



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 15 février 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. TECARTUS - Audition – Extension d’indication non sollicitée

Michel Clanet, Vice-Président.- Nous allons passer à l’audition de TECARTUS. Nous allons accueillir le laboratoire GILEAD.

(Adrien Hauvespre, Clémentine Baujat, Nicolas Boissel et Dominique Tonelli rejoignent la séance.)

Michel Clanet, Vice-Président.- Bonjour, Mesdames et Messieurs du laboratoire GILEAD. Êtes-vous tous présents ?

Adrien Hauvespre.- Oui, je pense. Je vois tout le monde.

Michel Clanet, Vice-Président.- Parfait. Nous vous accueillons pour discuter avec vous à nouveau le dossier de TECARTUS. Le dossier va être présenté par notre chef de projet. Ensuite, vous aurez un quart d’heure de présentation et nous aurons dix minutes de discussion avec vous.

Un chef de projet, pour la HAS.- Bonjour à tous. Nous recevons le laboratoire GILEAD dans le cadre de la demande d’audition qui concerne la spécialité TECARTUS. Cette spécialité a obtenu une AMM conditionnelle le 2 septembre 2022 dans l’indication du traitement des patients adultes âgés de 26 ans et plus atteints de leucémie aiguë lymphoblastique à cellules précurseurs B réfractaire ou en rechute.

Dans le cadre de cette AMM conditionnelle, l’EMA demande, afin de confirmer l’efficacité et la sécurité à long terme de TECARTUS, à être destinataire des données de suivi de l’étude ZUMA-3 ainsi que des résultats d’une étude prospective observationnelle basée sur les données d’un registre selon un protocole approuvé.

Pour rappel, l’étude ZUMA-3 est une étude de phase 1-2 non comparative qui a inclus 71 patients adultes – et au moins les 71 patients adultes constituaient la population ITT – atteints du LAL B. Près de 85 % des patients avaient reçu préalablement deux lignes de traitement ou plus. 46 % avaient reçu un traitement par blinatumomab, 23 % avaient reçu un traitement par inotuzumab. La greffe allogénique antérieure a concerné 28 patients, donc 39 % de l’effectif ITT.

Le critère de jugement principal était le taux de rémission globale. Dans cette population ITT, ce taux a été retrouvé à 54,9 %, soit 39 patients, et 31 rémissions complètes.

Le 4 janvier dernier, la commission a donc rendu un avis favorable au remboursement dans une indication restreinte qui est le traitement des patients adultes de 26 ans et plus atteints d’une LAL à cellules précurseurs B réfractaire ou en rechute après au moins deux lignes de traitement et en échec ou non éligibles au blinatumomab et à l’inotuzumab. La commission a voté un SMR important dans ce périmètre restreint ainsi qu’une ASMR de niveau V dans la stratégie thérapeutique actuelle. La commission a précisé que TECARTUS est un traitement de dernier recours dans cette population restreinte.

Je laisse maintenant la parole au laboratoire.

Michel Clanet, Vice-Président.- Vous avez un quart d'heure. Nous vous écoutons.

Adrien Hauvespre.- Merci beaucoup pour cette introduction. Je suis Adrien Hauvespre, Directeur accès au marché chez GILEAD/KITE. Je suis accompagné aujourd'hui par le Professeur Nicolas Boissel, chef de service hématologie à l'hôpital Saint-Louis à Paris, par le Docteur Clémentine Baujat, Directrice accès au marché thérapie cellulaire pour GILEAD/KITE, et également par le Docteur Dominique Tonelli, Directrice médicale Europe pour GILEAD/KITE.

Nous sollicitons cette audition auprès de la commission concernant notre demande d'inscription au remboursement pour la spécialité TECARTUS. En effet, il s'agit d'une extension d'indication pour le traitement des patients adultes de 26 ans et plus atteints de leucémie aiguë lymphoblastique à cellules précurseurs B réfractaire ou en rechute.

Nous avons reçu le projet d'avis de la commission. Nous demandons évidemment la modification de ce projet d'avis sur deux points précis avec lesquels le laboratoire est en désaccord. Le premier concerne le service médical rendu, puisque nous sollicitons aujourd'hui la reconnaissance d'un service médical rendu important dans le traitement des patients adultes âgés de 26 ans et plus atteints de LAL à cellules précurseurs B réfractaire ou en rechute après au moins deux lignes de traitement antérieures. Je vais revenir en détail sur ce périmètre de service médical rendu parce qu'évidemment c'est un point clé de cette audition. Nous demandons également dans ce périmètre la reconnaissance de l'existence de comparateurs cliniquement pertinents après au moins deux lignes de traitement que sont le blinatumomab et l'inotuzumab.

Nous considérons en effet que dans cette pathologie, en troisième ligne, le pronostic vital des patients est engagé, que le besoin médical est non couvert, que TECARTUS est une nouvelle option thérapeutique avec une efficacité importante, mais qu'il n'y a pas aujourd'hui de séquence de traitement définie entre TECARTUS et ses comparateurs que sont donc BLINCYTO ou BESPONSA.

Je vais revenir rapidement sur la modification du service médical rendu afin que les choses soient très claires. Initialement, notre demande correspondait à l'indication de l'autorisation de mise sur le marché, donc chez l'ensemble des patients adultes en rechute ou réfractaires. La commission a proposé une restriction chez les patients en troisième ligne et en échec ou non éligibles à blinatumomab ou à inotuzumab.

Le périmètre de prise en charge que nous sollicitons aujourd'hui est donc restreint par rapport à notre demande initiale. Il est aligné avec la recommandation de la commission de positionner TECARTUS en troisième ligne. Enfin, il donne également le choix du traitement au clinicien entre TECARTUS et ses comparateurs que nous jugeons cliniquement pertinents.

Ayant posé un peu le contexte et redéfini de façon précise notre demande, je passe la parole au Docteur Tonelli.

Dominique Tonelli.- Merci, Adrien. Je fais quelques éléments de rappel concernant la situation en France pour l'accès de TECARTUS aux patients souffrant de LAL B. Tout d'abord,

TECARTUS est le seul CAR-T indiqué pour le traitement des patients adultes atteints de LAL B en France. Les ATU nominatives ont été octroyées depuis décembre 2019, suivies par un accès compassionnel depuis juillet 2021 dans l'indication chez les patients adultes âgés de plus de 26 ans et atteints de LAL en rechute ou réfractaire. Au total, plus de cent demandes ont été reçues à ce jour, ce qui équivaut approximativement à une trentaine de cas par an.

Nous avons aussi demandé un accès précoce qui a été validé par le Collège dans un périmètre restreint aux situations sans aucune alternative thérapeutique par respect des critères d'octroi dans ce dispositif dérogatoire.

Les demandes d'ATU nominative et les demandes d'accès compassionnel qui ont lieu jusqu'à aujourd'hui, puisque l'accès précoce n'a pas encore démarré, témoignent de la pertinence clinique du SMR sollicité, à savoir le traitement des patients adultes âgés de 26 ans et plus atteints de LAL B réfractaire ou en rechute après au moins deux lignes antérieures.

Je passe la parole au Professeur Boissel.

Nicolas Boissel. - Bonjour et merci de m'accueillir. Voici rapidement mes conflits d'intérêts.

Dans un premier temps, je voudrais rappeler la situation différente de la leucémie aiguë lymphoblastique de l'adulte par rapport à la leucémie aiguë lymphoblastique pédiatrique, que l'on a tendance à mieux connaître parce que c'est le premier cancer de l'enfant même si le nombre de cas en France chez les patients adultes est à peu près celui que l'on rencontre chez l'enfant, avec un cut-off de médiane d'âge autour de 15 ans.

La LAL de l'adulte a un pronostic beaucoup plus sombre que celui de l'enfant pour différentes raisons. La première raison est que l'on a affaire à des maladies qui ne portent pas du tout les mêmes caractéristiques que la LAL pédiatrique, avec des mécanismes oncogéniques complètement différents. On cite les LAL à chromosome Philadelphie, à réarrangement MLL ou des groupes plus récemment identifiés, comme les Ph-like.

La deuxième raison qui est importante est que même si on a amélioré le pronostic des adultes jeunes en s'inspirant des approches pédiatriques ces dernières années, globalement ces approches ne sont pas faisables telles quelles très rapidement en augmentant en âge. Au-delà de 45 ans, on est déjà obligé de désescalader et au-dessus de 60 ans, on est obligé d'imaginer d'autres stratégies, ce qui fait que la survie à 5 ans des adultes se stabilise autour de 40 % contre plus de 90 % maintenant chez l'enfant.

Le deuxième point que je voulais aborder était la question de la survie au moment de la rechute. Nous avons maintenant des données à la fois de vie réelle et d'études de phase 3 qui montrent que cette survie médiane s'est stabilisée en dessous de 6 mois et que les approches qui ont été approuvées récemment ne permettant pas d'augmenter de façon drastique cette survie médiane.

À gauche, nous avons les études de vie réelle qui montrent encore une fois qu'à l'ère de la chimiothérapie, cette survie espérée était de moins de 6 mois, et que bien évidemment elle décroît avec les lignes de rattrapage.

À droite, pour rappel, les deux phases 3 qui ont permis l'enregistrement de blinatumomab et d'inotuzumab montrent que cette survie médiane dans les études, que ce soit dans le bras chimiothérapie ou le bras investigationnel, se stabilise en dessous de 8 mois, un peu mieux si on considère les premiers rattrapages, à 11 mois pour le blinatumomab et à 8,6 mois pour l'inotuzumab. Il s'agit ici encore une fois des patients en première rechute ou réfractaires primaires. C'est une minorité des cas.

Nous avons affaire pour l'étude ZUMA-3 à une étude de phase 2. Il est important de rappeler les caractéristiques et notamment de les recontextualiser vis-à-vis des phases 3 antérieures, chez des patients dont une population en intention de traitement avec une médiane d'âge assez proche de ce qu'on a pu observer dans les études antérieures, aux alentours de 45 ans, avec plus de patients avec chromosome Philadelphie. C'était le choix de cette étude de pouvoir les inclure et certaines études préalables les ont exclus des études dérivées.

Il y a dans cette étude plus de patients en phase avancée de la maladie, en ligne 3 et au-delà, avec 85 % pour l'étude TECARTUS, et un nombre de patients qui ont reçu une greffe allogénique en première intention — qui est restée longtemps un standard de première approche de la prise en charge des LAL de l'adulte — de l'ordre de 40 %, peut-être un peu moins dans l'étude INO-VATE.

Pour ce qui est des réponses aux traitements, on considère ici les réponses de type rémission complète et rémission complète avec récupération hématologique incomplète, qui peuvent être considérés comme des standards académiques de réponse. On voit que dans l'étude TECARTUS, ce taux s'établit à 71 %. On sait que avec blinatumomab, ce taux est relativement faible, aux alentours de 35 %, alors que l'inotuzumab permettait des taux de RC-RCi de l'ordre de 80 %.

Par contre, il est important de noter à mon sens que la survie médiane des patients de l'étude TECARTUS s'établit à 26 mois. Encore une fois, chez ces populations de patients en rechute ou réfractaires, jusqu'à présent et malgré le caractère innovant du blinatumomab et de l'inotuzumab, on n'a jamais réussi à passer la médiane de survie de 8 mois.

Dans un premier temps, ici nous avons l'illustration sous la forme d'une représentation de Kaplan-Meier de ces survies globales, à la fois dans la population traitée sur la gauche, et en intention de traitement sur la droite. La survie médiane s'établit à 26 mois en intention de traitement modifiée et à 23 mois lorsqu'on réinclut les patients qui n'ont pas pu être réinjectés. De façon intéressante, à 36 mois on est à plus de 40 % de survie dans les deux analyses, en intention de traitement modifiée et en intention de traitement.

On évidemment, encore une fois, ces populations en rechute ou réfractaires sont extrêmement hétérogènes. Elles l'ont toujours été dans toutes ces études innovantes. Ce que l'on voit sur cette diapositive, c'est que l'on a une réponse relativement homogène, que l'on considère l'âge, l'infiltration tumorale, le caractère de la maladie ou le nombre de lignes reçues avant TECARTUS y compris l'utilisation de l'allogreffe avant le traitement par CAR-T cell. Il s'agit ici de la réponse globale.

Je voudrais aborder la question du séquençage des immunothérapies parce que dans la leucémie aiguë lymphoblastique, nous avons la chance de pouvoir discuter ce point-là même

si les études d'enregistrement n'ont pas pu l'aborder. Maintenant, nous avons des études de vie réelle, ici françaises et internationales, qui ont pu s'intéresser au séquençage séquentiel d'immunothérapies qui ciblent CD19, en particulier le blinatumomab, donc un bispécifique anti-CD19, et un CAR-T qui est le tisagenlecleucel pour l'étude française et un mixte de CAR-T cells qui cible l'antigène CD19 sur la droite.

Les études sont relativement claires. Elles donnent des résultats relativement homogènes. La préexposition à une thérapie de type bispécifique anti-CD19 réduit les chances de réponse au CAR-T cell, d'une part, et diminue la survie sans événement et la survie globale dans ces études après exposition au blinatumomab. On ne sait pas quel est le mécanisme sous-jacent. Est-ce la sélection de clones qui ont déjà perdu l'expression du CD19 ? Est-ce qu'on a déjà une sélection de patients qui ont des répertoires immunitaires défaillants et qui vont le rester au moment du traitement par CAR-T cell ?

En tout cas, le séquençage anti-CD19 par un bispécifique puis par un CAR-T ne semble pas forcément bénéfique à l'administration du CAR-T cell.

Dans le cadre de l'utilisation de ZUMA-3 et des études présentes dans le dossier, les études ont montré que ce séquençage a un impact sur le devenir du patient. A gauche, nous voyons des taux de rémission complète qui passent de 80 % à 60 % si on est préexposé au blinatumomab, avec un impact clair sur la survie. Pour d'autres raisons que je n'ai pas le temps de détailler ici, le séquençage entre l'inotuzumab, qui cible les CD22 mais en fait l'ensemble des populations B, et le blinatumomab, a aussi un impact. Il est donc discuté aujourd'hui, au sein de la communauté des experts, comme bridge pertinent éventuellement pour amener les patients au CAR-T cell.

Enfin, si on s'intéresse à la question du positionnement de TECARTUS après préexposition au blinatumomab et à l'inotuzumab, seulement 11 % de ces patients étaient dans cette situation dans l'étude ZUMA-3. Quand on regarde l'étude de vie réelle française adossée au registre DESCAR-T, ce sont seulement 9 % des patients.

En tout et pour tout, nous avons moins de 10 patients qui ont été préexposés au blinatumomab et à l'inotuzumab et qui ont eu TECARTUS. En gros, 22 % dans l'étude ZUMA-3 et 9 % dans les données de vie réelle ont été préexposés à l'inotuzumab, un peu plus au blinatumomab, et cette différence est plus importante entre blinatumomab et inotuzumab dans le registre français parce que l'accès à l'inotuzumab en France était compliqué, vous le savez.

En deuxième ligne de traitement en rechute réfractaire, avons-nous des populations qui ont le même profil dans l'étude ZUMA-3 ? C'est le cas pour 80 % des patients. C'est environ la moitié des patients dans l'étude de vie réelle issue du registre DESCAR-T.

En conclusion, ce que l'on peut dire chez l'adulte, et ce malgré l'adoption de nouvelles immunothérapies, c'est que la LAL B en rechute ou réfractaire, y compris en première rechute, garde un pronostic extrêmement défavorable, avec des taux de deuxième rémission ou de rémission complète ultérieure de 25 % à 81 % et une survie médiane qui reste inférieure à 8 mois.

Après TECARTUS, certes dans le cadre d'une phase 2, les taux de rémission complète avant ou sans récupération hématologique dans la population globale est de 71 % et la survie médiane s'établit au-delà de 2 ans.

Enfin, il faut rappeler que les experts qui rédigent actuellement les recommandations de l'ESMO sur ce sujet émettent des doutes sur la façon dont il faut séquencer l'immunothérapie. Nous avons de plus en plus d'évidences que préexposer les patients à des immunothérapies anti-CD19 a un effet néfaste sur l'expansion, la persistance des CAR-T cells et sur le bénéfice des CAR-T celles anti-CD19.

Enfin, nous avons assez peu de données à la fois dans la littérature et le registre sur les patients préexposés à ces deux immunothérapies et qui reçoivent TECARTUS. Ce sont moins de 10 patients.

Je vous remercie de votre intention.

Adrien Hauvespre.- Merci beaucoup, Professeur. Je vais conclure avec cette dernière diapositive. Vous l'aurez compris, compte tenu des éléments qui ont été présentés, notamment liés au pronostic de la maladie, au besoin médical non couvert, à l'efficacité de TECARTUS et à cette absence de séquence de traitement entre TECARTUS et les autres traitements disponibles, nous demandons à la commission de reconsidérer sa position sur son SMR important et donc de l'octroyer après au moins deux lignes de traitement antérieures.

Dans ce périmètre, je sais que c'est un sujet qui peut faire débat également au sein de la commission, mais nous demandons à reconnaître que les comparateurs que nous mentionnons, à savoir blinatumomab et inotuzumab, sont des comparateurs cliniquement pertinents de TECARTUS selon l'histoire de traitement et le profil de patients, condition indispensable pour que TECARTUS puisse intégrer la liste en sus, qui est le seul moyen de garantir la prise en charge du traitement et donc sa mise à disposition pérenne pour la population de patients éligibles lorsque nous sortirons du système actuel dérogatoire de l'accès précoce.

Merci beaucoup pour votre attention. Nous sommes prêts pour répondre à vos questions.

Michel Clanet, Vice-Président.- Merci. Sylvie Chevret ?

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Bonjour et merci. Je voulais revenir justement sur les comparateurs pertinents que sont l'inotuzumab et le blinatumomab. Nicolas Boissel, pourrais-tu montrer ta diapositive 10, s'il te plaît ?

Je voulais attirer votre attention sur le choix de votre schéma. Là, vous présentez des taux de réponse sur la population en ITT modifiée, donc ce sont ceux qui ont été réinjectés. Ce n'est pas tout à fait la même chose sur les 71, je pense.

Deuxièmement, pourquoi, alors que dans l'étude TOWER et dans l'étude INO-VATE ils ont quand même réussi à faire des essais sur au moins 200 voire 300 patients, n'avez-vous pas planifié vous-mêmes un essai randomisé contre ces traitements, puisqu'ils sont des comparateurs pertinents ?

Clémentine Baujat.- Je peux commencer à répondre et je laisserai Dominique compléter si jamais. Je pense que nous sommes dans une situation, avec les CAR-T, qui est quand même singulière avec une nécessité, pour pouvoir ouvrir des centres, de tout un système complexe de qualification des centres pour assurer une bonne prise en charge des patients par CAR-T, associé à un contexte de maladie rare.

Finalement, avec le nombre de centres pour pouvoir inclure un nombre de patients pour avoir un essai comparatif de cette envergure, cela aurait mis probablement des années, tout en sachant que le bénéfice des CAR-T dans la LAL avait été déjà pressenti dans des études très précoces et sur d'autres traitements de ce type, et que nous nous retrouvons donc ici dans une situation conflictuelle d'éthique à trancher face au besoin médical très fort, à la présomption d'efficacité très forte, et la nécessité statistique de pousser jusqu'à un essai comparatif qui retarderait considérablement la mise à disposition du traitement pour les patients.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Dans votre projet de développement, avez-vous prévu un essai randomisé ?

Clémentine Baujat.- Non, pas sur la base des résultats qui ont été observés aujourd'hui dans cette indication. Il n'est pas prévu de poursuivre le développement dans cette indication.

Michel Clanet, Vice-Président.- Merci. Sylvie Castaigne ?

Sylvie Castaigne, membre de la CT.- Je voulais te demander ce qu'il y avait comme chimiothérapie d'attente des CAR-T pour les AL en rechute dans l'étude ZUMA en général ?

Nicolas Boissel.- Dans les études, en général, il n'y avait pas de recommandation de chimiothérapie d'attente. Il pouvait ne pas y avoir de chimiothérapie du tout comme il pouvait y avoir des chimiothérapies plus intensives. Je pense que la question aurait pu se poser, mais nous n'étions pas encore à avoir digéré l'impact de la chimiothérapie de bridge sur le devenir des patients ultérieurs. Il est possible que maintenant cela se refasse différemment avec des objectifs de contrôle de la masse tumorale, dont on sait qu'elle impacte le devenir après CAR-T cell.

Sylvie Castaigne, membre de la CT.- D'accord. Ma deuxième question concernant une chimiothérapie éventuelle est la suivante. J'ai cru que tu disais que l'inotuzumab pouvait représenter quelque chose qui serait donné avant les CAR-T. Est-ce que j'ai rêvé ?

Nicolas Boissel.- Effectivement, cela fait partie de la difficulté de la construction des essais de phase 3. Je ne réponds que de façon partielle à la question de Sylvie Chevret, qui est bien évidemment pertinente. Pour certains patients, le recours à l'inotuzumab est quelque chose d'important pour pouvoir contrôler la maladie et amener le patient au CAR-T cell parce que la chimiothérapie est dans l'incapacité de le faire alors que l'inotuzumab va le faire.

Aujourd'hui, il y a vraiment des questions qui se posent pour savoir s'il est pertinent chez tout patient, même ceux qui pourraient être contrôlés par la chimiothérapie, de les bridger ou pas avec l'inotuzumab. Seules les études de vie réelle vont pouvoir nous l'apprendre. La question du comparateur dans une étude de phase 3 avec TECARTUS aurait dû engager aussi la

discussion quant à savoir si on permet ou pas l'utilisation des comparateurs dans le bridge à TECARTUS, qui aurait compliqué évidemment l'analyse de l'essai, en sachant que ces médicaments étaient approuvés et que de temps en temps, effectivement, on en a besoin pour amener les patients jusqu'au CAR-T cell.

Sylvie Castaigne, membre de la CT.- Merci.

Michel Clanet, Vice-Président.- Merci beaucoup. S'il n'y a pas d'autres questions, nous allons vous remercier de vos éclaircissements et vous demander de vous déconnecter en vous souhaitant une bonne fin d'après-midi. Nous allons en rediscuter.

(Adrien Hauvespre, Clémentine Baujat, Nicolas Boissel et Dominique Tonelli quittent la séance.)

Michel Clanet, Vice-Président.- Sylvie, nous aimerions écouter ta discussion autour de ce sujet.

Sylvie Castaigne, membre de la CT.- Je comprends bien qu'effectivement, la critique principale soulevée par Sylvie Chevret est compréhensible. C'est-à-dire qu'ils viennent en nous disant « on peut très bien comparer les CAR-T avec inotuzumab et blinatumomab », mais nous n'avons effectivement pas d'étude comparative pour nous dire que les CAR-T feraient mieux. En fait, dans cette présentation, d'après ce que je comprends, ils ne nous demandent pas de mettre les CAR-T au-dessus de la troisième ligne qui est blinatumomab et inotuzumab.

Ils nous demandent simplement de mettre à niveau, c'est-à-dire de rejoindre en partie l'AMM européenne. Nous avons restreint de beaucoup l'AMM européenne, qui était pour tous les patients âgés de plus de 26 ans avec une leucémie aiguë lymphoblastique en rechute ou réfractaire à partir de la troisième ligne. Nous avons ajouté qu'il fallait aussi que ces patients aient reçu blinatumomab ou inotuzumab.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Non, nous n'avons pas mis cela. Nous avons dit qu'ils devaient être non éligibles ou en échec à ces traitements.

Sylvie Castaigne, membre de la CT.- Oui, pardon, nous avons dit « non éligibles ou en échec », mais enfin cela voulait dire qu'il fallait que cette étape ait été avant la troisième ligne. Moi, je suis sensible à leurs arguments parce que d'abord, nous avons restreint l'indication, donc on nous demande simplement de remonter d'un cran et de mettre tout le monde au même niveau à partir de la troisième ligne. L'argument est que de toute façon, à ce niveau-là, on n'aura jamais à comparer les médicaments entre eux et les chimiothérapies.

Il faut savoir que c'est une maladie extrêmement grave. C'est-à-dire que les patients qui ont une LAL après la deuxième rechute, surtout chez l'adulte, vont en général décéder assez rapidement. Ensuite, ce sont des patients qui sont un peu tous différents à cause de tout ce qu'ils ont reçu antérieurement, de leurs toxicités, etc., donc il est toujours très difficile de les comparer.

Enfin, un argument pour est évidemment qu'on a un taux de réponse plus important avec les CAR-T, mais là encore, comme ce sont de petits effectifs qui ne sont pas comparés, on peut ne pas trop en tenir compte. Par contre, un argument biologique que je trouve intéressant est

de dire que si effectivement le fait d'avoir reçu un anticorps anti-CD19 précédemment fait que les CAR-T vont être moins efficaces, c'est vrai qu'il est ennuyeux d'avoir, par notre restriction d'autorisation, exposé les patients à une perte de chance si l'on peut dire, quand on séquence comme il l'a dit blinatumomab puis le CAR-T.

Même si nous n'avons pas de preuve que tout est égal et qu'il faut absolument faire ainsi, je pense qu'il n'est pas illogique de remettre tout le monde à niveau, c'est-à-dire au niveau de la troisième ligne, ce qui n'est quand même pas un niveau extraordinaire.

Michel Clanet, Vice-Président.- Merci, Sylvie. Serge ?

Serge Kouzan, membre de la CT.- J'avais une question un peu générique. Le fait que ce soit moins efficace après prétraitement par les anti-CD19 me semble être une donnée nouvelle qui n'existait pas dans le précédent dossier. Je me rappelle, mais c'était il y a trois ou quatre ans, qu'il semblait que lors des auditions on ne pouvait pas amener de nouvelles données. C'est juste une question de modus operandi un peu formelle. Sinon, je suis sensible également à ce que dit Sylvie Castaigne.

Michel Clanet, Vice-Président.- Je donne la parole au chef de projet. Est-ce une donnée nouvelle ?

Un chef de projet, pour la HAS.- Pour répondre à Monsieur Kouzan sur ces données de préexposition au blinatumomab chez ces patients, je vais vous repartager le premier graphique à gauche qui a été présenté sur les 51 patients. En fait, c'est issu d'une publication qui a été réalisée chez des enfants avec un âge médian de 17 ans. Ce graphique de droite, le papier de Myers de 2022, n'était pas présenté au moment de l'examen du dossier. C'est pareil, c'est un recueil rétrospectif qui a été réalisé sur 420 patients. C'était une population pédiatrique avec un âge médian de 12,5 ans ou 13 ans, avec des âges jusqu'à 17 ans, donc encore une population jeune. Sur ces 420 patients, il y en avait 18 % qui avaient été traités par blinatumomab et à partir desquels a été créée cette représentation de préexposition au blinatumomab. 18 % avaient été prétraités par blinatumomab sur ce graphique.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Ce n'est pas la même population.

Un chef de projet, pour la HAS.- Ce n'est pas la même population et c'était des expositions au CAR-T qui à l'époque étaient disponibles. Le graphique de droite est un recueil rétrospectif qui a été fait entre 2012 et 2019, je crois. Comme l'a dit Monsieur Boissel, c'était des expositions au T-MARIAH, qui pour rappel a une indication jusqu'à 25 ans, et à d'autres CAR-T cells, au moment où TECARTUS n'était pas encore disponible.

Michel Clanet, Vice-Président.- L'analyse en sous-groupe qui a été faite dans ZUMA et qui avait été présentée était-elle prévue ? C'était une post hoc ?

Un chef de projet, pour la HAS.- C'est une post hoc. Il n'y avait pas de spécification d'analyse en sous-groupe. En plus, on était sur un petit échantillon. Pour vous rappeler les chiffres, notre population en intention de traiter était de 71 patients. 55 patients ont effectivement reçu le traitement. Dans cette population-là, on avait à peu près 1 patient sur 2 préexposé à

blinatumomab et quasiment 1 patient sur 4 préexposé à l'inotuzumab. Nous avons donc quand même un groupe de patients qui était lourdement prétraité. Pour revenir sur ce qu'a précisé Sylvie Castaigne, cette population lourdement prétraitée est aussi ce qui a guidé la commission au moment de l'examen sur un positionnement de dernier recours. Sur une étude non comparative, nous l'avons positionné comme ceci.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Les pourcentages de blinatumomab et d'inotuzumab sont-ils sur les 71 patients ou les 55 patients ?

Un chef de projet, pour la HAS.- Je vais vous redire cela tout de suite.

Etienne Lengliné, Vice-Président.- C'était sur les 71.

Un chef de projet, pour la HAS.- Oui.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Ces malades ont-ils été moins réinjectés que les autres ? Je me demandais. Cela voudrait dire qu'ils étaient en échec.

Un chef de projet, pour la HAS.- Je regarde, je vais vous dire. Les caractéristiques de traitement antérieur que je vous ai données étaient bien sur les 71 patients. Au niveau du diagramme de flux, ai-je la précision ? Je ne suis pas sûre de l'avoir.

Clara Locher, membre de la CT.- J'ai une remarque. Est-ce que nous n'allons pas vite en besogne en considérant qu'il y a une perte d'efficacité des CAR-T après blinatumomab ? Finalement, nous n'avons aucune garantie que les populations soient identiques et qu'elles aient les mêmes facteurs de risque au début. Qu'est-ce qui fait qu'il y en a une partie qui a eu du blinatumomab et pas l'autre ? C'est juste une remarque sur la corrélation/causalité.

La deuxième remarque, c'est que finalement on est en train de mettre au même niveau trois médicaments dont deux qui ont prévu des RCT dans leur développement clinique et un CAR-T qui pour l'instant n'a fait qu'une phase 2 sur 71 patients dont 80 % réinjectés.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Oui, c'était le sens de ma question. Ce n'est pas du tout le même niveau de preuve entre ces trois stratégies. Je ne sais pas ce qu'en pense Etienne.

Etienne Lengliné, Vice-Président.- Tout à fait. Les deux études de phase 3, blinatumomab versus chimiothérapie et inotuzumab versus chimiothérapie, étaient certainement plus faciles à réaliser à l'époque puisque c'était versus chimiothérapie. Après, je suis d'accord avec eux sur le fait qu'aujourd'hui, nous n'avons aucun élément qui nous permette de hiérarchiser facilement les trois traitements.

Le traitement par TECARTUS semble avoir un niveau d'efficacité dont la quantité d'effet est difficile à évaluer. Dans l'étude, c'était des patients qui étaient très avancés, donc c'est vrai qu'il y a une certaine logique. Pour répondre à Clara sur la perte d'efficacité liée à l'utilisation préalable d'anti-CD19, c'est une somme de données qui est en train de s'accumuler, surtout en effet avec un autre CAR-T et plutôt chez les enfants, et les quelques patients qui avaient eu du blinatumomab dans ZUMA-3. On voit qu'il y a probablement une perte de la cible et moins d'expansion. Ce sont plusieurs sources de données avec des niveaux assez faibles.

Je suis d'accord que ce n'était pas forcément très facile de faire une étude de phase 3 randomisée versus choix de l'investigateur en cas de rechute de LAL B. Néanmoins, cela aurait vraisemblablement pu être fait. Après, avons-nous des données qui permettent de hiérarchiser, à part le fait qu'il y a une robustesse de la preuve qui est différente pour les trois ? La réponse est non. C'est vrai que nous n'avons pas spécialement de logique pour dire qu'il faut forcément avoir reçu les deux avant d'avoir du TECARTUS, surtout que ce ne sont pas des myélomes, ce ne sont pas des patients qui peuvent avoir de multiples lignes de traitement. En général, quand ils ont eu une ligne de rattrapage ou deux, des patients déjà en troisième ligne, cela devient assez rare.

Sylvie Castaigne ?

Sylvie Castaigne, membre de la CT.- Je voulais juste dire cela. Ces patients sont parfois extrêmement fatigués, et en plus ils sont dans des états cliniques assez variables. Même si on randomise et si on essaie de comparer les CAR-T contre les anticorps, autant en a tout de suite les anticorps donc on peut traiter le malade immédiatement, autant il faut attendre les CAR-T cells et on va retomber sur des problématiques techniques dont on parle souvent avec les CAR-T, qui sont très difficiles, sur une population très grave qui n'est pas très fréquente non plus puisque les LAL sont moins fréquentes chez l'adulte. Cela va être un essai très compliqué.

En plus, puisqu'on dit qu'il y a des données nouvelles, on n'est pas dans une modification d'indication. Il s'agit d'enlever une restriction que nous avons mise et qui était déjà une restriction qui diminuait l'indication européenne. L'indication européenne est plus large. Cela fait beaucoup d'arguments pour ne pas être trop stringents dans nos demandes.

Hugues Blondon, membre de la CT.- Sylvie, ce que je comprends de ton argumentaire, c'est qu'il vaut mieux ne pas utiliser les CAR-T cells dans cette ligne-là à cause du délai d'attente. Est-ce que je me trompe ?

Sylvie Castaigne, membre de la CT.- Non, je ne dis pas cela. Je dis que si tu fais un essai randomisé, cela va être compliqué. Tu sais bien comment cela se passe. Tu vas randomiser ton patient, après tu n'auras pas le CAR-T. Tu vois ce que je veux dire ?

Hugues Blondon, membre de la CT.- Oui, mais si tu veux le traiter en routine, tu auras le même délai d'attente. Non ?

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Ils ne le feront pas, ils l'ont dit.

Michel Clanet, Vice-Président.- Je crois qu'il faut que nous arrêtons-là. Nous avons trop de retard. Je pense que tout a été dit. Nous avons entendu. Il me semble qu'il faut maintenant prendre une décision et voter. Avant-hier, en Bureau, nous avons aussi une discussion et c'était assez difficile. Nous étions plutôt favorables à la proposition de Sylvie Castaigne, mais nous allons voter entre le maintien et le non-maintien. Je suis désolé, mais je pense que Clémence Basse a aussi deux autres dossiers derrière et qu'elle devait partir à 17 heures 30.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Stéphanie Luzio, pour la HAS.- Vous étiez 20 votants. Il y a 5 voix pour le maintien de l'avis, 14 voix contre le maintien et 1 abstention.

Un chef de projet, pour la HAS.- Je sais que nous sommes en retard, Michel, mais très rapidement, c'est simplement pour acter le fait que comme ce n'est pas un maintien des conclusions précédentes, le niveau d'ASMR reste inchangé, à savoir une ASMR V, nous supprimons la mention supplémentaire « en échec ou inéligible au blinatumomab et à l'inotuzumab », et nous enlevons également la mention de traitement de dernier recours et donc de positionnement en troisième ligne après au moins deux lignes de traitement antérieures. C'est pour acter les principales modifications qui seront réalisées dans l'avis.

Michel Clanet, Vice-Président.- D'accord, merci.

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