



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 6 septembre 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. YESCARTA - Examen – Réévaluation suite à résultats étude post-inscription

(Marguerite Vignon rejoint la séance.)

M. le Pr COCHAT, Président.- Rebonjour, Marguerite. Nous allons voir YESCARTA, qui va nous être présenté par notre chef de projet, puis nous vous écouterons, puis Sylvie Chevret.

Un chef de projet, pour la HAS.- Nous passons au deuxième CAR-T pour la réévaluation de YESCARTA, en dispersion cellulaire pour perfusion, à la demande de la commission, sur la liste des collectivités dans l'indication suivante. YESCARTA est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints de lymphome diffus à grandes cellules B et de lymphome médiastinal primitif à grandes cellules B réfractaire ou en rechute, après au moins deux lignes de traitement systémique.

YESCARTA a eu une AMM en 2018 dans cette indication et a été réévalué pour la première fois en 2021.

Pour rappel, la commission, dans son avis de 2021, avait conclu que le SMR restait important, qu'en termes d'ASMR, ses précédentes conclusions n'étaient pas susceptibles d'être modifiées, et qu'en l'état actuel des données, YESCARTA apportait toujours une ASMR modérée, donc de niveau III, en termes d'efficacité par rapport à la prise en charge historique du lymphome diffus à grandes cellules B et du lymphome médiastinal primitif à grandes cellules B réfractaire ou en rechute après au moins deux lignes de traitement systémique.

À l'issue de la dernière évaluation, la commission avait constaté que les données en vie réelle recueillies étaient insuffisantes pour lever les incertitudes de la commission. C'est dans cet objectif que la commission avait notamment souhaité une participation de tous les centres qualifiés du registre DESCAR-T afin d'obtenir des données observationnelles exhaustives et de qualité.

Le laboratoire, pour cette réévaluation, revendique un maintien des précédentes conclusions concernant le SMR et l'ASMR, qui étaient d'un SMR important et d'une ASMR III dans la stratégie thérapeutique, et pour cette réévaluation, le laboratoire revendique un ISP.

À l'occasion de cette demande de réévaluation, le laboratoire a déposé les données actualisées de l'étude pivot ZUMA-1. Pour rappel, il s'agit d'une étude multicentrique de phase 1-2, non comparative, en ouvert, réalisée chez les patients atteints de lymphome non hodgkinien, incluant le lymphome diffus à grandes cellules B, le lymphome médiastinal primitif à grandes cellules B, et le lymphome folliculaire transformé réfractaire primaire ou réfractaire à un deuxième traitement après une autogreffe.

Nous avons vu également les données actualisées du registre français DESCAR-T, dont l'objectif était d'évaluer la survie globale chez les patients éligibles aux CAR-T et inclus dans ce registre. Le laboratoire a également fourni des données de la littérature, dont une comparaison indirecte que nous venons de voir, qui comparait KYMRIA et YESCARTA à partir des données du registre DESCAR-T, et enfin, des données actualisées du registre européen EBMT.

Il n'y a pas eu de contribution d'association de patients pour ce dossier. Je cède à présent à nouveau la parole à notre experte clinicienne, le Docteur Marguerite Vignon. Il y avait aussi Étienne sur ce dossier, qui n'a pas fait de rapport mais qui pourra intervenir. Nous avons également sollicité l'intervention du Professeur Sylvie Chevret pour se prononcer sur les résultats du registre DESCAR-T et de la comparaison indirecte associée.

Mme le Dr VIGNON.- Je ne reviens pas sur la stratégie thérapeutique puisque c'est exactement la même chose. Les données qui ont été présentées sont un peu plus exhaustives en ce qui concerne l'étude pivot, qui était une étude de phase 2 qui avait inclus 111 patients, dont 101 ont pu recevoir le traitement. La survie globale était évaluée par l'investigateur. On voit que chez les patients qui ont obtenu une réponse complète après traitement, qui représentaient 55 % des malades, on obtient un plateau. On a l'impression qu'au-delà d'un certain délai de suivi, il n'y a pas ou peu de rechutes tardives.

Ce qui est intéressant dans ces données, c'est qu'on a un recul de plus de 2 ans et on n'a pas de signal de toxicité supplémentaire et pas d'effet secondaire inattendu qui aurait été rapporté.

Sur les données du registre DESCAR-T qui a été mis en place en 2019 et qui a permis d'inclure des patients depuis l'accès précoce, 867 patients ont été inclus, 834 ont eu la leucaphérèse, avec des délais de fabrication qui sont comparables et qui sont corrects, de l'ordre de 40 jours. Les patients ont un âge médian de 61 ans. Ce qui est intéressant, c'est que 40 % des patients avaient plus de 65 ans, et donc étaient potentiellement des patients plus fragiles. La survie globale est de 22 mois, ce qui encore une fois est très supérieur aux données historiques chez ces patients, chez qui on imagine une survie qui est plutôt de l'ordre de 6 mois après un échec de deux lignes thérapeutiques.

Le taux de réponse globale est de 71 % à 1 mois. Il est complètement comparable à l'essai de phase 2 et complètement comparable avec d'autres données de la littérature, en particulier les données américaines. En ce qui concerne les effets secondaires d'intérêt, le pourcentage de CRS et d'ICANS est comparable, avec 7 % de CRS et 16 % d'ICANS considérés comme sévères, et quand même une toxicité hématologique persistante chez 75 % des patients.

Encore une fois, aucun effet secondaire tardif ou inattendu n'a été rapporté. En ce qui concerne la faisabilité du traitement, avec la mise en place d'un réseau en France, on voit qu'il y a un taux de succès de la leucaphérèse qui est de l'ordre de 98 %. J'ai dit 40 jours, mais il y a plutôt 50 jours entre l'enregistrement sur la plateforme et l'injection du malade.

Je ne vais pas présenter rapidement des données américaines puisqu'elles ont été publiées à peu près en même temps et on retrouve vraiment des taux de réponse qui sont comparables et des taux de survie qui sont comparables. Les données de comparaison indirecte ont déjà été expliquées, donc je ne reviens pas dessus.

Pour moi, la conclusion de ces deux évaluations, c'est qu'on a quand même structuré assez rapidement en France un paysage qui permet d'avoir accès à ce médicament, avec un taux de succès qui est quand même important, en termes de fabrication, d'inscription et de délai respecté. C'est quand même notable. Sur les résultats des études pivots, une des critiques est que ce sont des essais de phase 2, mais ils ont l'air de se reproduire dans les données de vie

réelle, avec tout le problème d'exhaustivité des données. On retrouve quand même des résultats qui sont comparables.

Clairement, mais c'est un travail en cours, il y a des patients à mieux sélectionner, en termes de critères pronostiques et probablement aussi d'amélioration du produit, mais je pense que ce sont des choses qui vont avoir lieu dans les années qui suivent.

Je n'ai pas d'autres choses à ajouter.

M. le Pr COCHAT, Président.- Très bien, merci. Sylvie ?

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Je n'ai pas grand-chose à dire parce que je l'ai déjà dites. Je voulais juste ajouter que quand on regarde les médianes de survie qu'ils donnent, il y a quand même une différence de 6 mois entre ce qu'ils ont donné comme médiane de survie sur la base appariée YESCARTA-KYMRIAH. Avec YESCARTA, on avait une médiane de survie de 19 mois. Dans le registre, ils donnent une valeur de 25 mois. Dans l'article, c'est 22 mois. Il y a une petite incertitude qui montre aussi que le rôle de la sélection des malades qui sont analysés et de la prise en compte ou non de leurs caractéristiques peut potentiellement conduire à une variabilité dans ces estimations d'effet, de toute façon.

Mme le Dr VIGNON.- Est-ce que le taux de survie ne dépend pas du moment où la base est analysée, comme c'est une base qui est dynamique ?

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Normalement, non, sauf si les censures sont informatives. Normalement, justement, ces méthodes de survie sont faites pour cela. À partir du moment où je n'ai regardé que les valeurs chez les malades qui étaient réinjectés, il n'y a pas du tout de raison autre qu'un problème de sélection de population pour que dans la médiane on arrive à 25 mois versus 19 mois, sauf si par exemple le suivi est très différent, qu'il y a beaucoup de censures, et donc qu'on a une grande incertitude sur la valeur médiane parce qu'on est très proche. Si par exemple tu as un suivi de 18 mois et que tout d'un coup tu as une médiane au niveau de la fin du suivi, souvent, on voit bien qu'il y a une imprécision à ce niveau-là.

Je voulais revenir sur les éléments de la comparaison indirecte, qui me laissent penser quand même qu'il y a une sélection qui est faite dans les malades et dans la prise en compte de la comparabilité des groupes qui modifie quand même un peu la population et qui peut impacter le bénéfice. C'est aussi pour cela que je trouve important de bien regarder les malades qui reçoivent telle molécule plutôt que telle autre. Même si vous avez dit tout à l'heure que la réponse dépendait du taux de LDH et du délai depuis la commande potentiellement, je pense que ce sont des choses qui devraient être mieux prises en compte dans le report de ces résultats.

M. le Pr COCHAT, Président.- Ok. S'il n'y a pas de commentaire supplémentaire, je pense que nous pouvons remercier beaucoup Marguerite pour son aide et sa contribution.

(Marguerite Vignon quitte la séance.)

M. le Pr COCHAT, Président.- Je ne sais pas si vous avez des commentaires. Nous avons déjà pas mal commenté avant, en amont.

M. le Dr LENGLINE, Vice-Président.- De toute façon, nous les voyons un peu en même temps.

M. le Pr COCHAT, Président.- Oui, et les problématiques sont liées. Sans la comparaison des deux, il n'y a pas grand-chose à en dire, c'est sûr. La seule différence, c'est qu'ils demandent un ISP. C'est l'élément nouveau. À mon avis, il n'y a pas d'élément en faveur de l'ISP, sauf si vous n'êtes pas de cet avis.

M. le Dr LENGLINE, Vice-Président.- Non, cela ne rentre pas dans les clous.

M. le Pr COCHAT, Président.- Non. Je vous propose de revoter, mais en vous prononçant sur l'ISP. Nous votons sur le maintien et l'ISP. Le maintien, c'est SMR important et ASMR II dans la stratégie. En plus, vous vous prononcez sur l'ISP.

Un chef de projet, pour la HAS.- Je fais juste une petite remarque, vu que nous réévaluons les deux en même temps. Par souci d'homogénéisation des libellés d'ASMR, et je ne parle pas des niveaux mais du libellé, nous proposerions peut-être une harmonisation des deux libellés pour préciser, comme projeté sur cette slide, que c'est une ASMR versus les chimiothérapies. C'est bien sûr expliqué en début de libellé en disant que c'est la prise en charge historique, sauf que c'est vrai qu'il avait été précisé pour KYMRIAH que c'était fondée sur diverses chimiothérapies, et pas pour YESCARTA. Si vous le voulez bien, vous pouvez peut-être harmoniser ce libellé.

M. le Pr COCHAT, Président.- Il y a deux façons d'harmoniser, soit en le mettant des deux côtés, soit en le supprimant des deux côtés.

M. le Dr LENGLINE, Vice-Président.- Par souci de clarté, il vaut mieux que ce soit précisé des deux côtés, surtout que la stratégie est par essence mouvante.

M. le Pr COCHAT, Président.- Oui, mais par essence, c'est aussi toujours de la chimiothérapie.

Un chef de projet, pour la HAS.- En fait, la stratégie est en train d'être bousculée en ce moment. C'était pour être un peu plus précis. À l'époque, il était expliqué « prise en charge historique », ce qui veut dire la chimiothérapie, disponible à l'époque en troisième ligne et plus. Là, on était plutôt légitime de le préciser.

M. le Pr COCHAT, Président.- D'accord, donc on ajoute « fondée sur diverses chimiothérapies ». D'accord.

Un chef de projet, pour la HAS.- C'est pareil pour la réévaluation.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Mme LUZIO, pour la HAS.- Vous étiez 22 votants. À l'unanimité, vous avez voté pour le maintien et l'absence d'ISP.

Un chef de projet, pour la HAS.- Nous pouvons l'adopter sur table.

M. le Pr COCHAT, Président.- C'est entendu, nous l'adoptons sur table. Il n'y a pas d'objection.