



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 18 janvier 2023

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. Audition extension d'indication : YESCARTA (lymphome folliculaire) (axicabtagène ciloleucel) (CT-19896) GILEAD SCIENCES

M. le P^r COCHAT, Président.- Bonjour Messieurs, Mesdames de GILEAD. On va revoir YESCARTA. Il va nous être présenté par notre chef de projet. Ensuite, vous aurez 15 minutes précises de présentation, puis on aura 10 minutes d'échanges. Malheureusement, je devrais vous laisser à 15 heures 30. C'est le premier vice-président, Michel Canet, qui prendra le relais.

Un chef de projet, pour la HAS.- Bonjour à tous. Aujourd'hui, nous recevons le laboratoire GILEAD pour la demande d'extension de l'indication YESCARTA, axicabtagène ciloleucel, dispersion pour perfusion sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication : YESCARTA est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints de lymphome réfractaires ou en rechute après au moins deux lignes de traitement systémique. Pour rappel, la commission a octroyé lors de l'examen du dossier le 7 décembre 2022, un SMR important et une ASMR V dans cette indication.

Les précédentes conclusions de la commission avaient été motivées par l'incertitude sur l'efficacité relative de ce traitement considérant :

- l'absence de comparaison directe, de la faiblesse méthodologique et de la comparaison indirecte fournie ;
- du profil de tolérance marqué par une toxicité significative à court et moyen terme ;
- des incertitudes sur l'efficacité clinique et la tolérance à plus long terme.

De plus, la commission avait précisé dans le libellé de l'ASMR qu'en l'état actuel des données et dans l'attente des résultats de l'étude de phase III randomisée ZUMA-22, YESCARTA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu.

Pour son audition, le laboratoire fait de nouvelles revendications en termes d'ASMR. Je laisse la parole au laboratoire.

M. HAUVESPRE.- Merci beaucoup pour cette introduction. Bonjour à toutes et à tous. Je me présente rapidement. Adrien Hauvespre, je suis le Directeur Accès au pour GILEAD KITE France. Je suis accompagné par le Docteur Dominique Tonelli, Directrice Affaires Médicales Europe Thérapie cellulaire et le Docteur Clémentine Baujat, Directrice Accès au marché France pour la Thérapie cellulaire. Nous espérons beaucoup de cette audition suite au projet de l'avis YESCARTA concernant notre demande d'extension d'indication dans le traitement des patients adultes atteints de lymphome folliculaire réfractaires ou en rechute après au moins trois lignes de traitement systémique. GILEAD KITE est fortement impliqué dans la mise à disposition de nouveaux traitements de thérapie cellulaire depuis 2017.

Pour rappel, nous avons mis à disposition deux spécialités, YESCARTA et TECARTUS, qui dispose d'un total de cinq indications bénéficiant d'une autorisation de mise sur le marché. Nos spécialités ont permis de traiter plus de 1 000 patients en France. Cela a été permis, c'est un élément important, par la production 100 % européenne pour les patients français, permettant ainsi de répondre à l'enjeu majeur de la mise à disposition de nos traitements des délais réduits et toujours de même niveau de qualité.

Nous avons également contribué à la mise en place du registre DESCAR-T par le LYSARC. Aujourd'hui, nous nous félicitons que l'ensemble des patients traités y sont inclus, qu'il s'agisse de patients de droit commun ou en accès précoce.

Enfin, nous disposons aussi de la revue de l'utilisation de plus de cinq ans chez les patients en troisième ligne du lymphome diffus à grandes cellules B, ce qui permet d'avoir confiance dans le bénéfice apporté à long terme par YESCARTA.

Nous sollicitons cette audition sur le traitement des patients atteints par le lymphome folliculaire compte tenu de l'absence de reconnaissance du bénéfice clinique apporté par YESCARTA justifiée dans le projet d'avis par des raisons méthodologiques, mais aussi par analogie aux récentes évaluations d'autres traitements de thérapie cellulaire. Cependant, il est important de signaler que chaque traitement CAR-T dans son indication est porteur d'une valeur qui lui est propre. Nous pensons qu'un CAR-T peut être évalué différemment des autres. Je rappelle à ce sujet que notre demande initiale pour YESCARTA dans l'indication du lymphome folliculaire était une demande d'amélioration du service militaire rendu mineur, donc une ASMR IV et non une ASMR III, le niveau attribué à YESCARTA dans sa première indication.

Nous demandons à la commission de reconnaître le besoin médical non couvert que représente aujourd'hui la quatrième ligne du lymphome folliculaire. Nous sollicitons également à nouveau la reconnaissance d'une amélioration du service médical rendu mineur dans le périmètre de prise en charge car nous sommes convaincus du bénéfice apporté chez les patients qui sont aujourd'hui sans alternative thérapeutique.

Pour poursuivre la présentation, je passe la parole au Docteur Baujat.

M^{me} le D^r BAUJAT. - Nous voulions rappeler à la commission que le développement de YESCARTA dans le lymphome folliculaire à un stade avancé a débuté en juin 2017 avec ZUMA-5, un essai de phase II non comparatif ayant inclus des patients en troisième ligne et plus de lymphome folliculaire. Juin 2017, c'est-à-dire avant toute première évaluation de CAR-T par les autorités réglementaires de remboursement. En France, YESCARTA, premier CAR-T évalué par la Commission de la transparence, l'avait été en décembre 2018 sur la base d'un data package du même type que celui de ce dossier, à savoir une phase II non comparative avec un an de recul seulement au moment de l'évaluation, dans une situation de fort besoin médical. La commission lui avait accordé une ASMR III confirmée en 2021.

Prenant en compte les retours des autorités sur ces évaluations, le laboratoire a décidé d'attendre pour avoir un recul supplémentaire au moment de la soumission aux autorités réglementaires, mis en place l'étude SCHOLAR avec un travail d'une équipe dédiée qui n'avait pas accès aux données de l'essai ZUMA-5 et constitué de deux sous-équipes, une équipe d'investigateurs et une équipe d'analystes, non autorisées à communiquer entre eux afin de limiter les biais dans l'exécution de l'étude, malgré son démarrage tardif.

Il est ainsi qu'en juillet 2021, le laboratoire a sollicité une AMM en quatrième ligne et plus de lymphome folliculaire qui représentent 61 % des patients inclus dans notre étude, représentatifs d'une situation en impasse thérapeutique avec un fort besoin médical et pour laquelle le design non comparatif était justifié. Nous avons pu fournir à la HAS, pour son évaluation en décembre 2022, des données avec plus de trois ans de recul dans cette population en quatrième ligne et à fort besoin médical. La commission a octroyé une ASMR V sans appréciation du bénéfice clinique.

Je laisse la main au Docteur Tonelli pour discuter de ce besoin médical et du bénéfice clinique de YESCARTA dans cette indication.

M^{me} le D^r TONELLI.- Bonjour à toutes et à tous. J'aimerais rappeler à la commission le caractère rare de cette maladie. Nous avons approximativement, selon les données, environ 3 000 nouveaux cas par an, même si cela correspond à la proportion la plus importante des lymphomes folliculaires indolents. Le lymphome folliculaire demeure une maladie tout à fait rare. Elle est aussi une maladie hétérogène. Elle est considérée comme incurable et récidivante. Au fur et à mesure des récidives, les progressions se rapprochent de plus en plus et la maladie évolue, notamment biologiquement avec des possibilités de transformation sous une forme diffuse et des possibilités de résistance aux thérapies précédemment utilisées.

Malgré tout cela, toutes pathologies folliculaires confondues, tous sous-types confondus, la survie globale nette est estimée à 86 % à cinq ans et à 79 % à dix ans. On peut se poser la question du besoin médical compte tenu de ces taux de survie relativement bons dans une population relativement âgée. Il faut prendre en compte et comprendre le caractère hétérogène de cette pathologie parce que le pronostic vital s'assombrit, ce qui n'est rien de très particulier dans les maladies telles que celle-ci ou d'autres types de pathologies et hématologie malignes et cancéreuses. C'est lié à l'association et à l'accumulation de nouveaux facteurs pronostics.

Vous avez devant vous la survie des courbes, notamment la survie sans progression au cours des différentes lignes. À partir de la quatrième ligne et plus, la survie sans progression, la médiane est de 4,8 mois et 96 % des patients auront progressé à 30 mois. Sur la partie droite, deux courbes, une correspondante à la survie globale, une à partir de la quatrième ligne et une autre à partir de la troisième ligne. Le besoin médical après plusieurs rechutes est particulièrement fort. Au total, à six mois, la moitié des patients en quatrième ligne et plus auront progressé.

Revenons rapidement sur un point déjà exposé. Il n'existe aucun traitement approuvé, ni recommandé dans le lymphome folliculaire à partir de la quatrième ligne. Il en existe dans la première ligne, dans la deuxième ligne. Il y a même l'idélalisib dans le cadre de maladies doubles réfractaires en troisième ligne, mais en quatrième ligne, il n'y a aucun traitement recommandé, ni approuvé. Les patients peuvent être traités avec des traitements expérimentaux, des essais cliniques. On peut même faire appel au traitement des première, deuxième et troisième lignes, les réessayer, les réutiliser, mais tout cela sans aucune preuve de recommandation et d'efficacité. En quatrième ligne du lymphome folliculaire, aucun traitement approprié de façon médicale et non couvert comme vous l'avez reconnu dans l'avis sur l'accès précoce en avril dernier.

Quelques éléments de rappel sur l'étude ZUMA-5. L'étude ZUMA-5 a été désignée il y a fort longtemps, étude pivot non randomisée et plus de 150 patients. Sur l'ensemble des patients inclus, 75 patients atteints de lymphomes folliculaires avaient reçu au moins trois lignes de traitement avant la mise sous traitement par axi-cel. Cette analyse était déjà prévue au protocole, qui était d'évaluer l'efficacité en termes de taux de réponse objective chez les patients qui recevaient axi-cel à partir de la quatrième ligne. C'est l'indication de l'AMM qui a été demandée auprès de l'Agence européenne. C'est l'indication que nous sollicitons aujourd'hui au remboursement. Au total, 75 patients ont été évalués et 73 patients ont été traités par axi-cel.

L'étude ZUMA-5 a mis en évidence des taux de réponse qui n'ont jamais été atteints en quatrième ligne, un taux de réponse de 93 %, soit 70 patients sur 75 ont eu une réponse objective, dont 77 % étaient une réponse complète. C'est très important. Le taux de réponse objective à la ligne antérieure immédiate, il s'agit d'une troisième ou d'une quatrième ligne pour ceux qui auraient reçu axi-cel en cinquième ligne, étaient de 38 %, avec un taux de réponse complète de 23 %. J'attire votre attention sur cela. Le taux de réponse est très important, mais ce qui compte encore plus, c'est la durée de cette réponse et l'impact potentiel que cela peut avoir sur la survie globale. La durée médiane de la réponse était de 38,6 mois et 51 % des patients étaient encore en réponse à 36 mois. À partir de 24, 30 mois, la chute de la courbe commence à se stabiliser. Donc un bénéfice clinique important observé, des

réponses durables après 40 mois de suivi, le tout dans une population sans traitement approprié.

Après trois ans de suivi, la médiane de survie sans progression est de 40 mois, 73,8 % des patients sont encore en vie à 36 mois. Je vous rappelle que dans l'évaluation, il est mentionné que le taux de survie à trois ans est d'environ 50 % pour cette population. La survie sans progression pour 75 patients est de 40 mois et la survie globale à trois ans est de 73,8 %. Ces analyses de survie supportent la durabilité du bénéfice de YESCARTA après trois ans de suivi.

Le besoin médical en quatrième ligne et plus n'est pas couvert, nous l'avons déjà dit à plusieurs reprises. Les données de la littérature et d'autres à venir le démontrent. Il n'y a pas de risque de conclusion à tort d'un bénéfice incrémental apporté par YESCARTA en quatrième ligne et plus. Aucun traitement standard n'est recommandé et le besoin médical est non couvert.

Je termine par une précision sur l'étude ZUMA-22, étude randomisée comparative de phase III, qui va comparer axi-cel à différentes possibilités de traitement établi selon le choix de l'investigateur. Ce sera dans une population de patients atteints d'un lymphome folliculaire à partir de la deuxième ligne. Ce sera ouvert aussi à partir d'autres lignes, troisième, quatrième, etc. Cependant, l'étude aura lieu sur le plan mondial et a déjà commencé. Dans la majorité des pays où YESCARTA sera disponible en troisième ligne, nous ne pensons pas avoir beaucoup de patients dans des lignes supérieures à la deuxième ligne dans cette étude. Compte tenu du nombre, ce ne seront probablement que des analyses descriptives pour ces sous-groupes, le tout étant attendu pour novembre 2027 en ce qui concerne l'analyse principale.

Je vous remercie. Je passe la main pour la conclusion.

M^{me} le D^r BAUJAT.- Considérant les éléments présentés aujourd'hui et les spécificités de ce dossier, nous sollicitons la reconnaissance du besoin médical non couvert dans cette indication et d'un bénéfice clinique de YESCARTA avec une ASMR mineure de niveau IV dans la prise en charge en quatrième ligne de lymphome folliculaire, avec un argumentaire plus proche de celui qui avait été octroyé à YESCARTA dans le lymphome folliculaire en 2018, adapté au contexte de ce dossier, à savoir une étude clinique débutée en 2017, un fort besoin médical non couvert, un recul clinique de 40 mois en médiane, des incertitudes sur la quantité d'effets, mais sans risque de conclusion à tort sur un bénéfice clinique, compte tenu de la concordance des sources comparatives proposées.

Nous vous remercions pour votre attention et nous nous tenons à votre disposition pour toutes questions.

M. le P^r COCHET, Président.- Merci beaucoup. Est-ce qu'il y a des questions ou des commentaires ? Clara.

M^{me} le D^r LOCHER, pour la HAS.- Merci pour la présentation. Je voudrais revenir sur le design initial de l'étude. C'est une étude qui a énormément évolué et qui a eu de nombreux amendements. Initialement, il était prévu 50 patients, puis 60, 80, 160. Au final, le critère de jugement portant sur la population de patients au-delà de la troisième ligne a été ajouté en cours d'inclusion, 18 mois après la première inclusion. Concrètement, quand vous disiez que c'était une population prévue au protocole, c'est après amendement et pas au protocole initial, il faut le préciser. Il y a également eu des ajouts sur les analyses intermédiaires, des ajouts de critères de jugement secondaire. Cela donne l'impression que l'objectif du développement de ce médicament a changé en cours de route et que l'idée de le positionner en quatrième ligne s'est faite en cours d'inclusion. Est-ce que vous pourrez revenir sur ces nombreuses modifications et la façon dont cela peut impacter les résultats ?

M^{me} le D^r BAUJAT.- Je commence, Dominique, puis je te laisserai compléter. C'est une étude qui, pour

démontrer le bénéfice de YESCARTA, a démarré dès la troisième ligne. Aux États-Unis, l'AMM est autorisée à ce stade de la maladie. Ce sont des ajustements qui ont été faits pour prendre en compte les spécificités des différents pays européens. Pour l'Europe, compte tenu des exigences de nos autorités réglementaires et de remboursement, il a été fait le choix de se centrer sur une population à plus fort besoin médical où le design non comparatif de phase II pouvait permettre d'assurer le bénéfice du médicament sans perte de chances, faute de données comparatives. Ce sont des ajustements qui ont été faits, mais dans les règles de l'art, avec des soumissions réglementaires pour valider la validité des amendements.

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

M. le D^r LENGLINÉ, pour la HAS.- Ma question était proche. Ce n'était pas bien précisé la demande de restriction du périmètre de remboursement. Ce sont des études pour lesquelles il y a un certain nombre d'incertitudes dont on a précisé les raisons. Quand la population d'inclusion de l'essai n'est pas la même population que celle demandée pour le remboursement, cela fait encore des sous-groupes pour lesquels il est encore plus difficile de tirer des conclusions.

M^{me} le D^r TONELLI.- Le périmètre de demande de remboursement est le même que celui de l'AMM.

M. le D^r LENGLINÉ, pour la HAS.- C'est équivalent à faire une analyse par sous-groupe. Clara a posé la question.

J'avais une question. Je n'ai pas trouvé la réponse. Un des problèmes majeurs en clinique de rechute de lymphome folliculaire, c'est le risque de transformation en lymphome B diffus à grandes cellules. Je n'ai pas réussi à savoir si on était certain que les patients inclus dans l'étude n'étaient pas transformés, notamment si tous les patients avaient eu une biopsie dans la ligne immédiatement précédant leur inclusion.

M^{me} le D^r TONELLI.- Réponse très facile, la réponse est oui. On est certain. Revue centralisée qui a été demandée avec l'Agence européenne. L'ensemble des patients qui étaient en lymphome folliculaire transformés étaient inclus dans une autre étude, l'étude ZUMA-1.

M. le D^r LENGLINÉ, pour la HAS.- Dernière petite question, il y avait un certain nombre de patients qui étaient *screen failure*. Encore une fois, dans ces études de phase II, on a toujours une question sur la transposabilité de ces résultats en pratique courante. Ce n'était pas précisé de façon très claire. Il était juste marqué « *pas les critères d'inclusion* ». Vous avez des précisions sur ce point ? C'était un nombre assez important de patients qui étaient comme cela.

M^{me} le D^r TONELLI.- Je suis malheureusement dans l'impossibilité de vous répondre, parce que je ne sais pas à quoi vous faites référence exactement.

M. le D^r LENGLINÉ, pour la HAS.- Ce sont des patients qui avaient eu une visite d'inclusion et qui n'avaient pas été inclus sans que soit précisée la raison pour laquelle ils n'étaient pas inclus. C'est un problème, parce que cela pose éventuellement la question d'un biais de sélection. Ce n'est pas très grave, cela rajoute de l'incertitude à l'incertitude.

M^{me} le D^r BAUJAT.- Je n'ai pas la réponse à cette question et j'en suis désolée. Je voulais compléter sur le sujet des biopsies. On a discuté avec pas mal d'experts sur ce sujet puisque c'est une question que la commission nous avait adressée. Dans les faits, dans des situations de rechute, les centres ne font pas systématiquement cette biopsie. Finalement, les patients inclus pour lesquels l'analyse est présentée vont ressembler à ce qui peut exister en vie réelle. Ils vont baser leur diagnostic sur la dernière biopsie existante. En cas de doute majeur, ils vont refaire une biopsie, mais elle n'est pas

forcément faite. Cela nous semble être une pratique tout à fait cohérente avec ce que l'on peut observer en vie réelle.

M. HAUVESPRE.- Deux petits commentaires. C'est important de rappeler que notre demande d'ASMR est alignée avec notre AMM européenne.

Ce que vous dites sur le screening par rapport à l'incertitude, certes, il y a toujours une part de patients estimés qui ne rentrent pas ensuite dans les critères d'inclusion. Ce sont des critères d'inclusion et d'exclusion d'études qui sont assez claires et qui permettent d'avoir une population et d'établir un bénéfice ou non. Pour moi, il n'y a pas trop d'impact en termes d'incertitude et comme quoi cela rajoute de l'incertitude sur les résultats. C'est mon avis.

M. le P^r COCHAT, Président.- Est-ce qu'il y a d'autres questions ? Madame Tonelli, vous vouliez commenter quelque chose ?

M^{me} le D^r TONELLI.- Je recherche parce que je suis très embêtée. J'aimerais voir ce que nous avons sur le nombre de patients screenés et les raisons d'échec du screening. Je ne retrouve pas cette information. Je ne l'ai pas moi-même en tête, sinon je l'aurai en mémoire.

M. le D^r LENGLINÉ, pour la HAS.- Ce doit être le tableau 16.1.3.1 du SMR 29 patients. Je n'avais pas retrouvé les précisions. Encore une fois, ce n'est pas un point majeur.

M. le P^r COCHAT, Président.- On vous remercie pour votre présentation et pour vos réponses à nos questions. Merci et bonne fin de journée.

Monsieur le chef de projet.

Un chef de projet, pour la HAS.- Je me permets une petite précision par rapport au besoin médical qualifié comme non couvert par le laboratoire. Sur l'accès précoce, ce besoin médical avait été considéré comme non couvert au vu des traitements appropriés. C'était dans le cadre de l'accès précoce. Ce n'est pas en lien avec cette évaluation dans le cadre du droit commun.

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

M. le D^r LENGLINÉ, pour la HAS.- On avait parlé de tous ces sujets. On commence à y avoir un certain nombre d'études qui se rassemblent avec des biais de sélection, des biais de temps d'immortalité, des difficultés à quantifier l'effet. Je suis d'accord avec eux. L'évaluation initiale dans le lymphome B diffus à grandes cellules en dernière ligne avait été plus favorable avec des données de même nature.

M. le P^r COCHAT, Président.- Je propose que l'on revote sur le maintien ou non de l'évaluation que nous avons faite, qui était un SMR important et une ASMR V, et non pas une ASMR IV comme revoté, sans cette notion de besoin non couvert. Le bureau proposait de maintenir l'avis initial. On vous propose de voter sur le maintien, pas maintien.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} LUZIO.- Vous étiez 22 votants et vous avez adopté à l'unanimité le maintien de l'avis.