



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 1^{er} février 2023

Commission de Transparence

Examen - Extension d'indication : YESCARTA 0,4 - 2 x 100 000 000
cellules (LDGCB) / (LDGCB) (axicabtagène ciloleucel) (CT-20056)
GILEAD SCIENCES - Examen post-AMM première demande : YESCARTA
(CT_AP-175) - GILEAD SCIENCES

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. Examen - Extension d'indication : YESCARTA 0,4 - 2 x 100 000 000 cellules (LDGCB) / (LDGCB) (axicabtagène ciloleucel) (CT-20056) GILEAD SCIENCES - Examen post-AMM première demande : YESCARTA (CT AP-175) - GILEAD SCIENCES

M. le P^r COCHAT, Président.- On peut faire rentrer Madame Vignon.

M^{me} LUZIO.- Il n'a pas été identifié de liens susceptibles de placer Madame Vignon en situation de conflit d'intérêt.

M. le P^r COCHAT, Président.- Bonjour Madame Vignon. Merci de vous joindre à nous pour cette évaluation de YESCARTA, qui va nous être présenté d'abord par notre chef de projet. Ensuite, on vous donne la parole, puis Étienne Lengliné de la CT.

Une chef de projet, pour la HAS.- Bonjour à tous. Vous allez examiner aujourd'hui une demande de remboursement de YESCARTA dans l'indication de l'AMM suivante : le traitement des patients adultes atteints de lymphome diffus à grandes cellules B et de lymphome à cellules B de haut grade qui ont rechuté dans les 12 mois après la fin de la première ligne de chimio-immunothérapie, ou qui y sont réfractaires. Pour rappel, YESCARTA dispose d'un accès précoce pré-AMM depuis juillet 2022 dans une indication plus restreinte que l'indication AMM chez les patients qui sont atteints de lymphome diffus à grandes cellules B réfractaires en rechute et éligibles à une stratégie visant à greffe. Une continuité de cet accès précoce a été accordée.

Aujourd'hui, vous allez également examiner une nouvelle demande d'accès précoce post-AMM dans le périmètre de l'AMM restant, c'est-à-dire chez les patients qui ont un lymphome de haut grade à cellule B éligible à l'autogreffe et chez les patients qui ont un lymphome diffus à grandes cellules B et un lymphome haut grade à cellules B qui ne sont pas éligibles à l'autogreffe et sont réfractaires ou en rechute précoce après la fin de la première année.

Dans le cadre de la demande de remboursement, le laboratoire revendique un service médical rendu important, une ASMR III dans la stratégie et un ISP.

Je vais faire un rappel de la stratégie. Je laisserai ensuite nos experts critiquer cette stratégie.

Dans le traitement du lymphome diffus à grande cellule B et le lymphome de haut grade à cellules B en deuxième ligne chez les patients en rechute ou réfractaire :

- Chez les patients éligibles à l'autogreffe de cellules hématopoïétiques, on envisage un protocole qui vise l'autogreffe de cellules souches, c'est-à-dire un protocole de rattrapage, intensification, puis autogreffe chez les patients répondeurs. Un CAR-T cell, le BREYANZI, dispose d'un accès précoce pré-AMM depuis septembre dernier dans cette indication, chez les patients qui sont éligibles à l'autogreffe.
- Chez les patients qui ne sont pas éligibles à l'autogreffe, un protocole de rattrapage adapté est proposé. Le MINJUVI, tafasitamab, dispose également d'un accès précoce et un avis favorable au remboursement en deuxième ligne chez les patients qui ne sont pas éligibles à une

autogreffe.

Concernant les données disponibles, nous avons les résultats de :

- l'étude ZUMA-7 de phase III randomisée réalisée chez les patients éligibles à l'autogreffe ;
- l'étude ALYCANTE académiquement comparative réalisée chez les patients non éligibles à l'autogreffe.

Étude ZUMA-7

C'est une étude de phase 3 de supériorité randomisée en ouvert qui a comparé YESCARTA à la stratégie visant l'autogreffe de cellules souches :

- Cette étude a inclus 359 patients qui ont un lymphome à grandes cellules B réfractaires ou en rechute précoce, un traitement de première ligne et éligibles à une stratégie visant la greffe.
- Dans cette étude, 63 % des patients avaient un lymphome diffus à grandes cellules B et 19 %, un lymphome de haut grade à cellules B.
- Le critère de jugement principal était la survie sans évènement. La supériorité a été démontrée en termes de survie sans évènement avec une différence de 6,3 mois en faveur de YESCARTA.
- Les critères de jugement secondaires hiérarchisés étaient le taux de réponse objectif et la survie globale. La supériorité a été démontrée en termes de taux de réponse objectif avec une différence de 33 % en faveur de YESCARTA. L'analyse intermédiaire de la survie globale était non significative.
- La qualité de vie est exploratoire et concernant le profil tolérance, ce dernier était en ligne avec le profil connu de YESCARTA dans ses autres indications, notamment par les neurotoxicités et des syndromes de relargage de cytokines.

Étude ALYCANTE

Il s'agit d'une étude de phase II académique promue par le LYSARC, non comparative :

- Cette étude a inclus 40 patients qui ont un lymphome à cellules B, réfractaires ou en rechute précoce, qui ne sont pas éligibles à une stratégie visant l'autogreffe, mais qui restent éligibles à un CAR-T cell.
- 82 % des patients étaient âgés de 65 ans ou plus et la majorité avait un lymphome diffus à grandes cellules B.

- Le critère de jugement principal était la réponse métabolique complète à trois mois après administration de YESCARTA et de 70 % à dix mois de suivi.
- Le profil de tolérance était également en ligne avec le profil tolérance de lymphome dans ses autres indications.

Pour ce dossier, nous avons sollicité l'expertise du Docteur Marguerite Vignon et l'expertise de notre référent interne, Étienne Lengliné. Je remercie nos deux experts et je leur laisse la parole. Merci.

M. le Pr COCHAT, Président.- Merci. Madame Vignon, c'est à vous.

M^{me} le Dr VIGNON.- Bonjour. Merci beaucoup de m'avoir proposé cette expertise pour le remboursement de YESCARTA chez les patients réfractaires primaires à la chimiothérapie. Je voulais faire un bref rappel sur la pathologie et sur la gravité de ces patients.

Le lymphome B diffus à grande cellule, c'est le sous-type de lymphome le plus fréquemment diagnostiqué. Le traitement de première ligne repose sur une chimiothérapie classique assez intensive. On considère qu'un peu moins de la moitié des patients va rechuter après la première ligne des traitements et 15 % sont ce qu'on appelle réfractaires primaires qui rechutent sous chimiothérapie ou dès qu'ils suivent la chimiothérapie. Ces patients sont chimiorésistants. Ils ont globalement une survie de six mois dans les études, même dans les études les plus récentes. Au moment de la rechute, leur pronostic vital est immédiatement engagé.

La stratégie thérapeutique a déjà été détaillée :

- Chez les patients de moins de 65 ans, on va préférer une chimiothérapie de rattrapage et l'autogreffe ne sera faite que chez les répondeurs, donc à peu près la moitié des patients puisque tous les patients ne répondent pas. Si un patient est chimio-sensible et qu'il a eu l'autogreffe, dans à peu près la moitié des cas, il est guéri de sa maladie.
- Chez les patients de plus de 65 ans, on propose de la chimiothérapie complètement hors AMM, avec environ 20 % de réponses. Des équipes peuvent même discuter, si le patient est vraiment âgé, de proposer directement des soins palliatifs.
- Actuellement, on a l'arrivée du tafasitamab/revlimid limites qui a permis environ 40 % de réponses complètes mais chez des patients qui n'étaient pas réfractaires, chez des patients en rechute tardive.

Depuis que le YESCARTA est disponible en accès précoce chez les patients éligibles à l'autogreffe, c'est le médicament préférentiellement utilisé. On a un abandon progressif dans tous les centres qui peuvent référer leurs patients à un centre de référence de l'autogreffe en première ligne chez les patients où on a un abandon de l'autogreffe.

Quand on ne peut pas chez les patients âgés qui ne seraient pas éligibles au CAR-T cells, on propose du revsitamab/revlimid. Il y a un médicament extrêmement prometteur actuellement, ce sont les anticorps bispécifiques, en particulier le glofitamab disponible en compassionnel depuis très

Commission de Transparence

Examen - Extension d'indication : YESCARTA 0,4 - 2 x 100 000 000 cellules (LDGCB) / (LDGCB) (axicabtagène ciloleucel) (CT-20056)
GILEAD SCIENCES - Examen post-AMM première demande : YESCARTA (CT_AP-175) - GILEAD SCIENCES

récemment. Il donne de très bons résultats chez ces patients. C'est un anti-CD20 anti-CD3 développé plus tardivement, mais il serait un comparateur pertinent des CAR-T cells.

Actuellement, on peut déjà considérer que l'utilisation des CAR-T cells chez des patients non éligibles à l'autogreffe, c'est déjà généralisé en France. J'ai mis l'étude de vraie vie qui comparait KYMRIAH et YESCARTA publiée début 2022. Il y a un patient de 70 ans. On est déjà chez des centres qui utilisent le YESCARTA à des âges plus avancés que le critère d'éligibilité à l'autogreffe.

Étude ZUMA-7

La première étude présentée par le laboratoire est l'étude ZUMA-7, étude randomisée chez les patients réfractaires primaires entre l'autogreffe et les CAR-T cells. La première critique la plus importante, c'est que l'âge médian était de 59 ans avec des extrêmes qui vont jusqu'à 81 ans. On peut se demander si ces patients étaient éligibles à l'autogreffe parce que faire une autogreffe à un patient de plus de 65 ans avec un conditionnement de lymphome, ce n'est pas quelque chose que l'on fait en pratique courante. Une analyse en sous-groupe a même été présentée à l'ASCO chez les patients de plus de 65 ans qui représentaient un tiers des patients. Elle montrait qu'il n'y avait pas de surrisque de mortalité. Est-ce qu'on peut considérer que cette population est éligible à l'autogreffe ? C'est une vraie question.

Cela explique pourquoi le bras autogreffe est faible avec 85 % des patients qui ont reçu la chimiothérapie et 35 % qui ont pu recevoir une autogreffe. Ce n'est pas étonnant qu'ils n'aient pas tous eu une autogreffe, ce n'est quand même pas beaucoup. L'autre chose importante, c'est que ce sont des patients qui n'avaient pas de chimiothérapie de bridging parce qu'ils s'étaient engagés à fabriquer les CAR-T cells dans un délai rapide. On peut imaginer que c'étaient des patients qui pouvaient tous attendre au moins un mois, donc probablement pas les patients les plus graves pour être inclus dans cette étude. C'est ma critique principale sur la population.

Les résultats sont extrêmement probants avec une médiane de survie sans évènement de huit mois versus deux mois dans le groupe YESCARTA. Le critère de jugement principal, c'était l'EFS. Cela semble logique de ne pas avoir mis la survie puisqu'il y a un croisement. Après l'échec de chimiothérapie, la plupart des patients qui ont pu, ont eu des CAR-T cells en troisième ligne. C'est un critère recevable. On considère que les patients peuvent être considérés comme guéris si dans les deux ans, ils ne sont pas en rechute après le traitement. Ce sont des données très encourageantes.

Étude ALYCANTE

C'est une étude faite par le LISA qui s'est intéressée à une population non éligible à l'autogreffe pour montrer au moins la faisabilité. C'était plutôt une étude de faisabilité des CAR-T cells dans cette population. C'est une étude qui a inclus 40 malades, donc pas beaucoup. Les patients étaient non éligibles à l'autogreffe pour trois raisons : parce qu'ils avaient plus de 65 ans ou parce qu'ils avaient déjà été autogreffés ou parce qu'ils avaient des comorbidités qui empêchaient l'autogreffe. Dans cette population, 45 % avaient plus de 70 ans et peu de comorbidités, donc une population de sujets très faibles.

Le critère de jugement principal est critiquable parce qu'il est extrêmement précoce. La réponse métabolique à trois mois, c'est très tôt pour avoir une idée de la survie des patients. C'était surtout une étude de tolérance. On a pu voir une tolérance attendue qui n'était pas un surrisque par rapport à une population plus jeune. Il y avait 30 % de passage en réanimation, c'est ce qu'on attend dans cette population. Deux tiers des patients ont reçu du tocilizumab, des CRS et des ICANS, à peu près 20 %.

Commission de Transparence

Examen - Extension d'indication : YESCARTA 0,4 - 2 x 100 000 000
cellules (LDGCB) / (LDGCB) (axicabtagène ciloleucel) (CT-20056)
GILEAD SCIENCES - Examen post-AMM première demande : YESCARTA
(CT_AP-175) - GILEAD SCIENCES

Une fois une attention très particulière sur les événements infectieux parce qu'ils ont des décès même dans les trois premiers mois par infection. Nous n'avons pas le recul dans cette étude pour savoir quels sont les événements infectieux tardifs dans une population plus âgée que l'on imagine plus immunodéprimée.

En conclusion, cette AMM va probablement bouleverser la prise en charge de ces patients qui sont graves et représentent un besoin médical non couvert. Une rechute post-chimiothérapie, c'est une annonce de maladie potentiellement mortelle. On va s'affranchir de la notion d'éligible ou non à l'autogreffe, mais plutôt à la question d'éligible ou non aux CAR-T cells. Il y a déjà eu un basculement dans les pratiques en France. Si le patient est éligible aux CAR-T cells, une proposition de CAR-T cells. S'il ne l'est pas, une proposition de soins palliatifs ou d'essais thérapeutiques. On gardera l'autogreffe à discuter pour les rechutes tardives, plus d'un an, et répondre à une chimiothérapie de rattrapage. Ce ne sont pas des recommandations. C'est un article qui reprend les données récentes et qui propose ce changement. Les recommandations n'ont pas encore évolué parce qu'on attend les accès, mais la pratique se rapproche plutôt de cela pour les centres qui ont accès aux CAR-T cells.

En conclusion, ce sont des études extrêmement importantes pour une maladie dont le besoin n'est pas couvert. Pour les patients plus âgés, une étude randomisée qui montre un bénéfice de YESCARTA. Pour les patients plus âgés, pas de traitement approprié actuellement et une thérapie qui change complètement le visage de prise en charge du lymphome en France.

Si on reprend les critères d'accès précoces, ils sont remplis puisqu'on est sur une pathologie grave dont le traitement ne peut pas être différé. L'absence pour l'instant de thérapie satisfaisante, même si les bispécifiques sont une alternative à étudier de près et un changement dans la prise en charge des patients. Merci beaucoup.

M. le P^r COCHAT, Président.- Merci beaucoup à vous. Étienne.

M. le D^r LENGLINÉ, pour la HAS.- Merci. Je vais essayer d'être assez bref. YESCARTA, c'est une extension d'indication. Il a déjà été évalué il y a quelques années dans la même indication, mais en troisième ligne, avec une étude de phase II qui avait permis d'obtention d'un SMR important et d'une ASMR III. Certains patients qui sont plus avancés peuvent déjà le recevoir. L'étude ZUMA-7 qui sert de support à la demande actuelle, nous l'avons déjà évaluée lors de l'examen de l'accès précoce pré-AMM. Je ne reviens pas sur l'étude, on pourra éventuellement en rediscuter.

C'est la première étude de phase III randomisée qu'on voit dans un CAR-T cell. On est plutôt contents. Randomisée avec une comparaison directe entre la stratégie CAR-T cells et YESCARTA versus le standard de traitement, qui est un standard consensuel. Le comparateur, c'est ce qui est fait actuellement. Ce qui est difficile, c'est que l'autogreffe est faite chez des patients dits éligibles à l'autogreffe. Le premier nœud de décision en cas de maladie réfractaire ou en rechute précoce est d'évaluer cette éligibilité à une autogreffe.

Les critères d'éligibilité à l'autogreffe ne sont pas extrêmement robustes, Marguerite l'a bien souligné. La limite d'âge est déterminée sur la base d'un consensus d'experts, 60 ans, puis 65, parfois 70. Il y a quelques séries d'autogreffes publiées chez des patients de plus de 70 ans qui ne montrent pas des toxicités beaucoup plus importantes. On prend aussi des critères de comorbidité, mais ils n'ont pas été bien évalués. Finalement, cela peut être une limite de considérer cette population éligible ou non-éligible. Il y a une zone grise entre les deux qui a concerné l'étude de phase II présentée en support du restant de l'AMM qu'on n'avait pas évaluée initialement.

Les limites de l'étude ZUMA-7, c'était essentiellement la sélection des patients. C'étaient essentiellement des patients réfractaires résistants à la chimiothérapie. 75 % des patients étaient réfractaires à leur première ligne. Néanmoins, ce sont des patients qui avaient été jugés comme pouvant attendre la production de CAR-T cells sans avoir de chimiothérapie. Pour une maladie agressive, il y avait quasiment un mois entre le diagnostic du caractère réfractaire et l'injection de K. Ils n'avaient pas le droit d'avoir cette fameuse chimiothérapie de bridge, c'est-à-dire un traitement antitumoral pendant un mois dans un lymphome B agressif. Ce ne sont pas tous les malades qui sont dans cette situation-là.

Néanmoins, l'étude a été plutôt bien menée. Ils ont réussi à inclure suffisamment de patients. Ils ont pris un critère de jugement intermédiaire. En cas d'échec de cette stratégie de deuxième ligne, la possibilité d'avoir un CAR-T cell dans son AMM de troisième ligne avait été donnée quelques années auparavant. On a une étude CAR précoce versus CAR tardif puisque 80 % des patients qui se retrouvent dans le bras standard en échec du traitement, soit parce qu'ils n'ont pas une maladie en réponse avant l'autogreffe, soit parce qu'ils sont en rechute après l'autogreffe, ils vont avoir un CAR. C'est compliqué, avec des taux de cross-over aussi importants, d'avoir des critères de jugement tardifs.

Dans leur EFS, c'était un combo entre l'absence de réponse, le fait de recevoir un nouveau traitement pour le lymphome, la progression, le décès non précédé par une progression ou une maladie stable après FJ150. Quand on regarde comment se ventilent les événements dans les événements d'EFS, ce sont essentiellement des progressions, ce qui est assez rassurant sur la *surrogacy* de ce critère-là. On voit une nette différence entre les deux bras sur le critère d'EFS. Après six mois, les patients étaient suivis en médiane quasiment deux ans. Entre six mois, un an et deux ans, il n'y a pas beaucoup d'événements qui arrivent dans le bras YESCARTA, ce qui est rassurant.

Je suis d'accord avec Marguerite, c'est clairement un changement de pratique qui est en train d'être initié à la suite des résultats de cette étude.

Sur la demande d'extension de droit commun, je n'ai pas tellement de problèmes.

Sur la demande de renouvellement d'AP, je suis aussi favorable.

Il reste la question de donner un AP2 dans le restant de l'AMM, c'est-à-dire les patients jugés comme non éligibles à une autogreffe. Mon avis était plutôt favorable pour les raisons que j'ai déjà dites. L'éligibilité à une autogreffe n'est pas une notion extrêmement robuste. Dans l'étude ALYCANTE, il y a des patients qui auraient été éligibles à une autogreffe. À l'inverse, les patients inclus dans ZUMA-7, il y avait une personne de 80 ans. On se demande si elle était éligible à une autogreffe. C'est une zone assez grise. La notion d'éligibilité à l'autogreffe devient caduque si l'autogreffe disparaît de la stratégie thérapeutique. C'est assez peu pertinent d'évaluer l'éligibilité à un traitement qu'on ne fait plus pour décider de ce qu'on va proposer aux malades. En plus, en l'absence d'autogreffe dans ce contexte, c'est une situation où on ne voyait jamais de guérison. En tout cas, il y avait toujours une progression assez rapide.

L'étude ALYCANTE est très peu robuste. Il y a 40 sujets sans éléments de comparaison. Ce qui nous intéresse dans cette étude, c'est surtout de savoir la toxicité, savoir si dans une population plus fragile, on voit un excès de toxicité par rapport à ce que l'on connaît. La réponse a l'air d'être non puisque la toxicité semble similaire chez cette population : autour de 10 % de CRS de grade 3-4, 20 % de toxicité de grade 3-4 et des événements infectieux concordants avec ce que l'on peut voir dans les traitements de ce genre de population.

La transposabilité des résultats de ZUMA-7 dans cette population plus fragile n'est pas garantie, mais je pense qu'elle justifie d'accorder l'accès précoce. Il y a la question de savoir, j'y suis favorable, s'il fallait faire une ASMR différentielle entre la population AMM anciennement éligible à autogreffe et la population AMM non éligible à autogreffe.

Je m'arrête là parce qu'on avait pas mal discuté de l'étude et des quelques points que j'ai rappelés.

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

M. le D^r LENGLINÉ, pour la HAS.- Il n'y avait pas une association ?

M. le P^r COCHAT, Président.- Oui, je crois qu'il y a une association. On vérifie. Il n'y en a pas.

M^{me} le P^r CHEVRET, pour la HAS.- Est-ce qu'il y a le bénéfice en survie ? On doit l'attendre encore ou non ? Dans les critères de la doctrine, il y a le fait d'attendre un bénéfice en survie pour quantifier l'apport des médicaments. Est-ce que le fait qu'il n'y en ait pas ici vous pose problème ou non ? Je ne suis pas sûre d'avoir bien compris ce que vous vouliez dire, même si l'effet est dilué dans le fait que tout le monde finit par avoir les CAR-T.

M. le D^r LENGLINÉ, pour la HAS.- Tous les patients qui ont progressé ou qui n'ont pas été sensibles à la chimiothérapie de rattrapage dans le bras standard, ils étaient en troisième ligne et ont eu un CAR-T cells, du YESCARTA pour les trois quarts et un autre CAR-T cells pour le restant. Ils en ont quasiment tous su. L'analyse de la survie globale est une analyse intermédiaire. Ce n'est pas dit que cela ne sorte pas. Le HR stratifié est à 0,7, avec un petit p supérieur au petit p du risque alpha alloué pour cette analyse-là. Les courbes se séparent. Aujourd'hui, on ne peut pas dire de façon certaine que l'on a un bénéfice si l'on compare la stratégie CAR-T cells d'emblée à CAR-T cells pour ceux qui n'auraient pas marché avec une chimiothérapie de rattrapage, chimiothérapie de rattrapage, même si je n'aime pas trop ce mot de vie réelle, qui sera probablement nécessaire chez la majorité des patients. L'étude intéressante aurait été intéressante chez des patients en réponse à une chimiothérapie de rattrapage. Imaginons que vous avez une rechute de lymphome à grandes cellules, vous ne pouvez pas attendre un mois d'emblée, donc on vous fait une chimiothérapie de rattrapage, vous êtes en rémission complète, la réponse qu'on n'a pas, c'est : Est-ce que c'est mieux de faire une autogreffe ou est-ce que c'est mieux d'avoir un CAR-T cell ? En situation de maladie réfractaire, la moitié n'aura pas de réponse à une chimiothérapie de rattrapage. Ils seront d'emblée en troisième ligne.

M. le P^r COCHAT, Président.- C'est surtout Madame Vignon qui a introduit la notion de l'âge. Est-ce que c'est un critère de choix d'emblée ? Pour les plus de 70 ans, on va d'emblée s'orienter vers une non-greffe de moelle ou est-ce que cela reste du cas par cas ? En sachant que dans cette population-là, les risques de la greffe de moelle sont plus importants, donc il y a plus de place pour les autres thérapeutiques.

M^{me} le D^r VIGNON.- Je pense que cela dépend des centres. Le conditionnement de l'autogreffe dans le lymphome est plus lourd que celui du myélome. Ce ne sont pas les mêmes chimiothérapies avant. Le protocole standard, qu'on appelle BIM, honnêtement, au-delà de 65 ans, on n'a pas l'habitude de le faire parce qu'il y a une vraie toxicité et une vraie mortalité liée à la greffe. Il y a des propositions. C'est la question d'éligibilité à l'autogreffe. Il y a plein de protocoles de conditionnement réduit où on fait du deux tiers de doses. Après, on ne sait plus trop ce qu'on fait. On est sur des choses qui reviennent à de la pratique locale. J'ai un critère parce que même chez un patient de 72 ans très fit, sans antécédents, on va faire une greffe par BIM, il a plus de risques de mourir dans la procédure. En plus, il n'y a pas que le risque.

Le problème de la question du CAR-T en troisième ligne, si le patient finit par avoir un CAR-T, lui faire payer le prix de la chimiothérapie de rattrapage, de la greffe avec tout le risque infectieux et de leucémie secondaire que cela induit, et le fait que l'on va perdre des patients parce qu'il y a des patients qui vont progresser, donc ils ne seront pas capables d'avoir le CAR-T, il n'y a pas de rationnel dans un meilleur traitement d'emblée. Cela a été présenté à la HAS les troisièmes lignes de cette étude. On ne peut pas comparer, mais on a l'impression que l'EFS post-CAR-T en troisième ligne dans l'étude ZUMA-7 est un peu moins bonne qu'en deuxième ligne. Ce sont des patients plus graves réfractaires à l'autogreffe, on ne peut pas tout comparer. Ils n'ont pas des données très probantes d'EFS en troisième ligne. Ce n'est pas négligeable de rajouter la toxicité d'une chimiothérapie et d'une autogreffe en se disant que finalement, il aura le CAR-T dans la plupart des cas.

M. le D^r LENGLINÉ, pour la HAS.- Je suis d'accord.

M. le P^r COCHAT, Président.- Ma question est technique, mais sur les aspects accès précoce, vous validez aussi les différents critères de l'accès précoce ?

M. le D^r LENGLINÉ, pour la HAS.- Sur le renouvellement de l'accès précoce, cela ne pose pas tellement de questions.

M. le P^r COCHAT, Président.- Il n'y a pas de raison de changer d'avis.

M. le D^r LENGLINÉ, pour la HAS.- Il n'y a pas de traitement approprié. Il y a une démonstration de supériorité versus le traitement qui était le traitement approprié antérieur. Sur l'extension d'AP 2 chez les patients inéligibles à l'autogreffe, ce n'est pas évident à justifier pour toutes les raisons que l'on vient de dire, que l'on se base sur un critère qui n'existe plus. Dire « vous êtes éligible pour quelque chose que l'on ne fait plus », c'est curieux. Dans ce cas, on pourrait aussi limiter stricto sensu aux patients strictement inclus dans l'étude. Dans l'étude ZUMA-7, il y avait probablement des patients que l'on aurait pu considérer comme inéligibles pour l'autogreffe. 81 ans, c'est curieux. 30 % des patients avaient plus de 65 ans dans ZUMA-7.

M^{me} le D^r VIGNON.- J'aurais tendance à dire que l'étude ALYCANTÉ est assez faible pour soutenir cet accès précoce post-AMM parce que pas beaucoup de malades et pas beaucoup de recul. Il y a quand même des données de vie réelle sur le registre DESCAR-T où la moyenne d'âge est autour de 68. Pas mal de patients de plus de 70 ans ont déjà été traités en France, dont on a les données toxicités, il n'y a pas de surrisque. Il y a cette étude ZUMA-7 où ils ont regardé spécifiquement les plus de 65 ans. On a quelques données qui disent qu'il n'y a pas de sur-signal de toxicité chez ces patients.

M. le P^r COCHAT, Président.- Sylvie Castaigne.

M^{me} le D^r CASTAIGNE, pour la HAS.- Les questions d'âge, on sait très bien que c'est compliqué. On regarde l'âge physiologique en pratique. Dans toutes les RCP, ce sont les discussions : « D'accord, il a plus de 65 ans, mais il est en très bon état général, il n'a pas de comorbidité ». C'est cela qui est important. Je ne serai pas trop à regarder les limites d'âge. Il en découle l'indication à l'autogreffe puisqu'elle était beaucoup liée à moins de 65 ans, plus de 65 ans, comme l'ont dit Étienne et Marguerite. Je serais pour lever cette histoire de chez les patients éligibles à l'autogreffe en pensant que ce sont des barrières d'âge qui n'ont pas toujours lieu d'être. Je suis pour tout ce qui a été dit, de ne pas être trop restrictif.

Une chef de projet, pour la HAS.- J'avais une question chez les patients non éligibles. Nous avons évalué le MINJUVI en deuxième ligne chez les patients non éligibles. Je voulais voir avec vous si vous

le considérez ou pas comme un traitement approprié chez ces patients, Étienne et Docteur Vignon.

M. le D^r LENGLINÉ, pour la HAS.- Ce ne sont pas les mêmes patients qui seront orientés vers un CAR-T cell et vers MINJUVI. MINJUVI, c'est un traitement qu'on donne en continu jusqu'à la progression qui finit par arriver de façon inéluctable. Ce qui risque de développer, c'est la notion d'éligibilité à avoir un CAR-T cells après. Les patients inéligibles à une autogreffe mais éligibles à un CAR-T cell, compte tenu de la démonstration de la supériorité versus ce qu'il y a de plus fort, c'est-à-dire la chimiothérapie de rattrapage plus autogreffe, seront orientés vers un CAR-T cell. Les patients qui étaient plutôt dans des situations de chimiothérapies palliatives, avec des schémas de type GEMOX ou des choses comme cela seront plus traités par MINJUVI. Clairement, cela ne s'adresse pas à la même population.

M^{me} le D^r VIGNON.- Les études MINJUVI n'ont pas été faites chez les patients réfractaires. La plupart des patients étaient en rechute tardive. Pour moi, ce n'est pas un comparateur de cette étude.

M^{me} le D^r CASTAIGNE, pour la HAS.- Pour l'histoire des patients éligibles ou pas à l'autogreffe, ce qu'a dit Marguerite est très vrai pour les toxicités. La toxicité du conditionnement de l'autogreffe dans le lymphome est assez dramatique. C'est une expérience que je n'ai pas, mais je pense que cette toxicité est pire que la toxicité des CAR-T qui maintenant est assez bien gérée. Elle est anticipée, donc gérée. Alors que les toxicités des chimiothérapies lourdes, surtout chez des patients qui en ont déjà reçu et qui sont un peu âgés, cela va très vite. Si on a une infection, une aspergillose ou quelque chose comme cela, le patient ne le rattrapera « jamais ». C'est rédhibitoire.

M. le P^r COCHAT, Président.- S'il n'y a pas d'autres questions ou commentaires, Madame Vignon, on vous remercie beaucoup. On vous souhaite une fin de journée.

Est-ce que vous avez des questions ou des commentaires complémentaires ? Dans ce cas, je propose que l'on passe aux deux votes. Il y a un premier vote commun.

Une chef de projet, pour la HAS.- Il y a un vote pour le remboursement, puis pour l'accès précoce.

M. le P^r COCHAT, Président.- On en fait deux pour l'accès précoce.

M. le D^r LENGLINÉ, pour la HAS.- Le renouvellement de l'AP dans le périmètre qu'on avait déjà évalué, on n'a pas besoin de le revoter, c'est cela ?

Une chef de projet, pour la HAS.- C'est cela. On ne fait que le périmètre restant.

M. le P^r COCHAT, Président.- Cela fait deux.

M^{me} KELLEY.- Ce n'est pas un renouvellement. Sauf erreur, c'est une bascule.

M. le P^r COCHAT, Président.- On va d'abord voter le droit commun. Je ne sais pas si tu veux te réexprimer là-dessus, Étienne, pour lequel on proposait un SMR important et une ASMR III dans la stratégie thérapeutique.

M. le D^r LENGLINÉ, pour la HAS.- Mon idée était de l'aligner avec la troisième ligne. On a des données plus robustes. C'est un vrai changement de pratiques.

M. le P^r COCHAT, Président.- C'est clair. On était plutôt pour une ASMR III.

M^{me} KELLEY.- Vous souhaitez voter dans toute l'indication ou stratifier chez les éligibles d'une part et

Commission de Transparence

Examen - Extension d'indication : YESCARTA 0,4 - 2 x 100 000 000
cellules (LDGCB) / (LDGCB) (acicabtagène ciloleucel) (CT-20056)
GILEAD SCIENCES - Examen post-AMM première demande : YESCARTA
(CT_AP-175) - GILEAD SCIENCES

les non-éligibles d'autre part.

M. le D^r LENGLINÉ, pour la HAS.- C'est une autre question. J'étais plutôt favorable à faire moins chez les patients non éligibles. C'est artificiel, mais on a des données moins robustes. Je ne sais pas ce qu'en pense Sylvie.

M. le P^r COCHAT, Président.- Sylvie Castaigne, qu'est-ce que tu en penses ?

M^{me} le D^r CASTAIGNE, pour la HAS.- J'étais plutôt pour aligner tout le monde. C'est toujours mon même raisonnement. Il y a des RCP, des cliniciens qui connaissent et qui vont évaluer les patients. Je ne veux pas faire de complications à l'intérieur de nos autorisations.

M. le P^r COCHAT, Président.- La notion d'éligibilité, c'est un petit peu subjectif, il me semble. C'est pour éviter de passer par cette case-là. Je trouve que c'est dangereux de rajouter la notion d'éligibilité là-dessus. Je m'adresse au SEM. Est-ce qu'on l'a fait dans d'autres situations, séparer les non-éligibles et les éligibles ? Cela ne me dit pas.

M. le D^r LENGLINÉ, pour la HAS.- On l'a déjà fait dans la LLC chez des gens éligibles à pleine dose. Il y a plein de fois où pour la même maladie et au même stade, on sépare les populations en fonction de s'ils sont capables de recevoir ou non le traitement standard.

M. le P^r COCHAT, Président.- J'entends bien, mais cela nous a été posé comme cela. Il y avait deux catégories. Là, c'est nous qui les introduisons. On l'a fait déjà.

M. le D^r LENGLINÉ, pour la HAS.- C'est l'étude clinique. On nous présente une étude de phase III qui inclut des patients randomisés versus une chimiothérapie plus autogreffe. Dans les critères d'inclusion, il était marqué qu'il fallait être éligible pour avoir une autogreffe. Je suis d'accord avec vos deux remarques. Cela brouille. On fait un vote global dans tout le périmètre de l'AMM. C'est le choix qu'a fait l'EMA de ne pas restreindre le label.

Un chef de projet, pour la HAS.- Pour répondre à votre première question, habituellement, on colle aux données. On a deux types de données : chez les patients éligibles et les patients non-éligibles. Le niveau de preuve n'est pas le même, entre le randomisé comparatif qui démontre quelque chose et l'autre qui est une étude non-comparative.

M. le P^r COCHAT, Président.- Tu es favorable à deux votes ?

Un chef de projet, pour la HAS.- Si vous collez aux données, c'est ce qu'on fait habituellement, il y a deux votes. Si vous pensez que ce n'est pas du tout réaliste...

M. le P^r COCHAT, Président.- Le seul truc qui me gêne, je le redis, c'est la définition de l'éligibilité. Si elle est la même pour tout le monde, je suis d'accord pour faire deux votes. Si elle n'est pas la même pour tout le monde, cela m'ennuie un peu.

M. le D^r LENGLINÉ, pour la HAS.- Il y a une fragilité de ce côté-là. 30 % de plus de 65 ans dans ZUMA-7, il est probable qu'il y ait des patients en très bon état mais au-delà de l'âge retenu habituellement. On aurait pu être dans une étude de patients non éligibles. À l'inverse, dans ALYCANTE, il y a probablement des patients qui auraient pu être dans des stratégies. Il y a carrément une zone grise.

M. le P^r COCHAT, Président.- C'est cela le problème. C'est ce que disait Sylvie d'ailleurs.

M. le P^r CLANET, pour la HAS.- Cela me paraît raisonnable de ne pas faire de sous-critères artificiels, même si les données ont été faites comme cela. On voit très bien qu'il y a beaucoup de flous dans les inclusions sur ce critère.

M. le P^r COCHAT, Président.- Je propose que l'on vote d'abord le droit commun en un seul bloc. Je ne sais plus s'il y avait une demande d'ISP.

Une chef de projet, pour la HAS.- Il y a une demande.

M. le P^r COCHAT, Président.- L'ISP y est peut-être parce qu'il y a un vrai changement de pratiques.

Une chef de projet, pour la HAS.- Je remets la grille.

Un intervenant.- Il n'y a pas d'effet démontré sur la survie.

Une chef de projet, pour la HAS.- Et l'amélioration du parcours de santé et de vie des patients. On n'a pas donné l'ISP dans les autres indications.

M. le P^r COCHAT, Président.- On peut voter, Stéphanie.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} LUZIO.- 22 votants :

- ISP : 22 voix contre et 2 abstentions
- SMR : 22 voix pour un SMR important et 2 abstentions
- ASMR : 19 voix pour une ASMR III, 1 voix pour une ASMR IV et 2 abstentions

Une chef de projet, pour la HAS.- Je voudrais vous demander si vous voulez des données en vie réelle avec une inclusion dans le registre DESCAR-T et si vous voulez revoir le dossier avec une réévaluation et dans quel délai.

M. le P^r COCHAT, Président.- Pour DESCAR-T, oui, je pense qu'il n'y a pas de problème. Le revoir, je ne sais pas. Étienne, Sylvie ?

M. le D^r LENGLINÉ, pour la HAS.- C'est raisonnable de le revoir. On aimerait bien avoir les données de survie globale finale de l'étude et avoir un peu plus de recul pour savoir le taux de patients guéri. L'enjeu dans cette maladie, c'est d'être guéri, ce n'est pas de rechuter plus tard.

M. le P^r COCHAT, Président.- Avec des données différentes de ce qu'on aura dans DESCAR-T ?

M. le D^r LENGLINÉ, pour la HAS.- Avec les données finales de l'étude.

Une chef de projet, pour la HAS.- Avec les deux données, les données DESCAR-T et la survie globale.

M. le D^r LENGLINÉ, pour la HAS.- Les données DESCAR-T, cela nous aidera. Comme il y a un autre CAR qu'on a vu en accès précoce dans la même indication, cela nous aidera à les différencier.

M. le P^r COCHAT, Président.- Je pense qu'il faudra qu'on programme, je ne sais pas dans quel délai, une révision de tous les CAR-T.

M. le D^r LENGLINÉ, pour la HAS.- Pas tous en même temps parce qu'on n'aura pas des données avec les mêmes suivis.

M. le P^r COCHAT, Président.- Je suis d'accord. Il faudra les revoir à mon avis.

M. le D^r LENGLINÉ, pour la HAS.- Tout à fait.

M. le P^r COCHAT, Président.- On vote l'accès précoce, la bascule d'accès précoce. Vous dites favorable ou pas et si ce n'est pas le cas, on reviendra sur les différents items.

Un chef de projet, pour la HAS.- Ce n'est pas la bascule, Pierre, c'est une nouvelle demande.

M. le P^r COCHAT, Président.- Ce sont les deux.

Un chef de projet, pour la HAS.- La bascule, on n'est pas obligé de le voter.

M. le P^r COCHAT, Président.- OK, je croyais qu'il fallait le voter. C'est uniquement la nouvelle demande. La bascule est automatique.

Une chef de projet, pour la HAS.- C'est cela.

M. le P^r COCHAT, Président.- D'accord, excuse-moi.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} LUZIO.- 22 votants, 21 voix pour et une abstention.