



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 7 décembre 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 (lymphome folliculaire) (axicabtagène ciloleucel) (CT-19896) - Examen Extension d'indication**

**M. COCHAT, Président.**- On peut démarrer. On va faire rentrer Madame Vignon.

**M<sup>me</sup> LUZIO, pour la HAS.**- Sur ce dossier, il n'y a pas de déport. Concernant les liens de Madame Vignon, il n'a pas été identifié de liens susceptibles de la placer en situation de conflit d'intérêts.

*(Marguerite Vignon rejoint la séance)*

**M. COCHAT, Président.**- Très bien. Bonjour Madame Vignon. On va voir le dossier de YESCARTA qui va nous être présenté par notre chef de projet. Puis on vous écouterait. On a deux autres rapporteurs, Etienne Lengliné et Clara Locher, mais qui a eu un imprévu, mais on aura son rapport écrit.

**Un chef de projet pour la HAS.**- Très bien. Vous examinez aujourd'hui la spécialité YESCARTA, le axicabtagène ciloleucel dispersion pour perfusion, dans le cadre de sa demande d'extension d'indication sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication : traitement des patients adultes atteints de lymphome folliculaire réfractaire ou en rechute après au moins trois lignes de traitement systémique. Cette demande fait suite à l'obtention d'une AMM européenne le 21 juin 2022.

Pour rappel, le collège de la HAS a émis le 14 avril 2021 un avis favorable à l'accès précoce pré-AMM pour YESCARTA, dans une indication similaire à l'indication de l'AMM. Pour cette demande d'extension de prise en charge, le laboratoire sollicite un SMR important, une ASMR de niveau IV dans la stratégie thérapeutique et ne revendique pas d'intérêt de santé publique.

Cette demande repose essentiellement sur des données d'efficacité et de tolérance de l'étude ZUMA-5. C'est une étude de phase II non comparative et en ouvert, menée chez des patients atteints de lymphome non hodgkinien indolent en rechute ou réfractaire du type lymphome folliculaire de grade 1 à 3 A ou lymphome de la zone marginale, nodale ou extra-nodale.

Le critère de jugement principal était le pourcentage de réponses objectives. Ces données cliniques vous seront présentées par le Docteur Marguerite Vignon. En complément, le laboratoire a soumis une comparaison indirecte entre l'étude ZUMA-5 et l'étude SCOLAR-5. Les conclusions sur cette comparaison vous seront présentées avec les conclusions du Docteur Clara Locher. Je laisse à présent la parole à nos experts, Docteur Marguerite Vignon, Clara Locher et Etienne Lengliné.

**M<sup>me</sup> VIGNON.**- Parfait. Merci beaucoup de m'avoir proposé d'examiner ce dossier sur l'indication du YESCARTA après trois lignes thérapeutiques dans le lymphome folliculaire. Je vais commencer par un bref rappel sur la pathologie. Le lymphome folliculaire, c'est une hémopathie fréquente qui touche surtout les sujets caucasiens. Le lymphome, c'est la sixième

cause de cancer en France et le lymphome folliculaire représente le sous-type le plus fréquent de lymphome.

C'est une pathologie qui est vraiment le plus souvent indolente dans la présentation, avec un diagnostic initial qui repose sur l'apparition de ganglions, très rarement des signes généraux. Chez les patients de faibles masses tumorales, on peut proposer une surveillance seule.

Chez des patients qui ont une forte masse tumorale, on propose un traitement et des progrès majeurs ont été faits dans les années précédentes, surtout par l'arrivée des anti-CD20 d'abord en association avec la chimiothérapie, puis en traitement d'entretien post-première ligne. On a aussi maintenant l'arrivée des nouveaux anti-CD20 qui améliore encore le pronostic, avec en particulier l'obinutuzumab.

Je voulais juste rappeler ce très bon pronostic de cette pathologie, avec une survie à dix ans qui s'améliore, quelle que soit la classe d'âge, et qui est au-delà de 80 %, et des patients qui peuvent vivre avec leur pathologie de manière non symptomatique pendant une période de leur vie. On distingue immédiatement un sous-groupe de patients qui est beaucoup plus grave, qui sont les patients traités en première ligne et qui rechutent dans les 24 mois, donc sous traitement d'entretiens. Ils sont dits réfractaires au rituximab. Chez ces patients, la survie est nettement moins bonne, avec une survie à cinq ans qui est plutôt de 50 %, ce qui rejoint plutôt les lymphomes B diffus à grandes cellules. Ce sont ces patients qui sont éligibles à l'autogreffe en première ligne.

La stratégie thérapeutique, actuellement, c'est en première ligne, en cas d'indication de traitement, un anti-CD20 et la chimiothérapie. En deuxième ligne, on peut réutiliser la chimiothérapie en cas de réponse prolongée, mais de plus en plus, on a accès au revlimid, et on propose, comme je vous le disais, une autogreffe chez les patients les plus graves. En troisième ligne, on a l'indication invalidée 0.07.17 qui peut être proposée dans cette indication. On peut également proposer une chimiothérapie. On n'a effectivement pas de comparateurs cliniquement pertinents dans l'indication qui est revendiquée par le laboratoire, en quatrième ligne. Il n'y a pas de recommandation établie de l'ESMO dans cette situation.

On peut donc considérer que l'on a un besoin médical non couvert dans cette pathologie. Il est non couvert, au-delà de la troisième ligne et également, comme je vous le disais, chez ce sous-groupe de patients qui est de pronostic défavorable.

Je vais vous présenter les données du laboratoire. Je voulais juste revenir sur la question de qui sont les patients qui vont être concernés par ce traitement de quatrième ligne. Comme je vous le disais, on a tout de même des survies qui sont prolongées. Il y a des données épidémiologiques qui sont présentées dans le laboratoire, qui sont confirmées aussi par des données américaines.

On considère que 10 à 15 % des patients, finalement, auront besoin d'un traitement de quatrième ligne. Cela ne représente tout de même pas la majorité des patients, parce qu'ils peuvent décider d'autre chose dans le suivi de leur maladie. Chez ces patients, même en

quatrième ligne, il y a des durées de réponse qui sont courtes, qui sont de l'ordre d'un an, mais des survies à trois ans qui sont de l'ordre de 50 %.

C'est juste pour remettre en perspective le fait que c'est une maladie indolente et que même chez des patients réfractaires, on peut avoir des survies de trois ans, une pathologie qui n'évolue pas rapidement, sauf dans certains sous-cas particuliers.

L'analyse qui est présentée par le laboratoire, c'est l'étude ZUMA-5. C'est une analyse de phase II multicentrique pour refaire un point sur la population qui est étudiée. C'est une analyse qui avait étudié des patients folliculaires et lymphomes de la zone marginale. On est vraiment dans une analyse de sous-groupes puisqu'on ne s'intéresse qu'aux patients qui ont un lymphome folliculaire. Et dans cette population, on ne va s'intéresser qu'aux patients qui ont plus d'un an de traitement et qui au-delà de la troisième ligne. Ce n'est donc pas l'ensemble de la population qui a été inclus. Finalement, les résultats sont présentés sous un sous-groupe de 53 patients pour les données d'efficacité et 79 patients pour les données de tolérance.

Encore une fois, on peut comprendre qu'il n'y a pas eu d'essai randomisé du fait de l'absence de comparateurs pertinents. Le critère de jugement qui est retenu, c'est la réponse objective. C'est tout à fait un critère de jugement pertinent si on veut un résultat rapide, puisque la réponse est objective au bout d'un mois. Mais encore une fois, dans cette pathologie, on a absolument besoin d'un suivi à long terme. Les données qui ont été redonnées par le laboratoire récemment, avec le suivi à 36 mois sont extrêmement importantes. Les résultats sont spectaculaires en termes de réponse objective, avec un taux de réponse objective qui est de 94 %. Parmi ces réponses, il y a 78 % de réponses complètes. On n'a aucun médicament actuellement à ce niveau de traitement qui peut donner des résultats pareils.

Ce qui est tout de même intéressant, c'est qu'à 36 mois, 51 % des patients sont toujours répondeurs avec une courbe en plateau. On a l'impression que l'on a des patients qui gardent leur réponse complète à trois ans, chez au moins 50 % des patients. Parce que je vous disais que dans les données épidémiologiques, on est plutôt avec un taux de réponse, une EFS qui est autour de 16 mois.

Ce qui est important, et qui fait la force de cette étude, c'est la population de l'étude. Ce sont des patients qui sont extrêmement lourdement prétraités. Ils ont 60 ans en médiane d'âge. Il y a tout de même une inclusion jusqu'à 79 ans. Ce sont des patients qui ont tous reçu un anti-CD20. Un tiers d'entre eux ont été autogreffés, 20 % d'entre eux sont réfractaires à la dernière ligne et 50 % d'entre eux ont rechuté dans les deux ans suivant un anti-CD20. On est vraiment face à une population lourdement prétraitée, ce qui renforce le caractère très impressionnant des résultats en termes de réponses objectives.

En termes de tolérance, ce qu'on peut dire, c'est qu'on observe les effets secondaires attendus des CAR-T cells, avec tout de même un taux de CRS qui est relativement faible, qui est de l'ordre de 6 %, ce qui n'est pas très important tout de même, et un décès à J7. J'ai tout de même relevé 20 % d'encéphalopathie, ce qui n'est tout de même pas négligeable qui sont rentrés dans l'ordre dans la majorité des cas possiblement liés, je pense, à un âge un peu plus

avancé des patients, puisqu'on a une moyenne d'âge autour de 60 ans par rapport à d'autres essais qu'on connaît dans les CAR-T cells.

Ce qu'il faut relever, c'est tout de même un taux extrêmement important de complications infectieuses puisque dans l'analyse à 36 mois, on a quasiment 20 % des patients qui ont présenté une infection de grade supérieur ou égal à 3. On a des décès par infection opportuniste, une LEMP chez un patient qui a été traité deux fois par CAR-T cell, des pneumonies COVID, des sepsis, et une nécessité absolue de suivi à long terme. Parce que ces décès sont facilement au-delà du centième jour, voire du trois centième jours. Ce sont donc des décès tardifs.

Le laboratoire présente également des données de comparaison indirecte. Ils ont fait un mix de trois études : deux études observationnelles et un essai clinique. Les données de ces études rapportent qu'à ce niveau de lignes thérapeutiques, ils observent un taux de réponse global à 40 %. Ils comparent aux 98 % de l'essai. Ce sont des données qu'il faut prendre avec prudence puisqu'ils argumentent la comparativité des populations, mais on a toujours du mal à analyser ces résultats.

Ce sont des patients qui ont été traités de manière plus ancienne, finalement souvent avant 2017, avec un arsenal thérapeutique différent. Je trouve donc que les choses sont difficiles à évaluer.

Pour conclure sur l'apport de ce médicament, nous n'avons pas de comparateurs cliniquement pertinents. Il faut tout de même relever qu'il y a une autorisation d'accès précoce qui a été donnée à un autre CAR-T cell, KYMRIAH, avec des indications qui sont légèrement différentes. Ils se positionnent plutôt en troisième ligne, mais ce sont des patients plus réfractaires. Je ne sais pas très bien comment les choses vont se passer. Si on va dire que les patients réfractaires, ce serait KYMRIAH, il y a un flou sur le positionnement des deux CAR-T, de l'un par rapport à l'autre.

L'impact sur la mortalité est à confirmer parce qu'encore une fois, sans CAR-T cell, la survie n'est pas si mauvaise chez ces patients donc il faut faire attention à l'interprétation des résultats. Bien sûr, le CAR-T cell impacte l'organisation de la prise en charge, et comme je vous le disais, la stratégie thérapeutique est à redéfinir. Je pense que la population cible des CAR-T cells est à redéfinir. Il y a un besoin médical non couvert chez ces patients, mais surtout chez les patients jeunes réfractaires au traitement de première ligne. Ne faut-il pas utiliser les CAR-T cells plus précocement ? Mais chez cette population sélectionnée. Il y a aussi un besoin médical non couvert chez les patients qui ont une transformation en lymphome B diffus à grandes cellules, mais c'est encore une étude supplémentaire.

On aura besoin de suivre à long terme les infections, et on aura besoin de suivre les résultats de l'essai randomisé en troisième ligne qui est en cours, et qui va nous donner des données comparatives. Je suis à votre disposition s'il y a d'autres questions.

**M. COCHAT, Président.** - Merci beaucoup. On va écouter Etienne Lengliné maintenant, et Clara Locher nous a rejoints finalement. On pourra l'écouter tout à l'heure.

**M. LENGLINE, Vice-Président.** - Je vais aller très vite parce que tout a été dit globalement. C'est un dossier qu'on avait vu déjà avec les mêmes données en accès précoce. Surtout il a un corpus de données qui ressemblent à d'autres évaluations de CAR-T cell.

Sur la maladie, sur la stratégie thérapeutique, cela a été rappelé par le Docteur Vignon. Je n'y reviens pas.

On a en effet une étude de phase II qui avait une population d'inclusion qui était bien plus large que la population d'AMM, et la population de remboursement.

Je n'ai pas réussi à bien comprendre la justification du laboratoire d'avoir restreint leur demande aux plus de troisième ligne, alors qu'ils avaient inclus des patients qui étaient possiblement moins avancés. Ce n'est pas vraiment justifié, dans leur NIT.

Sur l'étude en elle-même, elle vous a été rappelée. En effet, la plupart des patients avaient été, avaient été largement prétraités. On peut noter qu'il n'y avait que 19 % de préexposition à l'idelalisib, du revlimid aussi à assez peu de patients. C'est toujours très compliqué de récapituler les différentes lignes de traitement antérieur, puisqu'elles sont adaptées notamment au profil de rechute des uns et des autres, et qu'il n'y a pas vraiment de hiérarchie au-delà de la première rechute entre les différents traitements.

Mais ce n'est pas toujours très simple, je trouve dans ces essais, dans des phases très avancées, de comprendre vraiment le parcours. Il n'y a pas de parcours très homogène. Le critère de jugement, ils ont pris un critère de réponse globale avec une hypothèse statistique basée sur la réponse globale. On sait tout de même maintenant que ce n'est pas un très bon critère puisque la réponse globale, c'est la somme des réponses complètes et des réponses partielles. Globalement, les patients qui obtiennent comme meilleure réponse une réponse partielle leur devenir en termes de survie sans progression ou de survie globale, c'est le même que ceux qui n'ont pas répondu.

Si l'on veut vraiment un critère intermédiaire, c'est tout de même plus pertinent de prendre la réponse complète comme critère intermédiaire plutôt que la réponse globale, qui mélange des patients qui vont avoir des devenir très différents.

Néanmoins ce critère est très porté par la réponse complète. La plupart des patients qui ont une réponse ce sont des réponses complètes. L'hypothèse considérait que le traitement standard devait donner plus de 40 %, et était basé essentiellement sur les essais idelalisib, avec des populations et des contextes qui n'étaient pas vraiment similaires. Cela peut être dans les points de discussion.

J'avais une question, pour laquelle je n'ai pas trouvé non plus la réponse. C'est qu'on sait qu'un des risques auxquels sont exposés les patients qui ont des lymphomes folliculaires, et en particulier les patients qui sont réfractaires et rechutent, c'est le risque de transformation en lymphome de haut grade. Ce qui fait tout de même préconiser qu'il y ait une biopsie qui soit faite au moment des rechutes. Ce n'était pas très clair de savoir si les patients avaient pu être inclus avec une biopsie historique qui datait d'une ou plusieurs lignes intérieures ou s'il fallait une nouvelle biopsie pour être inclus.

Dit autrement, qu'il n'y avait pas de patients inclus qui avait un lymphome folliculaire transformé qui change un peu la donne puisqu'on sait que les CAR-T cells dans des lymphomes plus agressifs, ont montré une efficacité.

Le problème de ces études finalement principales reste le problème d'une étude de phase II, non comparative, avec un biais de sélection qui est inquantifiable et des maladies qui sont relativement indolentes, pour lesquelles on a vraiment besoin d'avoir une période de suivi importante pour avoir une idée de la pertinence clinique de la durée de réponse.

C'est compliqué toujours d'avoir une évaluation d'éventuellement de la quantité d'effets, si elle est aussi importante que rapportée.

Sur la toxicité, on connaît YESCARTA maintenant, on l'a vu déjà dans plusieurs contextes, il faut noter tout de même que la toxicité neurologique est plus importante qu'avec l'autre CAR-T cell anti-CD19, le KYMRIA, avec une toxicité qui est généralement de faible grade, mais tout de même dans 15 % des cas supérieurs à grade 3, qui doit envisager le traitement avec plus de prudence chez des patients fragiles ou âgés, ou avec des comorbidités, avec aussi des syndromes de relargage de cytokines qui pour le coup, sont globalement dans les mêmes ranges qu'avec KYMRIA. Mais 15 % de patients vont être hospitalisés en réanimation dans l'étude clinique qui a déjà inclus probablement des malades assez sélectionnés, et qui devaient avoir un score OMS soit de 0, soit de 1, etc., en « vie réelle » peut-être chez des patients plus fragiles ou plus âgés, attention tout de même à la toxicité.

C'est un dossier qui est tout de même assez similaire au dossier KYMRIA, que nous avons déjà évalué, par deux fois en accès précoce et en droit commun. Je n'ai pas grand-chose à rajouter.

**M. COCHAT, Président.** - Très bien, merci, Clara.

**M<sup>me</sup> LOCHER, membre de la CT.** - Pareil, rapidement, on dispose d'une étude de phase II pour laquelle c'est important de souligner qu'il y a eu de très nombreux amendements en cours d'étude. Ce sont des amendements qui ont touché à la fois le nombre de sujets inclus, la population incluse, le rajout d'analyses intermédiaires, la modification des critères de jugement, ce qui n'est pas habituel, d'autant plus si c'est la seule étude qu'ils souhaitent apporter dans cette indication.

Le deuxième point que je veux souligner sur l'étude ZUMA-5, c'est le fait que la population incluse ne correspond pas à la demande d'autorisation de mise sur le marché. Puisqu'ils avaient également inclus des lymphomes de la zone marginale. Le fait de restreindre l'indication à partir de la troisième ligne, les patients qui étaient en deuxième ligne ne sont pas inclus dans l'étude.

Pour rajouter un peu de complexité dans les parts, il y a cinq patients qui sont également exclus de cette analyse principale parce que leur diagnostic de lymphome folliculaire n'a pas été confirmé au niveau du laboratoire central. C'est plein de petites choses qui s'accumulent et qui modifient la population d'analyse.

Ensuite, sur la comparaison indirecte, elle n'était pas prévue au protocole. Elle a été rajoutée a posteriori, avec notamment des limites concernant le choix des sources qui vont servir à ce comparateur externe.

Là, on est sur des sources multiples, avec une période qui reste assez large, comme cela a été dit, entre 2013 et 2019, et la difficulté à savoir si les patients sont pris en charge de la même façon pendant cette période, que pendant la période de l'étude de phase II. Il y avait des problèmes liés à la sélection des patients et au fait de ne pas pouvoir assurer la totalité des biais de confusion potentiels, donc la mise en garde habituelle sur les comparaisons indirectes, à savoir d'être très prudent sur l'interprétation des résultats. Certes ils sont encourageants, mais n'ont pas une méthode robuste pour assurer la causalité et garantir la taille d'effet dans ce contexte.

Voilà ce que j'avais à rajouter globalement sur le niveau de preuve de YESCARTA.

**M. COCHAT, Président.**- Très bien. On a une question de Sylvie Castaigne.

**M<sup>me</sup> CASTAIGNE, membre de la CT.**- Oui, je voulais vous demander à tous les deux. Marguerite Étienne, si le Pet scan était un des critères d'évaluation avant le traitement et l'un des critères de réponse ?

**M. LENGLINE, Vice-Président.**- Oui, la réponse a été évaluée par Pet scan.

**M<sup>me</sup> CASTAIGNE, membre de la CT.**- Parce que cela permet d'affiner la réponse objective, comme tu as dit

**M<sup>me</sup> VIGNON, membre de la CT.**- C'est vrai. Mais contre, je n'ai pas les données sur la biopsie effectivement.

**M. LENGLINE, Vice-Président.**- Il me semble qu'il y avait aussi des patients qui avaient été exclus, Clara, tu me corriges parce qu'ils n'étaient pas évaluables. Ils n'avaient pas été bien évalués sur des critères tumorales avant l'injection. Il faut que je revérifie cela.

**M<sup>me</sup> LOCHER, membre de la CT.**- Pareil sur le biais d'attritions, j'ai un doute. Je ne l'ai pas noté. C'est toujours la question : qu'est-ce que le départ de l'étude, c'est la leucaphérèse ?

**M. LENGLINE, Vice-Président.**- Pour être inclus, c'est la leucaphérèse. Il fallait avoir envoyé un produit frais. Cela veut dire toujours pareil : sélectionner le patient en amont et demander un créneau de production à l'industriel. A ce moment-là, le patient est inclus, donc il y a toujours le biais de temps d'immortalité.

Dans un contexte de maladie plus indolente, cela pose peut-être un peu moins de problèmes que pour un lymphome à grandes cellules ou une leucémie aiguë. Mais oui, il fallait avoir une leucaphérèse pour être inclus. Ils étaient inclus le jour de leucaphérèse.

**M<sup>me</sup> LOCHER, membre de la CT.**- Visiblement non, on n'en a pas perdu au moment de leucaphérèse, si je comprends bien, le *flushart*. Ils sont exclus avant la leucaphérèse parce qu'ils ne répondent pas aux autres critères d'inclusion.

**M<sup>me</sup> CHEVRET, membre de la CT.**- Non, il y en a cinq qui n'ont pas été traités et qui ont eu une leucaphérèse dans le *flushart*. Dans le Lancet, c'est sur l'ensemble, ce n'est pas sur cette sous-population, mais ils disent bien qu'il y en a 5 qui n'ont pas été traités.

**M<sup>me</sup> LOCHER, membre de la CT.**- Sur le *flushart* que j'ai dans les parts, ils n'y sont pas.

**M. LENGLINE, Vice-Président.**- Ce qui est un peu compliqué, c'est que parfois, on dépouille toute la population de l'étude ensuite, on réduit à ceux qui sont en troisième ligne, ceux qui n'ont pas de lymphome de la zone marginale. C'est toujours, ce n'est pas très simple à suivre.

**M. COCHAT, Président.**- Tu as une autre question, Sylvie Castaigne ?

**M<sup>me</sup> CASTAIGNE, membre de la CT.**- J'ai une question pour Marguerite, on a eu un débat tout à l'heure subliminal. Considères-tu que l'autogreffe est un traitement à recommander dans les rechutes de lymphome folliculaire ?

**M<sup>me</sup> VIGNON.**- En première rechute, pour l'instant, c'est un traitement versus quelque chose d'autre ?

**M<sup>me</sup> CASTAIGNE, membre de la CT.**- En général, dans les recommandations, l'autogreffe de cellules souches.

**M<sup>me</sup> VIGNON.**- L'autogreffe est recommandée chez les patients qui rechutent dans les deux ans suivant la première ligne, donc la sous-population des patients réfractaires au rituximab. Mais c'est vrai que vu les nouvelles alternatives thérapeutiques, au-delà, non, ce n'est pas un traitement. Deux ans et demi ou trois ans, on peut discuter, mais pour des revues tardives, non ce n'est pas encore recommandé.

**M. COCHAT, Président.**- Merci.

**M. COCHAT, Président.**- Très bien. Merci Sylvie Chevret.

**M<sup>me</sup> CHEVRET, membre de la CT.**- J'ai juste vérifié, parce que pour en rajouter une couche sur la comparaison indirecte, elle n'a pas été faite sur la population des trois lignes et plus en plus. Ils l'ont faite sur une autre population. D'ailleurs, ils font des analyses en sous-groupes, mais une fois qu'ils ont déjà calculé des poids. Je trouve qu'elle est encore plus de plus mauvaise qualité que la précédente.

**M<sup>me</sup> VIGNON.**- Je suis d'accord. Ils ont vraiment choisi un sous-groupe assez rare finalement pour l'AMM.

**M<sup>me</sup> CHEVRET, membre de la CT.**- Oui, mais d'habitude, quand tu choisis un sous-groupe, tu pourrais faire l'analyse, la comparaison indirecte sur ce sous-groupe. Ils ont calculé des poids sur une population complète, après, ils ont fait un sous-groupe.

**M<sup>me</sup> LOCHER, membre de la CT.**- Oui, globalement, elle n'est pas de très bonne qualité. Elle a été prévue a posteriori. Il y a des sources de données multiples avec une partie rétro, une partie prospective. C'est difficile de savoir ce qu'on compare.

**M<sup>me</sup> CHEVRET, membre de la CT.**- Ce qui m'a étonnée, c'est qu'il disait que c'était une base multinationale, et ils disent tout de même qu'ils ont gardé, ce qui était plutôt bien, les mêmes sites que ceux de l'essai. Dans l'essai, il n'y avait pas tous ces centres européens. Cela m'a étonnée que tous ces Anglais, Espagnols, Portugais participent à un article sur la comparaison indirecte alors qu'ils n'ont pas inclus de malades. Je ne suis pas sûr d'avoir compris pourquoi ils sont là.

**M. COCHAT, Président.**- Ils étaient peut-être dans la liste, mais ils n'ont pas eu de malades, c'est probablement cela.

**M<sup>me</sup> CHEVRET, membre de la CT.**- Inversement, il y a deux centres français qui ont inclus des malades dans ZUMA-5, et il n'y en a qu'un seul qui signe la comparaison directe. Les Lillois ont disparu.

**M. COCHAT, Président.**- Avez-vous d'autres questions ou commentaires ? Dans ce cas, Madame VBignon, merci beaucoup pour votre présentation et vos réponses. A une prochaine fois, bon après-midi, merci.

*(Marguerite Vignon quitte la séance)*

**M. COCHAT, Président.**- Avez-vous des commentaires ?

**M. LENGLINE, Vice-Président.**- C'est logique d'aligner sur le dossier KYMRIA, qui est tout de même assez similaire.

**M. COCHAT, Président.**- OK, Effectivement, on propose de s'aligner. C'est un SMR important, ASMR V, en précisant qu'on sera préneur de nouvelles données dès qu'ils les auront, compte tenu de la faiblesse des données actuelles.

**M. LENGLINE, Vice-Président.**- Et d'inclure tous les patients dans le registre Descartes.

**M. COCHAT, Président.**- Oui.

**M. MERCIER, membre de la CT.**- Y a-t-il une étude de phase III prévue ?

**M. LENGLINE, Vice-Président.**- Oui, comme d'habitude, dans des phases moins avancées.

**M. COCHAT, Président.**- Je fais une parenthèse, là, Étienne, mais on s'est dit plusieurs fois qu'on aimerait bien avoir des comparaisons de CAR-T entre eux. C'est évident dans l'absolu, mais je ne vois pas bien comment on va y arriver, parce que ce ne sont pas les industriels qui vont initier ces comparaisons.

*Plusieurs personnes parlent en même temps*

**M. COCHAT, Président.**- Ou il faudrait des PHRC, des trucs comme ça qui permettraient...

**M. LENGLINE, Vice-Président.**- La comparaison indirecte qui a été faite par Descartes, qu'on nous a présenté l'autre jour, dans la *Nature medecine*, est plutôt de bonne qualité.

**M. COCHAT, Président.**- Oui, mais idéalement j'aurais bien voulu une comparaison directe. En théorie, on a les moyens de la faire. En pratique c'est difficile.

**M. LENGLINE, Vice-Président.**- C'est au groupe coopératif. C'est sûr que ce ne sont pas les industriels qui vont faire cela. C'est au LYSA de...

**M<sup>me</sup> CHEVRET, membre de la CT.**- Le problème, ça va être le coût.

**M. LENGLINE, Vice-Président.**- Après, si tu utilises les produits, si tu fais un essai académique avec des produits qui sont commercialisés, il n'y a pas à demander un financement ou la fourniture gratuite du médicament.

**M. COCHAT, Président.**- Jean-Christophe Lega.

**M. LEGA, membre de la CT.**- Une question. Dans le paradigme des CAR-T cells, n'est-on pas moins-disant que par rapport à d'autres spécialités ? Si je comprends, si vous mettez un SMR important, vous considérez que le comparateur est pertinent, ce qui n'est franchement pas le cas. L'étude mono-bras dans un sous-groupe...

**M. COCHAT, Président.**- Le comparateur impacte plutôt l'ASMR, donc on lui met un V.

**M. LENGLINE, Vice-Président.**- Je n'ai pas entendu le début de la question.

**M. LEGA, membre de la CT.**- L'espèce d'équité en fonction des contextes pharmacologiques où on voit que... Sur des spécialités, je vous l'ai déjà dit en cardiovasculaire, par exemple, c'est une étude en ouvert quasiment on pourrait ne pas prendre la molécule, et dans d'autres spécialités, cela ne pose aucun problème, alors que le biais d'évaluation est aussi important sur le critère de jugement cardiovasculaire. Là-dessus, c'est un autre. Là, on a un groupe de comparaison, l'étude mono-bras pour faire simple. En plus, sur l'étude en sous-groupe, on a déjà discuté de la pertinence et sur la doctrine, comparaison directe : non, justifié : non, SMRI.

**M. CLANET, Vice-Président.**- Jean-Christophe, tu as raison. Depuis le début où l'on évalue les CAR-T, on a été très favorable vis-à-vis des CAR-T parce que c'étaient des CAR-T probablement. Mais là, il est difficile de faire différemment de celui que l'on vient de voir, il n'y a pas longtemps.

**M. LENGLINE, Vice-Président.**- Les premières évaluations des CAR-T DLBCL, YESCARTA avait eu une ASMR III avec une étude de phase II non randomisée.

**M. LEGA, membre de la CT.**- Pensez-vous qu'à un moment, on pourrait dire, et là vous le dites, comment être mieux-disant finalement ? Imaginez que l'on a une étude versus *standard of care* j'imagine, le prochain coup.

**M. LENGLINE, Vice-Président.**- Elles vont venir. Dans tous les contextes que l'on voit, on commence ailleurs. Je vous rappelle que dans la première rechute de DLBCL, on les a vus les études comparatives, donc on va les voir. C'est sûr qu'il y a eu un contexte assez favorable pour ces lignes très avancées, qui ont tout de même inclus des patients qui avaient cinq ou six lignes de traitement. Mais les études comparatives, on va les voir.

**M. LEGA, membre de la CT.-** Ce sera du V dans la strate. Peut-être que je me plante, mais il y aura un alignement systématiquement en l'absence d'essai to head 0.36.07 entre les CAR-T cells.

**M. COCHAT, Président.-** C'est logique. Actuellement, c'est logique. Le chef de projet voulait intervenir.

**Un chef de projet pour la HAS.-** C'était simplement pour préciser que ce n'était pas limité aux CAR-T, le fait d'avoir des ASMR V en cas d'étude non comparative, puisque c'est aussi le cas pour certaines molécules en oncologie solide.

**M. LENGLINE, Vice-Président.-** C'est ce qu'on a mis parfois dans des contextes où on considère qu'il pourrait y avoir une place dans la stratégie, que l'on a suffisamment d'éléments pour prendre au remboursement, vu les maladies très graves, ou je ne sais pas, des preuves très peu robustes. Mais c'est vrai que dans d'autres contextes, le SMRI pourrait tout à fait être justifié.

**M. COCHAT, Président.-** OK. Je propose qu'on passe au vote, Stéphanie. Il n'y avait pas de demande d'ISP.

*(Il est procédé au vote par appel nominatif.)*

*SMR important : 20*

*Abstention : 2*

*ASMR V : 20*

*Abstention : 2*

**M<sup>me</sup> LUZIO, pour la HAS.-** Vous étiez 22 votants. Il y a 20 voix pour SMR important et 2 abstentions et 20 voix pour ASMR V et 2 abstentions.

**M. COCHAT, Président.-** OK, très bien. On peut peut-être l'adopter sur table, celui-là ?

**Un chef de projet pour la HAS.-** Pour l'adopter sur table, pourrait-on plutôt l'adopter la semaine prochaine ?

**M. COCHAT, Président.-** Sans problème. Cela dépend surtout de vous.

**Un chef de projet pour la HAS.-** Je préférerais la semaine prochaine.

**M. COCHAT, Président.-** Sans problème. Merci.

## Index

*Nous vous informons que nous n'avons pas pu vérifier l'orthographe des termes suivants :*

to head .....13

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