YESCARTA et qui est relativement similaire.

À l'appui de la demande, il y a une étude de phase 1 avec une seule cohorte qui était à la posologie de l'AMM dans laquelle il y avait 23 patients dont on ne peut pas dire grand-chose. Il y a une étude de phase 1-2, l'étude ZUMA-3, qui a été présentée par le chef de projet. Je vais juste développer les points qui me semblent être les points de discussion éventuels concernant cette étude. Nous avons quelques données d'utilisation via les programmes d'ATU, avec une trentaine de patients qui ont été traités via les programmes d'ATU, ainsi qu'une comparaison indirecte qui sera plutôt développée par Clara.

L'étude ZUMA-3 a inclus des patients à partir de 18 ans. Vous observez tout de suite qu'il y a un overlap avec l'AMM de KYMRIAH, puisque KYMRIAH a une AMM jusqu'à 25 ans. Cela avait justifié, selon l'EMA, la restriction d'indication de TECARTUS au-delà de 26 ans, puisqu'en fait l'AMM a été donnée pour TECARTUS seulement à partir de 26 ans. Il y a une proportion de patients qui a été incluse dans l'étude ZUMA-3 qui avait entre 18 et 25 ans, et donc ils ne sont pas vraiment dans la population de l'AMM.

Pour être inclus, il faut avoir une LAL en situation clairement de maladie grave, soit réfractaire primaire, soit en rechute précoce, soit en rechute après une greffe ou après au moins deux lignes de traitement. Comme dans toutes ces études de CAR-T cells, qui sont des études non contrôlées, non randomisées, la justification de l'absence d'une étude de phase 3 est fragile puisqu'il y a quand même deux produits qui ont fait des études de phase 3. À l'époque c'était de la chimiothérapie, mais il n'est pas certain que ce n'était pas faisable.

Il a été mis en avant les espoirs qui étaient suscités par KYMRIAH chez les enfants, en effet, et la multiplicité des comparateurs qui peut être un frein à l'inclusion dans des études de phase 3 dans ce type de contexte.

Il y a une période de sélection. C'est une période au cours de laquelle les critères d'inclusion étaient vérifiés. On devait demander l'octroi d'un slot de production — cela prend un peu de temps et on retrouve les biais que vous connaissez bien maintenant, de sélection et de temps d'immortalité — jusqu'à la leucaphérèse qui définissait l'inclusion dans l'étude.

Quand on parle de la population ITT, c'est la population qui a reçu une leucaphérèse, mais il y avait probablement déjà une sélection en amont, qui est d'autant plus importante que la maladie est agressive, puisqu'évidemment on ne va pas sélectionner des patients dont on pense que la maladie ne permet pas d'attendre la production de CAR-T cells.

Il y avait une chimiothérapie de bridge qui était prédéfinie et qui a concerné quasiment tous les patients, ce qui est logique puisqu'on ne peut pas généralement attendre un mois sans rien faire avec une leucémie lymphoblastique, mais il n'y avait pas de différence sur le taux de blastes entre avant et après la chimiothérapie d'attente, donc cette chimiothérapie n'est probablement pas responsable de l'effet.

Encore une fois, nous avons une analyse quasiment per protocole, puisqu'on nous donne toujours les résultats dans la fameuse population ITT modifiée, c'est-à-dire seulement les patients qui ont été réinjectés.

Le critère de jugement était un critère de rémission complète + rémission complète avec récupération hématologique incomplète. Pour moi, et je le dis régulièrement dans les dossiers de leucémie aiguë, la rémission complète est un critère de jugement qui est quand même pertinent dans une leucémie aiguë, puisque le besoin médical est quand même porté partiellement par la restauration d'une fonction de la moelle osseuse, qui est un organe vital, avec des patients qui vont pouvoir sortir de l'hôpital, qui ne vont pas être infectés, transfusés, etc. La rémission complète reste donc un critère pertinent, même si le besoin médical est quand même d'être guéri de la maladie.

La rémission complète sans récupération hématologique est quand même nettement moins pertinente. Cela veut dire qu'en gros, on ne voit plus de blastes mais la moelle ne marche pas, pour faire court, et c'est supposé être un critère intermédiaire qui serait associé à la durée de survie sans progression, mais cela reste à démontrer dans ce contexte et c'est donc quand même moins pertinent.

Après, il y avait des analyses exploratoires sur la durée de réponse, la survie globale, etc.

Sur l'étude en elle-même, cela a été dit, il y a eu 122 patients évalués pour l'éligibilité. 71 ont eu la leucaphérèse, dont seulement 58 qui avaient plus de 26 ans, donc la population de l'AMM, et 55 patients qui ont reçu TECARTUS. Il y a donc une perte en ligne entre la leucaphérèse et TECARTUS. C'est exactement ce que nous avons vu pour KYMRIA, parce que les patients se sont dégradés pendant le mois qui a nécessité la production du CAR-T cell. En Europe, il y avait 37 jours entre la leucaphérèse et l'injection de TECARTUS. Il y a eu 6 échecs de production. Les patients avaient des maladies vraiment très graves. Ils avaient 44 ans en moyenne. Il y avait pas mal de patients qui avaient été préexposés au blinatumomab et à l'inotuzumab, donc qui n'avaient pas de ressource thérapeutique. Quasiment 40 % avaient reçu une allogreffe préalablement.

Concernant la réponse, une rémission complète était observée chez 56 % des patients qui avaient reçu une injection, avec 70 % de RC + RC sans récupération hématologique, une récupération complète qui, comme avec KYMRIA, est obtenue assez rapidement, autour d'un mois après l'injection. Il y a des analyses en sous-groupes qui ont été montrées mais qui sont exploratoires et qui ne montrent pas une population particulière d'intérêt.

Il est à noter que parmi les patients, il y a quand même 11 patients qui ont reçu une allogreffe subséquente. Cela fait 20 % de la population mITT, ce qui gêne un peu l'interprétation de ce qu'il va se passer derrière. En effet, quelle est la part du CAR-T cell et quelle est la part de l'allogreffe ? Je pense qu'à ce moment-là, on ne savait pas si le CAR-T cell était persistant dans le sang, donc cela a été utilisé comme une stratégie de consolidation après l'obtention d'une rémission complète, mais cela gêne un peu l'interprétation de ces résultats.

Il y a des analyses qui ont été faites qui sont également exploratoires dans les populations qui étaient préexposées au blinatumomab ou à l'inotuzumab qui montrent qu'il y a des taux de réponse qui sont moindres, probablement parce que ce sont des patients qui sont quand même dans des lignes plus avancées. La durée de réponse est difficile à analyser compte tenu du biais de sélection. On observe des patients qui ont des réponses qui durent plusieurs mois, en tout cas plus que ce à quoi on se serait attendu dans cette situation, mais encore une fois, il n'y a pas de comparaison. Je vous ai mis les courbes qui sont présentées selon la réponse, mais je n'ai pas trouvé la courbe avec le taux de survie globale non splitté entre les différentes réponses.

Concernant la toxicité, les risques et les inconvénients sont connus. Ce sont globalement les mêmes que YESCARTA, dans un contexte où ce sont des patients qui sont quand même plus fragiles, parce que souvent ils ont une insuffisance médullaire importante, donc on observe beaucoup d'infections. Il y a une toxicité neurologique qui est aussi importante, avec 60 % de neurotoxicité dont 25 % de grade 3-4 et un décès de toxicité neurologique liée au CAR-T cell, avec un œdème cérébral toxique, et un certain nombre d'infections qui sont des situations assez habituelles à ce stade de prise en charge des leucémies lymphoblastiques, mais qui sont à prendre en compte.

Concernant les données d'utilisation du programme d'ATU, nous avons 35 patients, une médiane d'âge de 45 ans, 60 % de patients allogreffés, c'est-à-dire à peu près comme dans l'étude ZUMA-3. Un tiers avait reçu du blinatumomab et on observe à peu près les mêmes taux de rémission complète, c'est-à-dire 20 patients sur 26 évaluable qui avaient obtenu une rémission complète.

Que peut-on en dire ? En gros, c'est une maladie grave et rare. Pour le critère d'accès précoce, c'est OK. La mortalité est attendue pour la majorité des patients dans les quelques mois quand ils sont dans cette situation. Le fardeau de la maladie est quand même lié à l'obtention ou non d'une rémission complète. La stratégie thérapeutique en rechute n'est pas très bien consolidée à l'heure actuelle dans ces lignes-là, notamment quant à savoir quelle place et quelle combinaison entre blinatumomab, inotuzumab, chimiothérapie et allogreffe. C'est assez dépendant aujourd'hui des diverses situations.

L'étude clinique ZUMA-3 a énormément de limites que nous commençons à connaître, puisque dans tous ces essais CAR-T cells non comparatifs faits un peu en dernière ligne, nous avons les mêmes biais qui sont observés, avec quand même à noter un nombre de malades qui est faible. Ce sont vraiment des résultats assez fragiles. Le fait qu'il y ait eu des allogreffes après rémission complète limite aussi l'interprétation des durées de réponse. Contrairement à ce qu'on avait avec KYMRIA, on n'a pas l'impression qu'on observe un plateau, avec les analyses les plus récentes à 33 mois qui montrent que les patients semblent rechuter quand même à long terme. C'est plus un sentiment qu'une démonstration, mais bon.

On n'a pas une bonne corrélation entre les caractéristiques des malades, du produit - puisque cela reste des produits de thérapie cellulaire -, la persistance du CAR-T cell et de la réponse. La toxicité est importante. La place vis-à-vis des immunothérapies est mal définie.

En conclusion, je pense que nous avons les critères pour l'accès précoce. C'est-à-dire que c'est une maladie grave, il n'y a pas d'alternative quand on est dans ces lignes aussi avancées. Il y a une présomption d'innovation basée sur l'obtention de taux de rémission complète qui est importante, mais cela peut être vraiment discutable, avec le bémol net qu'il n'y a pas de plan de développement ultérieur prévu à discuter.

En droit commun, nous aurions de quoi mettre un SMR insuffisant. Après, je plaiderais plutôt pour un SMR suffisant porté par le besoin médical et par la rémission complète. Clairement, l'obtention de rémissions complètes, dans le parcours des malades aujourd'hui, leur permet de sortir un peu de l'hôpital. Après, est-ce que cela va modifier leur parcours ? C'est encore une question.

Voilà globalement ce que je peux en dire. J'ai peut-être été un peu long, mais comme je n'ai pas envoyé le rapport très en avance, je vous l'ai refait à l'oral.

Michel Clanet, Vice-Président.- Merci, Étienne. La parole est à Clara.

Clara Locher, membre de la CT.- Je poursuis, mais globalement, les limites de la comparaison indirecte dépendent directement des limites de ZUMA-3, avec l'hétérogénéité des traitements antérieurs, un effectif qui est très faible, une sélection de patients et des traitements ultérieurs avec notamment des patients qui ont eu une greffe. Ces différentes limites ne peuvent pas être gommées par la comparaison indirecte. Il y avait deux comparaisons indirectes mais j'en ai commenté une seule des deux, celle qui était faite sur les données individuelles, qui me semblait plus intéressante.

Je trouve que la méthode de sélection des données n'est pas très bien décrite, mais globalement ils ont fait une revue de la littérature pour identifier les essais susceptibles d'être

sélectionnés dans cette comparaison indirecte. Ils ont appliqué les critères d'inclusion de l'essai ZUMA-3. Ensuite, ils ont dû exclure des études parce que les données individuelles n'étaient pas disponibles dans la base de données qui s'appelle MEDS, qui est une base qui va collecter l'ensemble des données individuelles des essais cliniques.

Du coup, nous n'avons pas trop d'informations quant à savoir quels essais ont été retenus. Là, il n'y a pas d'explication sur ceux qui n'ont pas pu être retenus. Du coup, continue-t-on à avoir une comparaison loyale parce qu'on a pris en compte toutes les données qu'on aurait dû prendre et qui étaient compatibles avec une prise en charge recommandée pendant la période de traitement ?

Ensuite, pour essayer de matcher ces deux cohortes, le principal problème est justement l'hétérogénéité de la population incluse dans ZUMA-3, avec de grosses différences sur le traitement des patients. La moitié des patients ont fait du blinatumomab. Il y a des patients qui ont pris de l'inotuzumab. La moitié des patients étaient en troisième ligne, etc. Il va falloir réussir à matcher les patients par rapport à ces traitements antérieurs.

La première difficulté était vis-à-vis des traitements de blinatumomab et d'inotuzumab. Ils ont donc choisi de matcher les patients en séparant les patients qui étaient naïfs de ces traitements ou qui avaient reçu ces traitements. Ils ont donc fait deux sous-cohortes. Ils ont stratifié, en quelque sorte, sur le fait que les patients aient reçu ou non ces traitements dans une ligne précédente. Nous avons donc une approche pour construire les bras synthétiques qui est un peu complexifiée par cette stratification.

Le deuxième problème est vis-à-vis des covariables. Ils ont fait la sélection habituelle avec des covariables qui sont retenues dans la littérature, mais avec des problèmes de données manquantes qui font qu'ils n'ont pas pu ajuster sur l'ensemble des variables. Ils ont également été obligés, compte tenu du nombre très faible d'effectif de patients et de la forte hétérogénéité, de changer la méthode d'ajustement. Ils avaient essayé la méthode des plus proches voisins et ils ont finalement choisi une méthode de full matching.

Là, je parle sous le contrôle de Sylvie Chevret, mais pour moi c'est une méthode qui est un peu moins stringente et qui permet de créer, par strate de patients, deux paires de patients qui répondent à peu près aux mêmes critères, mais en plus proches voisins ils n'arrivaient pas à obtenir une cohorte satisfaisante.

Cette méthode leur a quand même imposé d'écarter des patients de ZUMA-3, puisqu'il y a des patients qu'ils n'ont pas réussi à matcher sur les covariables, donc nous nous retrouvons finalement avec deux petites cohortes de vingt patients comparés à vingt patients ZUMA-3 qui étaient naïfs des traitements blinatumomab ou inotuzumab. Dans l'autre cohorte qui au contraire avec pris le traitement, ils ont dû écarter également 9 ou 10 patients, je ne sais plus. Au final, nous avons une grosse exclusion de patients de ZUMA-3 qu'ils n'ont pas pu matcher avec les patients de la cohorte historique.

De plus, il y a des patients de cette cohorte historique qui ont dû également être exclus du fait de données manquantes sur les critères de jugement, donc nous nous retrouvons vraiment avec une construction du bras synthétique qui n'est pas satisfaisante.

De toute façon, l'objectif de la comparaison indirecte était vraiment d'essayer de contextualiser les résultats de ZUMA-3. Le point que l'on peut apporter, c'est que finalement, dans ces contrôles historiques, on retombe sur un pourcentage qui est proche des 40 % qui étaient attendus dans les hypothèses statistiques lorsqu'ils ont construit l'étude ZUMA-3, mais c'est la seule chose que l'on peut dire à mon avis sur cette comparaison indirecte.

Michel Clanet, Vice-Président.- Merci, Clara. Nous avons des questions. Jean-Christophe Mercier ?

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- Etienne, je voulais te remercier pour l'excellence de ton rapport, qui est extrêmement bien écrit et très informatif. Ce que je retiens de ton rapport, c'est que si je comprends bien, il y a 45 % de décès au moment de la fermeture de la base en 2021, donc on ne sait pas exactement s'il n'y en a pas plus. On a deux tiers de récurrences de la maladie et un tiers de complications graves, donc quelque part, on est dans un traitement qui n'est pas merveilleux et qui est compliqué, qui est éventuellement dangereux. J'ai un tout petit peu de mal à réconcilier ma tendance personnelle à accorder un accès précoce et le fait de te suivre pour mettre un SMR insuffisant. On est dans une contradiction, parce qu'on est avec un dossier compliqué. Qu'en penses-tu ?

Etienne Lengliné, Vice-Président.- Oui, c'est clairement un dossier compliqué. Après, en situation de rechute avancée, en gros, ce sont des patients extrêmement médicalisés et qui meurent tous en quelques semaines ou en quelques mois. En gros, c'est la question de savoir quelle toxicité ou quel risque tu acceptes pour avoir quelques rémissions complètes. Ce qu'on voit aujourd'hui avec cette étude, c'est que si on arrive à mener les patients jusqu'aux CAR-T cells, il y en a plus de la moitié qui vont avoir une rémission complète, avec tous les bémols dont nous avons parlé. Je suis favorable au fait de mettre un SMR, mais qui en effet est porté par le besoin médical dans une démarche quasiment compassionnelle.

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- Nous n'avons pas eu ce genre de discussions plus tôt dans la matinée.

Etienne Lengliné, Vice-Président.- Nous l'avons régulièrement. Après, je souligne aussi le fait que l'évaluation de KYMRIAH qui a été faite à l'époque était basée sur le même type de données.

Clara Locher, membre de la CT.- Après, ce qui est gênant ici, c'est qu'il n'y a pas de développement prévu supplémentaire.

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- En plus.

Clara Locher, membre de la CT.- C'est ce que j'ai compris. Il n'y a pas de phase 3 prévue.

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- Cela me pose problème de voter pour un SMR suffisant quand même.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Etienne, je n'ai pas bien compris. Sur cette même population, YESCARTA a-t-il l'AMM ? Quel est le bénéfice attendu de TECARTUS par rapport à YESCARTA ?

Etienne Lengliné, Vice-Président.- Non, YESCARTA n'a pas de développement dans la leucémie aiguë lymphoblastique. Il n'y a pas de YESCARTA dans la LAL.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Ce n'est que dans le lymphome ?

Etienne Lengliné, Vice-Président.- Oui.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Pourquoi, si c'est le même CAR-T et que cela a l'air de marcher ?

Etienne Lengliné, Vice-Président.- Ce n'est pas la même chose. La différence, c'est que c'est une sorte de V2 de YESCARTA. Il y a une production un peu plus rapide et en gros, ce ne sont pas exactement les mêmes populations lymphocytaires parce qu'ils ne stimulent pas de la même façon l'expansion des lymphocytes quand ils fabriquent la poche. Nous avons déjà vu TECARTUS dans le lymphome du manteau aussi. Ce qu'il y a de similaire à YESCARTA, c'est le transgène. C'est le même gène avec lequel tu infectes les lymphocytes.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Chez un enfant qui aurait eu KYMRIA et qui serait en échec, penses-tu qu'essayer TECARTUS a un sens ?

Etienne Lengliné, Vice-Président.- Non parce que dans les rechutes après CAR-T, il y en a globalement la moitié qui ont perdu la cible. C'est-à-dire qu'ils n'ont plus le CD19 à leur surface, donc tous les médicaments anti-CD19 n'ont plus d'intérêt. Ce ne sont pas les mêmes populations, puisque KYMRIA s'est positionné chez les enfants et jusqu'à 25 ans, alors que TECARTUS est à partir de 26 ans. Même si nous avons envie, réglementairement, nous ne pourrions pas passer de l'un à l'autre.

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- Est-ce le même laboratoire ?

Etienne Lengliné, Vice-Président.- Pas du tout.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- C'est NOVARTIS.

Etienne Lengliné, Vice-Président.- Par contre, KYMRIA, ce n'est pas le même transgène. Ce n'est pas la même molécule de costimulation. Probablement que ce n'est pas la même persistance non plus, parce qu'on sait que KYMRIA peut probablement persister plus longtemps dans le sang, ce qui a l'air d'être un élément important pour éviter la rechute parce qu'en fait, quand ils perdent leur aplasie B, c'est-à-dire quand ils perdent leur CAR, il y a beaucoup de rechutes qui surviennent juste après.

Michel Clanet, Vice-Président.- Hugues ?

Hugues Blondon, membre de la CT.- J'ai une question courte pour une réponse courte, mais un peu pour rebondir sur ce que disait Jean-Christophe Mercier à l'instant. Ce dossier me paraît extrêmement proche du dossier sur l'estomac MSI avec les immunothérapies que nous avons discuté ce matin.

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- Tout à fait.

Etienne Lengliné, Vice-Président.- Oui.

Hugues Blondon, membre de la CT.- Je veux dire en termes de niveau de preuve.

Michel Clanet, Vice-Président.- Oui, nous avons bien entendu. Serge ?

Serge Kouzan, membre de la CT.- Etienne, je fais le parallèle avec le KYMRIAH, même si j'ai compris que ce n'était pas la même tranche d'âge et qu'il y avait probablement d'autres différences. Dans le KYMRIAH, il y avait néanmoins un genre de plateau dans les rémissions complètes, alors qu'ici, on a l'impression qu'il n'y a pas de plateau. Est-ce bien cela ?

Etienne Lengliné, Vice-Président.- Le truc, c'est qu'il y a très peu de malades. Du coup, c'est difficile. En plus, tu perds un peu avec le temps des patients qui restent observés. En fait, il faudrait que nous ayons une cohorte un peu plus large pour savoir s'il y a des patients guéris par TECARTUS et si on va avoir un plateau. C'est vrai que là, les patients avec le recul le plus long que nous ayons ont rechuté après pour la plupart.

Michel Clanet, Vice-Président.- Jean-Christophe Lega ?

Jean-Christophe Lega, membre de la CT.- J'ai entendu dans les effets indésirables la hernie cérébrale. Est-ce bien un engagement cérébral ?

Etienne Lengliné, Vice-Président.- C'est l'œdème cérébral. C'est le grade le plus élevé de la neurotoxicité liée à toutes ces immunothérapies.

Michel Clanet, Vice-Président.- Une hernie, c'est l'engagement par l'œdème cérébral.

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- C'est mal engagé, d'ailleurs.

Michel Clanet, Vice-Président.- Oui, c'est très mal engagé. Le chef de projet voulait-il dire quelque chose ?

Un chef de projet, pour la HAS.- Oui, très rapidement, merci. Etienne a évoqué des données de vie réelle que nous avons du fait de la disponibilité de TECARTUS en ATU nominative en accès compassionnel. Cela a été indiqué dans le document que vous avez pu avoir.

En effet, nous avons les données de ce registre DESCAR-T sur 35 patients entre décembre 2019 et décembre 2020, donc 35 patients suivis avec finalement, et je parle sous le contrôle d'Etienne, des caractéristiques qui sont proches de celles de ZUMA-3.

C'était des patients qui avaient déjà été exposés pour la plupart à blinatumomab, pour 3 patients à inotuzumab, avec 60 % d'allogreffés, soit un peu plus que dans l'étude ZUMA-3, et une moyenne d'âge à peu près similaire. C'était le même type de patients.

Michel Clanet, Vice-Président.- Patrick Niaudet ?

Patrick Niaudet, membre de la CT.- Ma question est la suivante. Pourquoi a-t-on limité jusqu'à 25 ans l'indication de KYMRIAH ? Aurait-on pu imaginer une comparaison entre KYMRIAH et TECARTUS ?

Etienne Lengliné, Vice-Président.- L'étude d'enregistrement de KYMRIA, qui était l'étude ELIANA, avait inclus des enfants âgés de 3 à 21 ans au moment du diagnostic de leur leucémie aiguë lymphoblastique, donc nous n'avons pas d'information sur des patients plus âgés. L'AMM a été octroyée jusqu'à 25 ans, parce que je pense qu'il y avait eu quelques patients qui avaient 21 ans au moment du diagnostic de leur leucémie et 25 ans au moment de la rechute réfractaire.

Serge Kouzan, membre de la CT.- Ne pourrait-on pas imaginer que ce soit aussi efficace, sinon plus efficace que TECARTUS chez des adultes de plus de 25 ans ?

Etienne Lengliné, Vice-Président.- Nous n'avons pas de données. Il y a des études qui sont en cours avec un CAR-T qui ressemble à KYMRIA dans ce genre de situation chez l'adulte, mais pour l'instant ce sont des études de phase 1, de recherche de dose, etc., donc nous ne sommes pas près d'avoir ces données. En vrai, on ne sait pas.

Serge Kouzan, membre de la CT.- Le laboratoire qui développe KYMRIA pourrait aussi l'étudier chez les adultes.

Etienne Lengliné, Vice-Président.- Ils ont commencé avec un CAR qui ressemble à KYMRIA, parce que KYMRIA dans les phases précoces chez les adultes était trop toxique. C'est pour cela qu'ils ont été un peu plus loin dans leur développement chez les enfants.

Michel Clanet, Vice-Président.- Le chef de projet voulait-il dire quelque chose ?

Un chef de projet, pour la HAS.- Oui, j'avais une remarque et une question à Etienne. Comme une proportion des patients de l'étude avait déjà reçu du BESPONSA et du BLINCYTO, que reste-t-il à cette catégorie de patients ?

Etienne Lengliné, Vice-Président.- Ce sont les soins palliatifs. Il n'y a rien.

Clara Locher, membre de la CT.- Même s'ils n'ont pas été greffés ?

Etienne Lengliné, Vice-Président.- Oui, parce que la greffe sans rémission, pour le coup, ce n'est pas une option. Il faut obtenir une rémission de la meilleure qualité avant d'envisager une greffe donc non, il n'y a rien pour ces patients-là. C'est pour cela que nous sommes en difficulté. Encore une fois, ce sont des patients qui ne sont pas trop sortables de l'hôpital donc c'est d'autant plus compliqué.

Un chef de projet, pour la HAS.- Oui, donc le besoin est plus marqué pour ce sous-groupe que pour le reste.

Etienne Lengliné, Vice-Président.- Tout à fait. Après, on pourrait imaginer évaluer dans un périmètre plus restreint qui serait celui des patients inéligibles ou en échec de blinatumomab ou inotuzumab.

Un chef de projet, pour la HAS.- J'ai un commentaire très rapide pour faire suite à ce qu'a indiqué le chef de projet. En effet, la population dans ZUMA-3 est bien plus restreinte que le libellé d'indication, qui précise simplement des patients âgés de 26 ans et plus en rechute et réfractaires. Le laboratoire a un positionnement dès la première rechute. On peut l'imaginer

comme cela. Je rappelle simplement en effet que l'étude ZUMA-3 a inclus des patients beaucoup plus avancés.

Michel Clanet, Vice-Président.- Nous avons rediscuté cela hier. Nous avons été sensibles, et je parle sous le contrôle d'Etienne, au fait que depuis le début nous évaluons les CAR-T avec des données d'une assez grande faiblesse, sauf peut-être une ou deux fois où nous avons quelques éléments un peu plus importants. Sur le problème du SMR insuffisant, nous nous étions quand même posé quelques questions par rapport aux autres évaluations que nous avons faites antérieurement.

Etienne va nous le dire, mais finalement, pouvons-nous éventuellement restreindre le périmètre et le prendre dans un périmètre restreint, celui soulevé par le chef de projet ?

Etienne Lengliné, Vice-Président.- Oui, je pense que c'est quelque chose qui est envisageable. De toute façon, c'est le périmètre que nous aurions envisagé pour un accès précoce, c'est-à-dire la situation où il n'y a rien.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Là, en plus, tu es en train de dire qu'il n'y a pas tellement de variabilité d'évolution.

Etienne Lengliné, Vice-Président.- Non, il n'y a pas vraiment de doute sur la variabilité d'évolution à ce stade.

Clara Locher, membre de la CT.- Du coup, faut-il proposer un traitement pour lequel à long terme on s'attend peut-être à n'avoir aucune réponse complète ?

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Au contraire, j'ai l'impression que chez ces malades, on sait que si on ne leur fait rien ils vont mourir. C'est ce que j'entends. Non ?

Etienne Lengliné, Vice-Président.- Tout à fait.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Là, s'il y a 55 % de réponses, cela vaut sûrement le coup de tenter. Non ? S'il n'y a pas d'hétérogénéité dans le devenir, le fait qu'il n'y ait pas de groupe comparatif me dérange beaucoup moins.

Etienne Lengliné, Vice-Président.- Je pense que ce que veut dire Clara, c'est la persistance de la réponse.

Clara Locher, membre de la CT.- Compte tenu des effets indésirables.

Hugues Blondon, membre de la CT.- C'est presque une boutade, mais c'était la même chose dans l'estomac que nous avons retoqué ce matin. Ce sont aussi des patients qui ont une évolution inéluctable en dernière ligne vers le décès et pour lesquels je pense que nous pouvons parfois tolérer des niveaux de preuve plus faibles parce qu'on est en dernière ligne et qu'on sait que l'évolution est inéluctable.

Un chef de projet, pour la HAS.- Mais là nous avons des données pour la dernière ligne.

Hugues Blondon, membre de la CT.- Oui, des taux de réponse.

Michel Clanet, Vice-Président.- Je vous propose que nous votions dans le périmètre restreint tel qu'il est proposé là. Cela implique que nous fassions un SMR en miroir. Votons-nous d'emblée le SMR ou votons-nous d'abord entre suffisant et insuffisant ? Nous votons entre un SMR suffisant et un SMR insuffisant dans le périmètre restreint.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Stéphanie Luzio, pour la HAS.- Vous étiez 16 votants. Nous avons 16 voix pour un SMR suffisant.

Michel Clanet, Vice-Président.- Nous votons donc le SMR et l'ASMR, et un SMR en miroir en dehors du périmètre.

Un chef de projet, pour la HAS.- Excusez-moi, les propositions que nous vous avons faites pour la restriction du périmètre vous conviennent-elles ?

Michel Clanet, Vice-Président.- Oui.

Un chef de projet, pour la HAS.- Ce sont les patients en rechute et réfractaires à au moins deux lignes de traitement et en échec ou non éligibles au BLINCYTO ou à BESPONSA.

Michel Clanet, Vice-Président.- Est-ce que cela te convient, Etienne ?

Etienne Lengliné, Vice-Président.- Oui, très bien. Ce sont les critères d'entrée dans l'étude, pour la première phrase.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Stéphanie Luzio, pour la HAS.- Vous étiez 16 votants. Il y a 9 voix pour un SMR important, 7 voix pour un SMR modéré. Ce sera une ASMR V à 16 voix et un SMR insuffisant en miroir par 16 voix.

Michel Clanet, Vice-Président.- Très bien. Nous allons voter l'accès précoce. Nous allons le voter tout à fait dans le périmètre tel qu'il est présenté là également. Je vais vous demander de voter « oui » ou « non », et si c'est « non », nous voterons question après question.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Stéphanie Luzio, pour la HAS.- Il y avait 16 votants et vous avez voté pour l'accès précoce à l'unanimité.

Un chef de projet, pour la HAS.- J'ai une question sur l'accès précoce concernant le critère du plan de développement adapté. Pourriez-vous me préciser certains éléments pour justifier du plan de développement adapté ? Je pense que c'est un élément important dans ce dossier qui ne va pas être facile à rédiger.

Sophie Kelley, pour la HAS.- Je pense que nous pourrions utiliser, dans la doctrine, le petit cas particulier en dernier recours qui permet d'appréhender le critère de présomption d'innovation de façon un peu différente, à moins que quelqu'un ait quelque chose à ajouter.

Michel Clanet, Vice-Président.- Etienne ?

Etienne Lengliné, Vice-Président.- Il n'y aura pas de futur développement. Après, il y aura peut-être des études académiques de phase 3, mais dans longtemps. Il n'y a pas de développement prévu. Après, je pense qu'en effet, il faut voir comment c'est écrit dans la doctrine, mais il me semble qu'il y a des options permettant d'être plus souple. Nous avons prévu la possibilité d'exceptions, il me semble.

Michel Clanet, Vice-Président.- Oui, c'est ce que disait Sophie.

Un chef de projet, pour la HAS.- Peut-être que dans l'indication d'accès précoce, et je parle aussi sous le contrôle de Sophie, vous souhaitez que nous ajoutions la notion de dernier recours, en plus des propositions de restriction que nous avons faites ?

Etienne Lengliné, Vice-Président.- En pratique, c'est du dernier recours. Tel que mentionné, il n'y a pas d'autre recours. Moi, je ne le préciserai pas en plus.

Un chef de projet, pour la HAS.- D'accord, c'est suffisant. Merci.

Michel Clanet, Vice-Président.- Il est évident que nous n'adoptons pas sur table.

Sophie Kelley, pour la HAS.- Même l'accès précoce ? D'habitude nous adoptons les accès précoces sur table. Nous avons aussi la possibilité de l'adopter le 4 janvier, si vous le désirez.

Michel Clanet, Vice-Président.- Je pense qu'il vaudrait mieux. Non ?

Un chef de projet, pour la HAS.- Je pensais que vous parliez du droit commun, mais c'est comme vous voulez pour l'accès précoce.

Michel Clanet, Vice-Président.- Cela m'est égal. C'est comme vous voulez. Si vous voulez l'adopter, vous le soumettrez à Etienne.

Etienne Lengliné, Vice-Président.- Je veux bien relire, oui.

Un chef de projet, pour la HAS.- Bien sûr, ce sera fait. Il y aura donc l'adoption du droit commun le 4 janvier et l'adoption ce jour pour l'accès précoce si cela vous convient.

Michel Clanet, Vice-Président.- Très bien.