



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 18 mars 2020

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. ZYNTEGLO – Audition

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Nous avons le quorum. Nous pouvons commencer.

Je fais entrer les laboratoires pour commencer sans attendre.

(Les représentants de Bluebird bio rejoignent la visioconférence.)

Vous êtes avec nous ?

M^{me} UNDREINER (Bluebird bio).- Oui. Nous sommes les laboratoires Bluebird bio.

M. LE PRÉSIDENT.- Bonjour. Christian Thuillez.

Nous pouvons commencer la réunion. Les laboratoires Bluebird bio vont parler de ZYNTEGLO. Le chef de projet va dire quelques mots sur le produit et vous pourrez vous exprimer en sachant que le temps est contraint et que vous aurez 15 minutes maximum pour vous exprimer. Merci.

[REDACTED], pour la HAS.- Bonjour. ZYNTEGLO, médicament de thérapie génique, indiqué pour le traitement des patients atteints de bêta-thalassémie dépendante des transfusions, âgés de 12 ans et plus, qui n'ont pas de génotype β^0/β^0 , éligibles à une greffe de cellules souches hématopoïétiques, mais n'ayant pas de donneur disponible.

La Commission a examiné la demande d'inscription aux collectivités le 22 janvier 2020 et le 5 février a adopté l'avis et attribué un SMR important uniquement chez les patients âgés de 12 à 35 ans et insuffisant pour les patients âgés de plus de 35 ans.

La Commission a attribué une ASMR modérée, de niveau III, dans la prise en charge de la maladie.

Le laboratoire vient en audition pour revoir le périmètre de remboursement du SMR et le niveau d'ASMR avec la revendication d'une ASMR importante, de niveau II.

Je leur laisse la parole.

M. LE PRÉSIDENT.- Merci.

M^{me} UNDREINER (Bluebird bio).- Je suis Laurence Undreiner, responsable de l'accès au marché chez Bluebird. En termes de défilé des diapositives, est-ce que je dois faire quelque chose ou est-ce que vous allez lancer le diaporama ?

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Nous les avons. Indiquez sur quelle diapositive vous êtes.

M^{me} UNDREINER (Bluebird bio).- Vous avez rappelé le contexte de cette thérapie génique. Je présente les participants qui ont joint la visioconférence et la Commission.

Il y a Fabrizia Bignami, notre directrice médicale, qui a pour expérience neuf ans au comité des thérapeutiques innovantes à l'EMA et qui a été responsable des thérapies cellulaires à l'AFM-Téléthon. Est joint Frédéric Prince, directeur général pour la filiale France. Il est docteur en biologie moléculaire et génétique. Nous sommes accompagnés par le Professeur Galactéros, que je laisse se présenter et que je remercie d'avoir accepté de se joindre à nous en ces circonstances particulières. Sa vision de ZYNTEGLO sera très intéressante.

M. le P^r GALACTÉROS, pour Bluebird bio.- Bonjour à toutes et tous. Je suis professeur de génétique médicale et de médecine interne. Je m'occupe de patients thalassémiques depuis la fin des années 70. En 1992, nous avons créé une unité fonctionnelle dédiée à la prise en charge de ces malades. Mes conflits d'intérêts sont liés aux participations aux essais thérapeutiques actuels menés dans l'unité.

M^{me} UNDREINER (Bluebird bio).- Merci.

Comme vous l'avez rappelé, le sujet de l'audition concerne le niveau d'ASMR de ZYNTEGLO. Après avoir reçu le projet d'avis et les minutes, que nous avons relues avec attention, nous avons souhaité remettre en perspective des données d'efficacité et tolérance. J'espère pouvoir répondre à des questions sous-jacentes. Nous reviendrons sur le niveau d'innovation de la thérapie génique, sur son mécanisme d'action permettant d'envisager un effet à vie, sur la maladie rare et sévère, qu'est la bêta-thalassémie, qui est peu connue et qui impacte significativement l'espérance de vie des patients atteints malgré les traitements standards. Nous reviendrons essentiellement sur les données disponibles de ZYNTEGLO, sur les patients traités avec une médiane de suivi de 40 mois et sur les raisons pour lesquelles les résultats d'efficacité et de tolérance déjà obtenus devraient perdurer sur le long terme.

Nous avons adopté un plan de présentation classique pour aborder ces différents points qui sont néanmoins tous (nous l'espérons) importants et dignes d'intérêt.

Je passe la parole au professeur sur la diapositive 5.

M. le P^r GALACTÉROS, pour Bluebird bio.- La bêta-thalassémie est une maladie génétique qui touche le gène β -globines, et l'hémoglobine est fabriquée de façon progressive au cours de l'âge, pendant la vie fœtale et après la naissance, de l'hémoglobine fœtale disparaît.

La maladie commence quatre à cinq mois, immédiatement dans sa transfuso-dépendance.

Dès le très jeune âge, les patients sont soumis à un programme transfusionnel réglé qui leur permet de survivre et de se développer de façon harmonieuse, sinon ils ont des difformités corporelles très importantes.

La sévérité de la maladie est doublement liée au programme transfusionnel. La dépendance est variable, bien entendu. Je considère que la dépendance transfusionnelle commence à partir de huit transfusions par an, mais il y a bien entendu toute une série de formes intermédiaires.

En pratique, la transfusion chez un adulte jeune se fait 13 fois par an en moyenne avec deux unités à chaque fois. La sévérité est liée au fait que chacune de ces unités apporte 200 mg de fer. À partir de 5 g de fer capitalisés par transfusion, il y a des complications sévères, hépatiques, cardiaques et endocriniennes, qui peuvent survenir.

C'est le problème n° 1. Les chélateurs de différentes générations qui se sont succédé ont adressé cette question.

Actuellement, nous avons eu un gain considérable d'espérance de vie, passé de 15 à 20 ans à 40 ou 50 ans grâce à l'efficacité de la chélation du fer.

Dès que nous pouvons diminuer la dépendance transfusionnelle de ces patients, nous diminuons la surcharge en fer et nous facilitons le contrôle et nous diminuons les complications, cardiaques et hépatiques notamment.

La greffe de moelle allogénique a toujours été considérée, depuis le début, comme une option thérapeutique majeure. En fait, tous les patients en France, qui ont la possibilité d'avoir un donneur intrafamilial, ont été greffés, soit une centaine de patients en France.

Voilà pour l'essentiel.

Actuellement, l'espérance de vie plafonne un peu parce qu'il est difficile de maintenir un traitement de cette façon aussi longtemps. Les patients se sentent comme en prison dans le traitement. Il n'y a aucune perspective d'y échapper. La seule perspective crédible que nous ayons maintenant, c'est la possibilité de thérapie génique, car tous ceux qui pouvaient être greffés l'ont été.

M^{me} BIGNAMI (Bluebird bio). - À la lumière de ce que le Professeur Galactéros vient de décrire, pour une maladie génétique et chronique telle que la bêta-thalassémie dépendante des transfusions, le meilleur contrôle est le patient lui-même. À défaut de greffe allogénique, comme, dire le Professeur, et de thérapie génique, qui sont des interventions à visée curative, aucun cas d'indépendance transfusionnelle ne peut être observé.

Les résultats d'efficacité de ZYNTGLO sont basés sur trois études cliniques, homogènes et solides : deux études de phase I/II (205 et 204), dans la diapositive 6, et une phase III (la 207). Dans l'ensemble, aujourd'hui, on a 29 patients et 17 sont déjà dans la phase de suivi à long terme, car ils ont terminé les deux ans de suivi en termes d'efficacité clinique, permettant d'évaluer notre critère d'évaluation qui était, justement, l'indépendance transfusionnelle, un critère binaire, simple, objectif et bien sûr cliniquement pertinent.

J'ai défini ces études cliniques homogènes, parce que depuis le début, nous avons utilisé un critère d'inclusion homogène, c'est-à-dire des patients sévères qui ont besoin plus de huit transfusions par an pendant plus de deux ans. En réalité, les patients inclus avaient une médiane transfusionnelle bien au-delà de cette limite de huit, mais plutôt 13 en phase I/II et 17,5 dans

l'étude de phase III. Les patients n'avaient pas que deux ans de recul, mais pratiquement une vie de transfusion dès le plus jeune âge.

Diapositive 7, l'effet thérapeutique est stable pendant cinq ans. Le traitement permet à ces patients avec besoin transfusionnel important d'avoir suffisamment d'hémoglobine thérapeutique (graphique rouge en bas à gauche) pour être complètement libérés de leurs transfusions.

Diapositive 8, l'efficacité de ZYNTGLO peut être regardée en regardant le destin de chacun des patients inclus et traités au niveau de l'indépendance transfusionnelle. Ces graphiques montrent quelle est l'évolution du patient et à quel moment le patient arrête la transfusion. Le changement de couleur de rouge à bleu foncé indique le moment d'arrêt de transfusion et la durée et la persistance de l'indépendance transfusionnelle sont la barre bleu foncé.

En haut à gauche, c'est l'ensemble des patients des phases I/II et en bas, à gauche, tous les patients de la phase III en juin 2019.

Pour les phases I/II, 11 patients sur 14 (78 %) ont atteint l'indépendance transfusionnelle. Dans la phase III, nous avons 9 patients sur 10 et 90 % de succès.

Nous nous sommes permis d'apporter à l'attention des membres de la Commission, le suivi de ces mêmes patients pour un temps plus long. Tous les six mois pour des congrès internationaux d'hématologie, on a ajouté dans le carré rectangulaire de nouveaux patients ayant suffisamment de recul pour pouvoir conclure qu'ils ont atteint une indépendance transfusionnelle aussi.

Diapositive 9, je voudrais discuter du pourquoi nous pouvons nous fier à la durabilité, au-delà des cinq ans que nous avons aujourd'hui. La raison, c'est que le mécanisme d'action de ZYNTGLO est basé sur des propriétés intrinsèques des cellules souches hématopoïétiques qui sont les cellules qui constituent le réservoir permanent, à vie de chaque individu pour avoir suffisamment de cellules hématopoïétiques. Une fois que ces cellules ont intégré le gène thérapeutique, nous utilisons un vecteur lentiviral qui a la propriété d'insérer le gène thérapeutique dans le génome des cellules. Celui-ci va suivre le destin de la cellule souche qui va générer les cellules du sang.

C'est bien différent des thérapies géniques in vivo où les vecteurs ne s'intègrent pas dans le gène.

Le Professeur a évoqué les cellules souches allogéniques du donneur. C'est exactement la même mécanique dans la thérapie génique ZYNTGLO. Ces cellules, une fois la greffe effectuée, vont rester chez le patient tout au long de la vie de celui-ci. Je vais vous apporter plus de graphes pour montrer l'expérience dans la thalassémie, pour laquelle nous avons un grand recul, les publications étant de 2007. Après la phase aiguë de complications typiques et uniques de la greffe allogénique et non pas la greffe autologue, l'effet se stabilise, y compris l'effet sur la libération de l'antigène.

Il faut souligner, encore une fois, que la thérapie génique de ZYNTGLO...

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Je suis obligée de vous couper. Votre temps est écoulé. Je vous demande d'aller sur la conclusion. Merci.

M^{me} BIGNAMI (Bluebird bio).- Sur le sujet de la tolérance, nous voyons des effets liés au conditionnement et non pas des effets d'une greffe, car nous sommes en contexte autologue (pas d'immunosuppressions...).

Je vais peut-être passer si vous avez des questions sur ce les aspects de sécurité typique de ce vecteur. ZYNTGLO est un vecteur de troisième génération, très différent du vecteur qui a donné des accidents il y a 20 ans.

Je voulais laisser la parole au professeur pour conclure et donner son avis.

M. le P^r GALACTÉROS, pour Bluebird bio.- La perspective thérapeutique est majeure pour nous et pour les patients aussi. Nous nous battons au jour le jour avec eux et pour eux, pour les maintenir dans un état physiologique correct. Vous savez que le traitement chélateur est épouvantablement contraignant. Pour eux, la perspective de ce traitement, puisqu'ils n'ont pas pu avoir la greffe, est libératoire.

Nous ne pourrions pas persuader les patients de continuer à s'auto-traiter et se préparer, sans leur offrir cette perspective. Nous restons dans le carcan de la maladie. C'est épouvantable pour eux et désespérant.

M. LE PRÉSIDENT.- Merci beaucoup pour vos exposés parfaitement complémentaires.

Nous comprenons bien qu'il s'agit d'une innovation thérapeutique importante. Nous en sommes convaincus. Vous donnez des résultats très clairs et séduisants et prometteurs. Les deux mots ont leur importance. Réellement, devant cette innovation, vous dites qu'il y a un recul de cinq ans, mais il y a relativement peu de patients à cinq ans. Le recul à long terme, il faut voir un peu ce que cela donne, même si le mode d'action permet, avec une intégration des gènes thérapeutiques, d'espérer un effet à très long terme. C'est le premier point.

Le deuxième point, c'est tout de même un risque que nous ne pouvons pas évaluer, probablement, d'oncogenèse insertionnelle. Je pense qu'il est trop tôt pour l'évaluer.

Il n'est pas dans notre idée de priver les patients de ce traitement novateur. L'évaluation qu'on a donnée est très favorable au produit avec un SMR important et un ASMR III. On comprend que vous vouliez un ASMR II, mais l'ASMR III traduit l'innovation importante du produit.

Il y a deux remarques sur le long terme (et il est un peu tôt pour répondre) et le risque d'oncogenèse insertionnelle. Comment l'évaluez-vous ? Il est trop tôt aussi pour le dire.

M^{me} BIGNAMI (Bluebird bio).- C'est la diapositive 12. Je suis passée rapidement. Il fallait défendre la technicalité de cette thérapeutique qui se base sur l'utilisation de vecteurs lentiviraux. Ces vecteurs ont l'avantage de s'intégrer.

Ce que j'ai apporté dans la diapositive 12, ce sont les résultats d'une revue de la littérature qui montre qu'avec 17 vecteurs de troisième génération, dans 23 études cliniques différentes, pour un total de 205 patients et avec un recul jusqu'à 12 ans, aucun événement d'oncogenèse insertionnelle n'a été observé. Évidemment, il n'y a eu aucun signe d'auto-immunité et aucune particule de lentivirus compétent pour la réplication. Ce sont les trois éléments que nous regardons dans le cadre des thérapies géniques.

Je pense que vous pouvez être assurés. Il s'agit d'un produit complètement différent par rapport aux gamma rétrovirus. Le recul va jusqu'à 12 ans. C'est sur une grosse cohorte de patients.

M. LE PRÉSIDENT.- Merci. Je cède la parole à Michel Clanet.

M. le P^r CLANET.- Merci et bonjour. Nous avons déjà reconnu que cette thérapeutique était innovante, mais je crois également que c'est un moment qui est encore en mouvance. Je voudrais vous poser quelques questions concernant en particulier le vecteur.

Je sais qu'il y a avec ce vecteur légèrement modifié d'autres études qui sont en cours. Tous les patients ne peuvent pas obligatoirement être traités, notamment les $\beta 0/\beta 0$. Je sais qu'il y a des essais en cours. Je sais qu'il y a aussi des essais de modifications des approches de conditionnement et des approches d'injection des cellules en réinjection, en particulier par voie osseuse. Indépendamment de mutagenèses, c'est encore extrêmement mouvant et c'est susceptible de changer dans les mois et années qui viennent.

M^{me} BIGNAMI (Bluebird bio).- Il y a une étude concurrente d'un autre produit mené dans un seul centre en Italie, à Milan. Il a un vecteur différent. C'est toujours un lentivirus de troisième génération. Ils l'administrent de façon intra-osseuse, ce qui n'est pas anodin comme procédure.

Aujourd'hui, leur efficacité est limitée à 10 patients pédiatriques. Elle n'est pas encore chez les adultes.

Les résultats que vous avez vus, c'est exactement avec le même vecteur. Nous n'avons pas modifié le vecteur. Nous avons modifié l'entrée du vecteur dans les cellules. C'est une optimisation, et non un changement de produit.

Le reste est stable. Il n'y a pas d'autres études de la bêta-thalassémie avec des vecteurs différents.

A-t-on répondu à la question ?

M. le P^r CLANET.- Oui, merci.

M. LE PRÉSIDENT.- Je cède la parole à Jean-Christophe puis à Aymeric.

M. Le P^r MERCIER.- C'est une question à Frédéric Galectéros que je salue.

Une demande, c'est de lever la restriction aux patients de moins de 35 ans. En réalité, quel est l'état de ces patients traités de façon conventionnelle et ayant atteint l'âge de 35 ans ? N'ont-ils pas des morbidités ?

M. le P^r GALACTÉROS, pour Bluebird bio.- Je comprends la question. L'enjeu et le combat pour ces patients, c'est de les maintenir « hors d'eau » en termes de complications hépatiques et cardiaques qui pèsent d'un poids certain sur le pronostic. Les patients les plus « vertueux » qui ont pris avec ténacité leur traitement chélateur, sont dans un état physiopathologique qui n'est pas lié à l'âge, mais à la vertu dont ils ont fait preuve dans leur traitement depuis la naissance.

Nous avons des patients de plus de 35 ans dans un état compatible avec une autogreffe. Il faut savoir que les autogreffes, pour les maladies malignes, il n'y en a pratiquement pas avant 50 ans. Ce n'est pas le même contexte, mais la question de l'âge est à prendre en considération. C'est sur tout l'état physiologique du patient qui nous importe plus. Nous avons certainement des patients qui jusqu'à 50 ans ne sont pas susceptibles d'en bénéficier. Ce serait dommage de les en priver. Ils ont fait le plus d'effort pendant toute leur vie pour se maintenir hors les complications.

M. LE PRÉSIDENT.- Nous comprenons, mais nous n'avons pas du tout de données chiffrées.

M. le P^r GALACTÉROS, pour Bluebird bio.- Si, j'ai l'exemple de ce que nous observons dans notre groupe. Nous nous sommes limités aux patients dans l'indication, non $\beta\theta/\beta\theta$. Sur 14 patients, 10 ont plus de 35 ans et cinq par eux seraient éligibles compte tenu des comorbidités. C'est l'exemple. Je ne peux pas généraliser, puisqu'il y a beaucoup de datas précises que nous n'avons pas encore disponibles, mais que nous allons avoir.

M. LE PRÉSIDENT.- D'accord. Merci.

M. le P^r GALACTÉROS, pour Bluebird bio.- C'est pourquoi nous avons prévu de mettre en place une RCP nationale pour discuter.

M. LE PRÉSIDENT.- D'accord. Nous vous remercions beaucoup. Je pense que vous avez été clairs. Les questions étaient précises. Vous y avez répondu. Nous allons délibérer entre nous. Nous vous libérons.

(Les représentants de Bluebird bio quittent la visioconférence.)

Mathilde, quand pouvons-nous délibérer ?

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Pour moi, c'est bon.

M. Le P^r MERCIER.- Il y a un point.

M. LE PRÉSIDENT.- Oui, Jean-Christophe.

M. Le P^r MERCIER.- Fabrizia Bignami est encore là.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Non, c'est bon.

M^{me} GATTULLI pour la HAS.- Ils ont quitté.

M. Le P^r MERCIER.- Je crois que Frédéric Galactéros a bien décrit la maladie qui est très handicapante. Tout ce qui permet d'en sortir est bon à prendre. Tous les malades qui bénéficient d'un donneur peuvent avoir une autogreffe satisfaisante. Au fond, cette thérapeutique qui est vraiment novatrice et qui menée par différents groupes, dont Marina Cavazzana de Necker enfants malades, a abouti à une publication dans le *New England* tout à fait convaincante.

Le problème, c'est la valorisation. Nous avons donné un SMR important et que les discussions sont au niveau de l'ASMR. Ils demandent II et nous avons attribué III. Peut-être que les réserves que nous avons exprimées pour attribuer le III viennent des incertitudes qui persistent. Par contre, le périmètre du SMR me semble devoir être levé pour les malades de plus de 35 ans après ce qu'a dit Frédéric Galactéros. Si nous privilégions la qualité de la vie des malades qui pendant 35 ans ont fait des efforts considérables, s'ils peuvent encore bénéficier de cette thérapie génique, devraient pouvoir en bénéficier.

M. LE PRÉSIDENT.- Je comprends ta réponse et celle du médecin du laboratoire. Pour les plus des 35 ans, il dit qu'il les traite. Nous n'avons pas de résultat. On comprend que ce soit une avancée thérapeutique majeure, qu'ils ont fait des efforts toute leur vie et qu'on propose un traitement innovant, mais le pourcentage de succès et l'effet à long terme chez ces patients de plus de 35 ans, nous ne le connaissons pas du tout.

M. Le P^r MERCIER.- Non, mais il a fait allusion à une publication à venir qui allait traiter de cela. Quelque part, c'est un champ qui évolue.

M. LE PRÉSIDENT.- Il nous donne des résultats des patients que lui a pu traiter, mais pour plus de 35 ans, nous sommes un peu gênés quand même.

M. Le P^r MERCIER.- Le centre de référence d'Henri Mondor (et le centre hospitalier intercommunal de Grateuil qui s'occupe des enfants qui a été repris par Corinne Pondarré de Lyon) est un centre de référence pour les maladies les plus graves, les bêta-thalassémies, qui sont une maladie terrible.

M. LE PRÉSIDENT.- Bien sûr.

M^{me} le D^r DEGOS.- Je voulais compléter ta question, Christian. Je comprends que ce soit intéressant de traiter les patients de plus de 35 ans, mais je voudrais voir des résultats et nous ne les avons pas. Quand ils reviendront avec des résultats de plus de 35 ans, nous donnerons l'ASMR II pour les plus de 35 ans.

Pour le moment, nous sommes à III et je vais maintenir le III parce que ce sont des résultats passionnants, mais incomplets, qui méritent d'être complétés.

M. Le P^r MERCIER.- Patrick Niaudet dit dans le chat que les hématologues sont à même de porter l'indication sur les plus de 35 ans en fonction de leur état. Je suis d'accord.

M. LE PRÉSIDENT.- Je ne demande qu'à vous croire et c'est probable, mais nous n'avons pas de résultat.

M. le P^r CLANET.- Je pense que dans toutes les études qu'il y a autour, il y a des patients qui sont en essai en $\beta 0/\beta 0$. Je ne vois pas pourquoi ils ne mettraient pas en place également une étude pour les patients de plus de 35 ans. Ils ont dit qu'ils mettaient en place le RCP. Nous avons besoin de données vis-à-vis de ces patients. Je crois que l'ensemble de ces approches n'est pas encore complètement stabilisé. Moi aussi, je resterai sur une ASMR III pour le moment. C'est très bien, très innovant, mais il y a encore une hétérogénéité dans les réponses. Même chez les patients quand ils ont l'indication, suivant l'importance du nombre de vecteurs qui ont pu être efficaces, c'est plus ou moins efficace. Je crois qu'il y a encore un développement important à faire.

M. le P^r GUILLOT.- S'ils ont fait l'étude avec des patients de moins de 35 ans, ils avaient quelque chose derrière la tête. Il est difficile d'étendre la couverture de remboursement à une population qui n'est pas dans l'étude.

M. LE PRÉSIDENT.- C'est un peu ce que je pense. Quelqu'un veut-il ajouter quelque chose ?

M. le D^r KOUZAN.- Je souhaite poser une question. Je voudrais savoir s'il y a un obstacle théorique ou physiologique pour cette barre de 35 ans.

M. LE PRÉSIDENT.- Personnellement, je n'en sais rien. Je me fie aux résultats.

M. le P^r GUILLOT.- C'est le choix de l'étude.

M. le D^r KOUZAN.- Je suis gêné par le fait que quelqu'un de 34 ans et six mois pourrait et celui de 35 ne pourrait plus. Je ne sais pas s'il y a un saut quantique.

M. LE PRÉSIDENT.- Les prescripteurs se débrouilleront, mais nous donnons un avis au vu des résultats à notre disposition. Chacun est libre de son vote. Je dis que les études sont reines. Nous avons des résultats sur les moins de 35 ans et c'est tout. C'est un avis personnel relayé par d'autres.

M. le D^r BERNARD.- Si, dans les critères d'inclusion, ils ont limité à 35 ans, ils avaient des arguments rationnels. On ne limite pas une étude à un âge médian juste pour le plaisir.

M. LE PRÉSIDENT.- C'est un peu ce que je pense.

Nous pouvons passer au vote. Mathilde ?

M^{me} SIMONIN.- Je voudrais prendre la parole. Moi, j'ai un problème avec l'âge. Cela s'est posé pour les CAR-T cells notamment pour les leucémies de l'enfant. On a bloqué à 25 ans parce que l'étude n'incluait que les personnes jusqu'à 25 ans. On dit : « Oui, mais pourquoi pas les 26 ? »

Mais si les décisions ont été prises de cette manière à l'époque de la validation du KYMRIAH ou du YESCARTA, c'est bien que l'étude portait jusqu'aux personnes jusqu'à 25 ans.

Faut-il revoir ce positionnement en acceptant d'aller au-delà de l'étude sans avoir scientifiquement la preuve que cela fonctionne sur les plus de 35 ans ? Cela me pose un problème éthique.

M. Le D^r BINARD.- Nous pouvons peut-être écouter Karine. Le critère d'inclusion, c'est 50 ans.

[REDACTED], pour la HAS.- Dans l'étude de phase III, ils pouvaient inclure des patients âgés jusqu'à 50 ans. Dans les faits, ils n'ont inclus des patients que jusqu'à 35 ans. Il y avait deux études de phase I/II, mais les critères d'inclusion étaient limités à 35 ans pour ces deux premières études. Voilà ce que je pouvais préciser.

M. LE PRÉSIDENT.- Sarah, c'est ce que tu voulais dire ?

M^{me} KONE, pour la HAS.- Non, dans le rapport de M^{me} Pondard, qu'a cité M. Mercier, elle émettait une réserve pour les patients au-delà de 35-40 ans, en disant ceci : « Cet âge expose à une toxicité plus élevée (notamment risques hépatiques), l'âge est un facteur de risque connu de plus grande toxicité après la greffe génodentique. Ce risque devrait être évalué avant de conclure à un bénéfice dans cette tranche d'âge. »

M. LE PRÉSIDENT.- Merci pour cette précision importante quant au point d'interrogation pour les plus de 35 ans.

Nous pouvons passer au vote. Je crois qu'il y a deux points qui se posent. Un premier est de savoir si nous levons cet obstacle de 35 ans. Nous sommes pour ou contre le lever. Puis après, soit nous restons ASMR III ou nous passons ASMR II.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- C'est cela. Je vous fais le mail. Je n'ai pas eu le temps de récupérer les adresses. C'est tout à fait cela. Vous allez voter : maintien de la restriction 35 ans, pour ou contre. Et il faudra voter sur le niveau d'ASMR. Comme l'a dit le Président, ce sera II ou III.

M. LE PRÉSIDENT.- Jean-Christophe veut ajouter quelque chose.

M. Le P^r MERCIER.- Dans la publication du *New England*, il y a deux études : une américaine et une française. Les critères d'inclusion allaient jusqu'à 50 ans. Il s'avère qu'ils ont inclus 18 patients en Amérique de médiane d'âge 20 ans, intervalle 12-35. À Paris, la médiane d'âge était de 18 et cela va de 16 à 19. Le 35 vient du fait qu'il n'y a pas de patients qui ont bénéficié dans l'essai rapporté par le *New England*, mais il n'y avait pas de limite ni obstacle.

M. LE PRÉSIDENT.- Je ne dis pas cela, mais je dis que nous manquons de résultats. Merci pour ta réponse complémentaire.

M^{me} le D^r DEGOS.- Il n'y avait pas d'obstacle théorique, mais les médecins les ont trouvés parce qu'ils n'ont pas inclus les malades.

M. LE PRÉSIDENT.- Sans doute par crainte.

M. Le P^r MERCIER.- Ou par opportunité.

M. Le D^r BINARD.- Il y a une crainte de toxicité. Cela refroidit pour inclure les plus âgés.

M. le P^r NIAUDET.- Cela veut bien dire que nous pouvons faire confiance aux hématologues et au comité qui prendra les décisions.

M. LE PRÉSIDENT.- Faire confiance, certainement, mais nous devons nous appuyer sur les résultats à notre disposition.

M. Le D^r BINARD.- La confiance n'exclut pas la réglementation.

M. LE PRÉSIDENT.- Ou la doctrine.

Nous passons au vote. Dans un premier temps, nous disons si nous sommes pour ou contre la barre de 35 ans. La question est claire. Si nous sommes pour la barre de 35 ans, nous en restons là, c'est-à-dire limité aux moins de 35 ans. Si nous sommes contre, nous libérons la question de l'âge.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- D'accord.

M. le P^r NIAUDET.- Nous pouvons voter en même temps pour cette limitation et l'ASMR.

M. LE PRÉSIDENT.- Tu as raison. Nous votons en même temps. Je pense que la discussion a été suffisamment riche.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Vous pouvez y aller. Nous attendons vos mails.

(Il est procédé au vote.)

Vous êtes 18 sur le quorum.

M. LE PRÉSIDENT.- Ne faut-il pas juste compter le nombre de vote et dépouiller après ?

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- 6 pour la levée de la restriction 12 pour le maintien. C'est donc le maintien qui est voté. Il n'y a pas d'abstention.

Pour l'ASMR, il y a 14 voix en faveur du maintien du III et 4 voix pour le passage à II. C'est donc le maintien du III.