



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 23 octobre 2024

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.

**Examen - Réévaluation suite à résultats étude post-inscription - TECARTUS 0,4
- 2 x 100 000 000 cellules (cellules autologues CD3+ transduites anti-CD19) -
(CT-20302)**

M. le Pr COCHAT, Président.- Nous allons passer à TECARTUS qui va nous être présentée par notre cheffe de projet. Les rapporteurs seront Sylvie Castaigne et Sylvie Chevret.

M^{me} LUZIO, pour la HAS.- Sur ce dossier, il n'y a pas de déport.

Une cheffe de projet pour la HAS.- Bonjour à tous. Vous allez réévaluer aujourd'hui, à la demande de la CT, la spécialité TECARTUS qui est le brexucabtagene autotémel en dispersion pour perfusion. Globalement, ce sont des cellules autologues CD3+ transduites anti-CD19. L'indication de l'AMM était le traitement des patients adultes atteints de lymphomes à cellules du manteau, réfractaires ou en rechute après au moins deux lignes de traitement systémique, dont un traitement par inhibiteur de tyrosine kinase de Bruton. L'AMM était conditionnelle et a été octroyée le 14 décembre 2020. À l'heure actuelle, on attend encore les données finales du registre EBMT prévues pour septembre 2025.

Au niveau des revendications du laboratoire, on reste sur un maintien des conclusions précédentes avec un SMR important, une ASMR III dans la stratégie, et pas d'ISP.

Pour commencer un court rappel de la précédente évaluation. C'est un avis qui datait du 21 avril 2021 qui se basait sur l'étude ZUMA-2, l'analyse du 24 juillet 2019. C'est une étude non comparative avec 68 patients ayant été traités antérieurement par moins de cinq thérapies incluant BTK et rituximab. L'ASMR était important, évalué à III dans la stratégie et sans ISP.

Suite à cet avis, la CT a demandé un suivi supplémentaire via l'étude ZUMA-2 ainsi qu'un rapport final ATU et les résultats prospectifs issus du registre EBMT demandés par l'EMA.

Pour l'analyse principale datée du 24 juillet 2019, on était sur un suivi médian théorique de 16,8 mois, un taux de réponses globales de 85 %, dont 59 % de réponses complètes. La médiane survie était non atteinte, avec une estimation de 63,2 % patients en vie à 36 mois.

Les données actuelles reposent sur trois grandes études : l'étude pivot ZUMA-2, avec une actualisation, le registre DESCAR-T et le registre EBMT. Pour ZUMA-2, on est resté sur les actualisations pertinentes sur les critères avec une évaluation centralisée. Je vous laisse observer les résultats. On est sur une médiane de survie globale de 43,9 mois dans la population ITT, et un taux de réponse globale de 84 %. Au niveau du registre DESCAR-T qu'on a confronté à ces résultats de ZUMA-2, on observe qu'on a une certaine décroissance du taux de réponse globale à un an, à deux ans et à trois ans. Je n'y reviens pas étant donné que Sylvie Chevret détaillera mieux les résultats que moi.

Au niveau de la tolérance, il n'y a pas d'étonnement. On est sur la présence d'EI graves pour 72 % des patients dans l'étude ZUMA-2, 90 % des patients dans le registre DESCAR-T avec un syndrome de relargage des cytokines, des EI neuro et des cancers secondaires. Petite note

également pour les cancers secondaires, nous avons eu un avis du PRAC pour tous les CAR-T qui a été émis et qui a statué pour une modification des RCP qui précise maintenant ce risque de cancer secondaire et également une information qui a été faite aux professionnels de santé concernés.

Au niveau des points de discussion principaux, on retrouve la nature des données à l'appui de cette réévaluation avec des données non comparatives ; une question sur l'efficacité à long terme, notamment sur les différences observées entre ZUMA-2 et les deux registres, DES CAR-T et EBMT ; et la réévaluation ultérieure à prévoir, je rappelle que les données finales du registre EBMT sont attendues pour septembre 2025 ; enfin, la question de la tolérance.

En expertise, nous avons deux experts sur ce dossier, le Professeur Sylvie Castaigne, hématologue en experts internes et le Professeur Sylvie Chevret, expert interne méthodologiste. Je les laisse parler, le Docteur Sylvie Castaigne pour la stratégie thérapeutique à compléter et le Professeur Sylvie Chevret pour la méthodologie.

M^{me} le Pr CASTAIGNE, membre de la CT. - Je vais aller vite comme d'habitude. D'abord, c'est un lymphome du manteau au stade de la troisième ligne. C'est un lymphome grave et la majorité des patients vont décéder de leur lymphome.

Les points positifs de ce dossier, c'est d'abord qu'on a des données. C'est pas mal pour un renouvellement. On a la fin de l'étude ZUMA-2 ensuite deux registres. Ces trois données montrent que les réponses globales sont importantes, entre 70 et 90 %, avec 60 à 70 % de rémission complète, ce qui n'est pas mal.

D'autre part, on a des résultats à moyen terme, surtout avec l'étude ZUMA-2, qui montre une médiane de survie élevée, entre 44 et 46 mois suivant la population que l'on regarde. Trois ans et demi, c'est un « bon résultat » en troisième ligne dans un lymphome du manteau.

Je passe sur les études par rapport à la littérature, dont parlera peut-être Sylvie, qui avaient montré que ces résultats étaient meilleurs que ce qu'on obtenait avec les traitements de rechute par ibrutinib ou par chimiothérapie.

Pour les études dans la vraie vie, c'est-à-dire les registres des CAR-T et l'EBMT, on a les mêmes taux de réponse, mais on a un recul plus court, ce qui fait qu'on n'a pas beaucoup de données fiables sur la survie en particulier. Par contre, quand on regarde les courbes de survie que l'on a, quelles que soient les données, c'est-à-dire ZUMA-2 ou les registres, on ne voit pas de plateaux évidents apparaître.

Dernier point positif, c'est qu'on obtient ces bons résultats avec un traitement, un seul, c'est-à-dire une injection pour une maladie qui est grave.

Évidemment, il y a de très nombreux points négatifs. Le premier, bien sûr, c'est qu'on a du mal à apprécier la valeur ajoutée de TECARTUS dans la mesure où c'était une étude qui est non randomisée. On aurait pu probablement faire une étude contre le meilleur traitement disponible parce qu'il y a tout de même pas mal de chimiothérapies ou

d'immunochimiothérapies possibles, même à ce stade de la maladie. Cela aurait permis d'avoir de meilleures données que les données non randomisées.

Ensuite, il y a une absence de plateaux apparemment et on ne peut pas ou peu espérer avoir des guérisons, c'est très évident, ou éventuellement, dans des rémissions de long terme, comme je l'ai dit. On sait que dans le lymphome du manteau, il y a plusieurs évolutions possibles, suivant des critères initiaux. Certains malades, par exemple ceux qui ont une mutation de la P53 ou qui ont un caryotype complexe ou un indice de prolifération très élevé, ont de très mauvais pronostics et d'autres finalement moins. Cela fait que probablement, dans l'avenir, on trouvera des patients qui répondent mieux au traitement par CAR-T ou pas.

Le point négatif également c'est que c'est un traitement en *one shot*, mais qui n'est pas dénué de toute toxicité. Les toxicités, en particulier les CRS syndrome, sont diminuées dans la vraie vie. Cela veut dire qu'on sait mieux les contrôler. Mais les toxicités neurologiques persistent. On a tout de même 15 à 30 % de patients qui vont expérimenter des toxicités neurologiques de grade supérieur à 3, c'est souvent dans le cadre d'un syndrome de relargage des cytokines, mais éventuellement pas forcément lié. Ce n'est donc pas un traitement anodin.

D'autant plus que dans la vraie vie, on voit que de plus en plus, les cliniciens donnent un traitement de *bridge* au moment où ils vont commencer à traiter les patients. Ils ont une première chimiothérapie. Après, au moment du conditionnement, avant de recevoir le CAR-T, ils ont une seconde chimiothérapie lympho-déplétive. Ensuite, ils reçoivent le traitement. C'est tout de même lourd, toxique, qui sera réservé aux patients qui peuvent le « supporter ».

Ce qu'on observe aussi dans les données, c'est que les cliniciens sont tout de même avides de donner ce traitement. On observe au fur et à mesure des années, pour le registre des CAR-T depuis 2021, puisque c'est le moment où le médicament a été bien disponible, que la courbe ne diminue pas pour le coup. Chaque année, il y a 40 à 50 patients en France qui reçoivent le traitement. Pour le registre de l'EBMT aussi, on voit que les patients sont traités.

J'ai dit les points positifs et négatifs. Tout cela pour dire qu'à mon avis, pour le SMR, on n'a pas trop de discussion. On va maintenir un SMR important parce que c'est un traitement qui est efficace. Mais pour l'ASMR, il avait été octroyé à une ASMR III, ce qui paraît assez optimiste quand on voit la suite des données et d'autre part quand on voit les jugements qu'on a eus sur d'autres CAR-T. Je pense que l'ASMR devrait être forcément un peu diminuée. Après, il reste à savoir si on veut donner une ASMR IV ou une ASMR V. C'est ouvert à la discussion.

M. le Pr COCHAT, Président. - Merci. Sylvie Chevret.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT. - Je voulais revenir sur les données non comparatives. On dispose d'un suivi plus prolongé des données de ZUMA-2, qui sont uniquement sur les traités. Je voulais rappeler que sur les trois sources de données qu'on a, le pourcentage de traités n'est pas le même et qu'à chaque fois, on a possiblement un biais de sélection avec un suivi différent selon les trois sources.

J'ai été étonnée, et j'aimerais bien que vous me disiez pourquoi il y a deux registres des CART-T cells. L'EBMT a-t-il inclus des données européennes ? Ce n'est pas très bien détaillé dans ce qu'on a.

Une cheffe de projet pour la HAS.- Non, ce n'est pas détaillé, mais globalement elles sont incluses parce qu'on est sûr soit des données nationales, soit européennes.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- C'est regrettable que nous n'ayons pas eu le détail des données françaises, d'autant plus que sur l'accord d'EBMT, il y a 145 traités, mais seulement 103 analysés, donc une perte importante de données.

Ce qui m'a surpris, c'est pour les données de survie, la courbe de gauche n'est pas très lisible puisqu'ils ont présenté différentes courbes en faisant des sélections sur la réponse. C'est la courbe violette qu'il faut examiner. Le taux de survie à un an était de 80 %, alors qu'il est de l'ordre de 70 % ou 60 % sur les données de vie réelle.

C'est similaire pour la PFS, puisque la médiane varie de 26 mois sur ZUMA-2 à 14 mois sur DESCAR-T. Je me suis demandé s'il n'y avait pas eu une sélection particulière des malades dans l'essai ZUMA-2 par rapport aux données de vie réelle.

Une comparaison indirecte a été faite entre les données de ZUMA-2, uniquement sur les 68 malades traités versus une cohorte rétrospective observationnelle appelée SCHOLAR-2, qui a inclus 153 malades, mais sur laquelle ont été sélectionnées deux cohortes de 59 ou 40 patients. Ce sont des petits effectifs, ce qui constitue la première limite de ce genre de comparaison utilisant des méthodes validées sur des échantillons beaucoup plus importants. Nous sommes à la limite de leur applicabilité.

Deuxièmement, ils ont fait une revue des facteurs pronostiques dans cette maladie. Sur les six ou sept qui sont listés, deux ne vont pas être pris en compte en raison de données manquantes. Ils expliquent aussi que certains ont été écartés du fait de différences importantes entre les sources de données. Cela signifie qu'on accepte l'existence d'un biais de confusion résiduelle dans les données présentées, puisqu'on n'a pas réussi à équilibrer les deux groupes sur un facteur potentiellement important.

Tout cela me conduit à conclure que ces données sont de faible niveau de preuve.

M. le Pr COCHAT, Président.- Très bien. Merci. Albert.

M. le Dr TRINH DUC, membre de la CT.- Si on peut remettre la diapositive des résultats. Sylvie Castaigne nous disait tout à l'heure que dans la vraie vie, finalement, on a les mêmes résultats que dans l'étude ZUMA-2, mais ce n'est pas comme cela que je lis le tableau. J'ai l'impression que la réponse globale n'est pas la même dans la vraie vie que dans DESCAR-T, dans le taux de réponse globale, et comme dit Sylvie à ma gauche, pour la PFS également. Sylvie l'a dit tout à l'heure, les patients sont probablement sur-sélectionnés dans ZUMA-2, puisque les critères sont assez stricts. Or, ce qui nous intéresse, c'est de savoir comment cela va se passer dans la vraie vie. On voit bien que les résultats considérés comme spectaculaires dans ZUMA-2 ne sont pas reproduits dans la vraie vie. Effectivement, cela interroge.

Une cheffe de projet pour la HAS.- C'est assez net. Je rejoins aussi Sylvie pour le registre EBMT : on voit vraiment qu'il y a une perte de données sur le registre EBMT, en plus.

M. le Pr COCHAT, Président.- Hugues.

M. le Dr BLONDON, membre de la CT.- Je voulais savoir, au vu de ce que l'on a entendu de Sylvie, quel avait été finalement l'argumentaire initial pour une ASMR III, devant des résultats non comparatifs, difficiles à interpréter ?

M^{me} le Pr CASTAIGNE, membre de la CT.- L'argumentaire pour l'ASMR III, je n'étais pas là à ce moment-là, est que la CT avait été optimiste en considérant que c'était un apport très important dans les lymphomes du manteau. Ces lymphomes sont considérés comme rares et assez difficiles à traiter. Il y avait un espoir d'obtenir des rémissions très longues, voire des guérisons avec le CAR-T. Je ne l'explique pas autrement, mais peut-être qu'il y avait d'autres explications à l'époque.

Pour les taux de RC ou RP, sur la diapositive de Sylvie, je vois à un an, deux ans, trois ans, le taux de réponse qui diminue. Je me demande s'il ne s'agit pas plutôt de la durée de survie ou quelque chose de similaire. Parce que pour le registre DESCAR-T, j'ai un taux de réponse globale de 85 %, dont 72 % de RC. Ce sont les données que nous a fournies le laboratoire et le registre DESCAR-T. D'autre part, pour le registre de l'EBMT, le taux de réponse globale était à 74 %, dont 64 % de rémission complète. C'est très comparable avec ce qui a été montré dans ZUMA-2.

Il est vrai que ZUMA-2 est un peu plus élevé, c'est certain et qu'effectivement, les populations ne sont pas tout à fait les mêmes. De toute façon, ils le mentionnent dans le dossier. Que ce soit pour DESCAR-T ou pour la SFGM-TC, environ 70 % des patients qui sont dans ces registres n'auraient pas été inclus dans ZUMA-2. C'est vrai que ce ne sont jamais les mêmes populations que celles d'un essai pivot. Je suis d'accord que l'essai pivot est souvent composé de patients avec des pronostics un peu meilleurs.

Quand on regarde le détail, on voit effectivement que les index MIPI sont un peu plus graves dans les registres, les index de prolifération aussi, etc. C'est vrai qu'il y a des différences avec des patients plus graves dans les registres, et des patients moins graves dans ZUMA-2. Mais les taux de RC ne sont pas très différents.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- On dit la même chose.

M^{me} le Pr CASTAIGNE, membre de la CT.- C'est Albert qui avait dit qu'il voyait des taux de RC de 50 %. Ce n'est pas ce que j'ai.

M. le Dr TRINH DUC, membre de la CT.- Je disais cela par rapport à la diapositive de la cheffe de projet. Je ne fais que relire la diapositive.

Une cheffe de projet pour la HAS.- On va vous remettre la diapositive, mais le taux de réponse globale a été évalué à un an, deux ans et trois ans, c'est là où on observe une diminution.

M. le Dr LENGLINE, Vice-Président.- C'est parce que les patients ont rechuté. C'est vrai que c'est un peu bizarre. Ce n'est pas une façon très conventionnelle de montrer des taux de RC à trois ans. Ça ne veut pas dire grand-chose. En gros, on injecte le traitement, les patients obtiennent une réponse ou pas. Certains patients qui ont obtenu une réponse vont ensuite rechuter. D'habitude, on regarde plutôt la PFS et la survie globale ou des choses comme ça, mais c'est difficile de comparer des taux de réponse alors que certains ont déjà rechuté.

La nouveauté dans ce dossier, c'est qu'on est un peu déçu d'observer qu'il y a des rechutes tardives. On avait l'impression que, comme dans le lymphome B diffus à grandes cellules, un certain nombre de patients étaient guéris par le CAR-T, parce qu'on voit des vrais plateaux dans les DLBCL. Alors que là, on a l'impression d'observer des rechutes même tardives, ce qui est tout de même la déception de ces nouvelles données.

M. le Pr COCHAT, Président.- Merci. Jean-Christophe Lega.

M. le Pr LEGA, membre de la CT.- Je précise que quand on compare des taux de fréquence bruts, on a toujours les variations. C'est pour cette raison qu'on standardise une mesure d'un effet par le taux de réponse en l'absence d'exposition aux médicaments. C'est attendu, et c'est ce qu'on observe.

M. le Pr COCHAT, Président.- Serge.

M. le Dr KOUZAN, membre de la CT.- Je voudrais savoir Sylvie, s'il existe dans le domaine des lymphomes du manteau d'autres traitements avec des taux de réponse ou de durée de réponse comparables ou meilleurs ?

M^{me} le Pr CASTAIGNE, membre de la CT.- Tu as raison, je n'en ai pas parlé. En troisième ligne, il n'y a pas de nouveaux traitements. D'une façon générale, c'est étudié actuellement, mais il n'y a pas de nouveaux médicaments depuis l'étude ZUMA-2. Ce sont des anticorps bispécifiques, anti-CD3 et anti-CD20, qui vont émerger certainement à un moment, et il y a de nouveaux inhibiteurs de BTK.

En première ligne, on fait la chimiothérapie forte dans le lymphome du manteau, c'est classique, avec un renforcement par autogreffe si c'est possible. En deuxième ligne, ce sont des inhibiteurs de BTK qui sont les meilleurs et qui ont en plus un rapport efficacité/toxicité très bon. En troisième ligne, ce que les gens essayent de faire, ce sont des immunothérapies plus de nouveaux inhibiteurs de BTK, et les anticorps bispécifiques. Pour le moment, il n'y a pas d'autres médicaments qui ont émergé. Il y a des médicaments qui sont utilisés, mais hors AMM, comme le VELCADE, bortézomib ou le lénalidomide, mais il n'y a pas de nouveaux médicaments majeurs dans le lymphome du manteau.

M. le Dr KOUZAN, membre de la CT.- Pour les bispécifiques, il y a des résultats ou c'est pour le moment encore en attente ?

M^{me} le Pr CASTAIGNE, membre de la CT.- Il y a des résultats en phase II déjà, qui sont plutôt efficaces, mais honnêtement, je ne connais pas par cœur les taux de réponse.

M. le Dr LENGLINE, Vice-Président.- Dans le lymphome du manteau, je ne me souviens pas avoir vu de résultats. On n'a pas examiné de bispécifiques dans cette indication, il me semble. Ces molécules ont plutôt été étudiées dans le lymphome B diffus à grandes cellules et dans le lymphome folliculaire, mais pas dans le lymphome du manteau.

Une cheffe de projet pour la HAS.- Par contre, une petite mention. Nous avons eu un retour assez récent du laboratoire qui nous a précisé qu'une étude institutionnelle est en cours dans le lymphome du manteau. Il s'agit d'une phase II, comparative, randomisée, multicentrique qui vise à évaluer l'efficacité des CAR-T, mais en traitement concomitant des BTKi et du rituximab.

M^{me} le Pr CASTAIGNE, membre de la CT.- En deuxième ligne, probablement.

Une cheffe de projet pour la HAS.- Oui.

M. le Pr COCHAT, Président.- Albert.

M. le Dr TRINH DUC, membre de la CT.- Je reviens sur le taux de réponse, car j'ai du mal à suivre. Je ne sais pas qui peut apporter la réponse. À quel moment a été faite la réponse globale sur ZUMA-2 ? Si ce n'est pas à un an, a-t-on la réponse à un an ? Cela nous permettrait au moins d'avoir une petite idée de ce qui se passe dans la vraie vie par rapport à ZUMA-2. Qui peut nous apporter cette réponse ?

Une cheffe de projet pour la HAS.- Les analyses concernant le taux de réponse ont été arrêtées à 24 mois pour ZUMA-2. Nous n'avons pas de réactualisation.

M. le Dr TRINH DUC, membre de la CT.- D'accord, donc à 24 mois, c'est bon. Cela veut dire que celle à 84 %, à quel moment a-t-elle été faite cette analyse ?

Une cheffe de projet pour la HAS.- Cette analyse a été faite en juillet 2021.

M. le Dr TRINH DUC, membre de la CT.- Oui, mais c'était combien de temps après le début ? Considère-t-on que c'était à six mois, à un an, à deux ans ?

Une cheffe de projet pour la HAS.- C'est à 24 mois.

M. le Dr LENGLINE, Vice-Président.- Les réponses observées après une injection de CAR-T surviennent dans les quelques semaines qui suivent l'injection. Soit il n'y a pas de réponse, soit il y a une réponse, ensuite les patients rechutent éventuellement. Donner des taux de réponse après un an ou deux ans ne permet pas de capter l'effet du médicament. Le taux de réponse est un mélange de réponses partielles et de réponses complètes, ce qui peut être assez discutable quant à la pertinence clinique de cette mesure pour les malades. En effet, les réponses partielles évoluent globalement à peu près comme celles des patients en perte de réponse, qu'on mélange. Pour moi, avoir un taux de réponse à trois ans est ininterprétable. C'est un mélange de patients qui soit n'ont pas eu de réponse, soit ont eu une réponse qui pouvait même être une réponse complète et ont ensuite rechuté.

M. le Dr TRINH DUC, membre de la CT.- J'entends ce que tu dis. Tu ne crois pas que cela donne une idée de la fragilité du patient ? Si, globalement, dans ZUMA-2, ils rechutent moins vite, cela veut dire que la décroissance...

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- On le voit par la PFS.

M. le Dr LENGLINE, Vice-Président.- D'habitude ce que l'on mesure dans ce genre d'essai, c'est la survie sans progression ou la survie globale, pas des taux de réponse à trois ans.

M^{me} MASIA, pour la HAS.- Peut-on dire que la moitié des patients rechute à un an ?

M. le Dr LENGLINE, Vice-Président.- Je ne sais pas, parce que cela prend en compte des patients qui n'ont pas eu de réponse, et d'autres patients qui ont eu une réponse et qui ont rechuté, et des patients qui sont peut-être décédés.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- La PFS est très différente entre ZUMA-2 et les données des registres, puisqu'elle passe de 26 mois à 14 mois.

M^{me} le Pr CASTAIGNE, membre de la CT.- Les registres ont un suivi beaucoup plus court. Les patients étaient suivis moins longtemps. Pour revenir à la demande d'Albert, la première analyse du protocole, qui était en juillet 2019 et dont on a parlé tout à l'heure, concernait les patients qui avaient un recul de six mois. On avait le temps d'observer s'ils avaient atteint une réponse et une réponse complète. Le taux de réponse était exactement de 93 % et 67 % de réponse complète. Ces taux de réponse sont importants et c'est une réalité. Je ne vais pas vous redonner les détails des registres. Quant à la survie sans progression, elle était de 25 mois dans ZUMA-2. Pour le registre ESCAR-T, le suivi était beaucoup plus court. Je vois une médiane de PFS à 9,5 mois, mais avec un recul très court, le *follow-up* est de 14 mois. On ne l'a pas pour le registre de l'EBMT, je n'ai pas la PFS.

M. le Pr COCHAT, Président.- Catherine.

M^{me} le Dr SIMONIN, membre de la CT.- Je ne suis pas surprise de voir que dans les registres, c'est moins bon que dans l'essai, puisque dans l'essai, c'est ECOG 0 ou 1, donc on les inclut surtout plus tôt, à mon avis. Ensuite, il faut peut-être baisser l'ASMR au regard de ces données, mais c'est de l'intérêt d'avoir des registres. Après, je pose la question à Sylvie Castaigne : ces patients, s'ils n'avaient pas eu les CAR-T, seraient-ils décédés plus tôt ? Merci.

M^{me} le Pr CASTAIGNE, membre de la CT.- Je ne peux pas le savoir. C'est pour cela qu'ils ont fait des études non comparatives. Effectivement, ils ont dit que par rapport à l'ibrutinib ou aux chimiothérapies, le CAR-T faisait mieux en termes de survie et de PFS. Mais c'est avec les limites qu'a données Sylvie Chevret, c'est-à-dire des petits effectifs et des biais que je ne vous détaillerai pas, parce que j'en serais bien incapable. Ceci dit, quand on lit les articles sur ces études non comparatives, ils disent avoir pris en compte tous les biais possibles. À chaque fois qu'ils ont fait l'analyse, ils ont dit que les CAR-T de ZUMA-2 sont au-dessus.

C'est sûr que dans ZUMA-2, les patients sont un peu sélectionnés. C'est toujours comme cela, pratiquement, dans toutes les études pivots. Dans les études après, de vraie vie, les patients

sont un peu différents et souvent plus graves, parce qu'on a moins de critères d'inclusion stricts que dans les études princeps, pivots, où souvent, les critères d'inclusion sont assez stricts.

M^{me} le Dr SIMONIN, membre de la CT.- Autrement dit, si on avait des registres pour chaque traitement onéreux, on aurait les mêmes surprises, à mon avis, dans la vraie vie.

M^{me} le Pr CASTAIGNE, membre de la CT.- C'est classique de dire cela, oui. Je ne sais pas ce que l'on pense des autres.

M. le Pr COCHAT, Président.- Oui, c'est vrai. Jean-Christophe.

M. le Pr LEGA, membre de la CT.- Je ne vous contredis pas là-dessus, mais c'est vrai pour les estimations de taux ou de fréquences, mais les effets de traitement, en théorie, sont constants, en l'absence d'interactions dans les analyses en sous-groupes. C'est la première chose.

La deuxième chose, s'il y a deux registres, ce sont vraiment des registres ? Les effets et les patients sont différents. J'avais la définition qu'un registre devait inclure tous les patients. C'est à différencier d'une cohorte. Pourquoi on n'a pas deux cohortes plutôt qu'un registre ? C'est tout de même dommage que ces analyses soient faites différemment. Elles devraient être groupées, je pense.

La dernière fois, j'enfonce une porte ouverte, mais vous avez vu qu'on discute sans fin des pronostics de la maladie, de la mesure d'effet, de la manière de mesurer l'effet intrinsèque de la molécule. N'a-t-on pas besoin d'une phase III, puisqu'on a donné une évaluation sur une phase II ?

M. le Pr COCHAT, Président.- Oui, c'est sûr. On les reverra peut-être pour une phase III. Il y a un plan de développement à ce stade ?

Une cheffe de projet pour la HAS.- Non, pas pour le moment. Ils sont plus en phase II en deuxième ligne.

M. le Pr COCHAT, Président.- Je suis d'accord avec toi. C'est sûr que c'est une pathologie très grave. C'est ce qui avait un peu parasité le vote initial et l'ASMR III, comme ça a été le cas dans d'autres situations. Je m'en aperçois en reprenant certains historiques d'avis. Manifestement, les ASMR généreux initiaux sont souvent liés à la gravité de la pathologie. Ça peut se comprendre.

Là, on a un suivi plus long qui fait apparaître des rechutes tardives, mais finalement, ce n'est pas surprenant. Ce n'est pas pour autant que c'est un produit qui n'a pas sa place. Mais c'est vrai qu'au niveau des données, on a des populations différentes selon les bases de données utilisées. On a beaucoup de pertes de données. Il y a un niveau de preuve qui n'est pas très élevé. Je suis aussi favorable au fait qu'on baisse l'ASMR.

Michel.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Je rappelle simplement que, quand les premiers CAR-T sont arrivés et que nous les avons évalués, il y avait aussi le fait qu'ils arrivaient avec une aura importante. Ça a joué dans la façon dont ils étaient évalués.

M. le Pr COCHAT, Président.- Tout à fait. Albert.

M. le Dr TRINH DUC, membre de la CT.- Par rapport à la question de Jean-Christophe, quelqu'un peut-il dire si le registre des CAR-T est exhaustif ? Quand on fait un CAR-T, est-on dans l'obligation de renseigner le registre ? En est-on sûr ? Y a-t-il une réglementation là-dessus ?

M. le Pr COCHAT, Président.- Réglementation, je ne pense pas. Obligation morale des équipes, je crois, oui.

M^{me} MASIA, pour la HAS.- Je crois que sur le CAR-T, heureusement qu'on a la DSS qui pourra nous proposer un message, la prise en charge est conditionnée à la collecte de données.

Une intervenante, DSS.- Plus maintenant.

M. le Pr COCHAT, Président.- On n'est peut-être pas totalement exhaustif, mais si on ne l'est pas, on n'en est pas loin, je pense. C'est comme ça aussi que DESCAR-T présente les choses.

Une cheffe de projet pour la HAS.- Bonjour à tous. En effet, les professionnels de santé sont fortement encouragés à inclure les patients dans le registre DESCAR-T. On ne peut pas vraiment parler d'obligation, mais ils sont fortement incités à le faire.

M. le Pr COCHAT, Président.- Hugues, excuse-moi, je ne t'avais pas vu.

M. le Dr BLONDON, membre de la CT.- J'ai juste retrouvé la réponse à ma propre question en consultant l'avis rendu en 2021. L'un des éléments mentionnés, c'est que : « dans des situations de pronostic engagé, de pronostic vital pour lesquelles les options thérapeutiques sont limitées et ne permettent pas d'envisager de rémission prolongée telle qu'observée. » C'est ce qui avait fait pencher pour une ASMR III. Je voulais savoir si, aux yeux par exemple de Sylvie Castaigne, cette idée que l'histoire naturelle de la maladie ne peut pas être observée de la même façon selon que les patients aient reçu les CAR-T ou pas reste vraie, en l'absence de comparaison, bien entendu.

M^{me} le Pr CASTAIGNE, membre de la CT.- Les seules données dont je dispose, je le répète, proviennent de ZUMA-2 : une médiane de survie à 44 mois et une médiane de PFS à 25 mois. On ne retrouve pas tout à fait ces résultats dans les registres, c'est vrai, mais ils ont aussi moins de suivi.

Pour ce qui est des autres traitements, nous n'avons pas de comparaison, donc c'est difficile. Nous avons les données et les comparaisons que nous avons vues précédemment, mais comme l'a dit Sylvie, elles n'apportent pas d'éléments vraiment solides. On ne peut pas se fier entièrement à ces comparaisons historiques avec l'ibrutinib ou des chimiothérapies.

J'ai donc du mal à affirmer qu'aucun patient n'aurait une meilleure survie ou une meilleure PFS avec les autres traitements. D'autant plus que, encore une fois, c'est une maladie assez hétérogène. Ce n'est pas le sujet d'aujourd'hui, mais c'est un fait important. Il est possible que ce traitement bénéficie plus à certains patients qu'à d'autres, c'est certain. Personnellement, je le pense.

M. le Pr COCHAT, Président. - Jean-Christophe.

M. le Pr LEGA, membre de la CT. - Je me posais la question : un suivi moins long aboutit-il à une surestimation de la PFS ou à une sous-estimation ? Je ne comprends pas trop. Parce qu'ils ont rechuté plus fort sur un suivi plus court dans les deux registres, cela veut dire que comme on continue à étendre le suivi, on enregistrera peut-être encore d'autres rechutes ? Ou au contraire, ce n'est pas en défaveur...

M^{me} le Pr CASTAIGNE, membre de la CT. - Je ne peux pas répondre à ça, mais peut-être que Sylvie sait comment extrapoler des courbes où il y a encore beaucoup de patients qui sont au début du traitement.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT. - Jean-Christophe a raison. Si avec un suivi court, on observe déjà une médiane moindre que dans l'essai, cela signifie qu'on a déjà beaucoup d'évènements. Je suis d'accord avec Jean-Christophe. On n'a pas à se poser de questions.

La difficulté parfois de l'estimation de la médiane, on va la revoir dans un autre dossier, c'est que parfois, on est à la limite, on a une très grande imprecision parce qu'on se retrouve avec une médiane proche du suivi médian, ce qui fait qu'on l'estime de façon très imprécise. Mais ce n'est pas le cas ici, puisqu'elle est bien en deca de l'observation.

M. le Pr COCHAT, Président. - Je vais vous laisser voter. Le bureau était effectivement favorable à diminuer l'ASMR, tout en conservant un SMR important, et ISP. Je vous laisse voter.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} LUZIO, pour la HAS. - Vous étiez 21 votants concernant l'ISP, j'ai 20 voix contre, 1 voix pour. Pour le SMR : 20 voix pour important, 1 voix pour modéré. Pour le niveau d'ASMR : 14 voix pour le niveau IV et 7 voix pour le niveau V.

M. le Pr COCHAT, Président. - Important, IV pas d'ISP. Merci.