



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. BREYANZI – Examen - Post-AMM – Première demande / BREYANZI – Examen – Inscription

M. le Pr COCHAT, Président.- Nous allons commencer par BREYANZI en accès précoce et en droit commun, qui va nous être présenté par notre chef de projet, avec une contribution de l'association Ensemble Leucémie Lymphomes Espoir, avec comme rapporteurs Sylvie Chevret et Étienne Lengliné.

Mme LUZIO, pour la HAS.- Sur ces dossiers, il n'y a pas de déport.

Un chef de projet, pour la HAS.- Vous examinez aujourd'hui trois dossiers de la spécialité BREYANZI, qui est un CAR-T : le renouvellement d'accès précoce pré-AMM, un nouvel accès précoce post-AMM et le dossier de droit commun.

Je vous rappelle brièvement le contexte. Vous avez accordé à BREYANZI un accès précoce pré-AMM en septembre 2022 chez les patients atteints de lymphome non hodgkinien agressif à grandes cellules B et plus particulièrement le lymphome diffus à grandes cellules B, le lymphome de haut grade et le lymphome médiastinal primitif à grandes cellules B chez les patients réfractaires ou en rechute dans les 12 mois suivant le traitement de première ligne, donc en seconde ligne, et chez des patients éligibles à une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques.

BREYANZI a obtenu une AMM en avril 2023 dans une population un peu plus large puisqu'elle inclut, en plus de l'AP pré-AMM, les lymphomes folliculaires de grade 3B (LF3B) et les patients non éligibles à une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques. La demande d'accès précoce post-AMM est dans le reste de l'indication de l'AMM qui n'était pas initialement couverte par l'accès précoce pré-AMM, à savoir chez les patients LF3B éligibles à une stratégie d'autogreffe et chez les patients non éligibles à une stratégie d'autogreffe. Enfin, le droit commun couvre l'ensemble de l'indication de l'AMM.

Le laboratoire, pour ces dossiers d'AP, revendique de répondre aux quatre critères relatifs à l'AP. Il est à noter que la demande de renouvellement d'accès précoce pré-AMM fera l'objet d'une procédure AP dans le cadre de cette CT.

Pour ce qui est des revendications concernant le droit commun, le laboratoire revendique dans la stratégie thérapeutique un SMR important, une ASMR III et une absence d'ISP. C'est comme un CAR-T que vous avez examiné il y a quelques mois, qui est YESCARTA. YESCARTA et BREYANZI ayant des développements très proches et concomitants, nous vous avons résumé sur cette diapositive le calendrier des différentes demandes de ces deux produits. En haut en rouge vous avez YESCARTA et en bas en bleu, vous avez les demandes relatives à BREYANZI.

YESCARTA a obtenu un AP1 chez les patients atteints de lymphome diffus à grandes cellules B et chez les patients éligibles à une autogreffe en juillet 2022, puis l'AMM en octobre 2022 dans une population un peu plus large que l'AP1, puisqu'elle inclut également les lymphomes de haut grade et les patients non éligibles à une autogreffe. Vous voyez que comme pour BREYANZI, il n'y a plus cette notion, dans l'indication de l'AMM, d'éligibilité à la greffe. Vous

avez octroyé à YESCARTA, en février 2023, un AP2 dans le reste de l'indication de l'AMM qui n'était pas couvert par l'AP1 et un avis favorable au remboursement à YESCARTA avec un SMR important et une ASMR III.

Enfin, il y a eu un renouvellement d'AP2 de YESCARTA il y a quelques mois dans la même indication que l'AP1. YESCARTA et BREYANZI sont donc vraiment dans les mêmes indications d'AMM, hormis que BREYANZI couvre une population un peu plus large, avec, en plus de YESCARTA, le lymphome médiastinal primitif et les LF3B.

En termes de stratégie thérapeutique, on est en seconde intention. Chez ces patients, on dispose des recommandations de l'ESMO qui stratifient la stratégie thérapeutique selon l'éligibilité du patient à l'autogreffe. Chez les patients éligibles, il est préconisé de recevoir la chimiothérapie de rattrapage et, s'ils répondent à cette chimiothérapie de rattrapage, une chimiothérapie haute dose en vue de l'autogreffe, et chez les patients non éligibles à l'autogreffe, l'anticorps monoclonal anti-CD19 MINJUVI en association avec le lénalidomide puis en monothérapie.

On dispose également des recommandations américaines du NCCN qui ont été mises à jour très récemment en mai 2023 et qui préconisent, pour les patients en rechute dans les 12 mois, un traitement par CAR-T.

De quelles données disposons-nous à l'appui de ces différentes demandes ? Chez les patients éligibles à l'autogreffe, nous disposons des données d'une étude de phase 3 randomisée, en ouvert, pour laquelle vous aviez déjà examiné des données il y a quelques mois, lors de l'accès précoce pré-AMM. Nous disposons maintenant de données actualisées avec un suivi médian à 17,5 mois.

Pour rappel, c'est une étude qui compare un bras expérimental avec BREYANZI — il était d'ailleurs possible, dans ce bras expérimental, pour les patients, de recevoir une chimiothérapie de bridge s'il y avait la nécessité de contrôler la maladie dans l'attente du CAR-T — et pour le bras standard, la chimiothérapie de rattrapage, plus ou moins l'autogreffe en fonction de la réponse. Il est à noter qu'il y avait la possibilité d'un cross-over du bras standard vers le bras BREYANZI en cas de non-réponse ou de progression.

La majorité des patients inclus, plus de 80 %, étaient des patients atteints de lymphome diffus à grandes cellules B et de lymphome de haut grade. Il y avait 10 % de patients atteints de lymphome médiastinal primitif et 1 patient atteint de LF3B.

Pour ce qui est des résultats, ils vont dans le même sens que ceux que vous aviez déjà examinés lors de l'AP1. Le critère de jugement principal, qui était la survie sans événements, reste significative avec un HR à 0,36. Pour ce qui est des critères secondaires hiérarchisés, le taux de réponse complète était en faveur de BREYANZI. Pour ce qui est de la survie sans progression, on avait une réduction statistiquement significative du risque de progression et de décès en faveur du bras BREYANZI avec un HR à 0,40. Pour ce qui est de la survie globale, elle restait non significative. Le laboratoire a fourni des analyses de sensibilité sur la survie globale pour prendre en compte l'effet cross-over et pour lesquelles nous avons demandé l'expertise de Sylvie Chevet.

Pour ce qui est des patients non éligibles à une autogreffe, nous disposons de nouvelles données qui sont des données de deux études de phase 2 non comparatives, l'étude TRANSCEND-PILOT et l'étude TRANSCEND-WORLD. Là encore, la majorité des patients inclus étaient des patients atteints de lymphome diffus et de lymphome de haut grade. Il n'y avait aucun patient inclus qui avait un lymphome médiastinal primitif, et il y avait 1 patient dans chacune des études qui avait un LF3B.

Il y a eu respectivement 61 et 27 patients inclus et traités dans ces études. Le critère de jugement principal était un critère de réponse, avec un taux de réponse globale qui était respectivement de 80 % et de 63 % dans chacune des études.

Sur cette diapositive, c'était juste pour vous résumer quelles données étaient à l'appui de quelles demandes. Pour ce qui est du renouvellement de l'AP chez les patients éligibles à une autogreffe, on dispose des données mises à jour de l'étude de phase 3 TRANSFORM. Pour ce qui est de l'AP post-AMM pour la sous-indication des LF3B éligibles à l'autogreffe, nous disposons également des données de la mise à jour de l'étude de phase 3. Pour les patients non éligibles, nous disposons des deux nouvelles études de phase 2 non comparatives. Pour ce qui est du droit commun, donc dans l'ensemble de la population, nous disposons des données de ces trois études.

Quelles sont les questions posées par ces dossiers ? Pour ce qui est de l'AP, se pose la question du traitement approprié chez les patients adultes atteints de lymphome diffus à grandes cellules B et de haut grade. Chez les patients éligibles à l'autogreffe, nous avons potentiellement YESCARTA, qui est dans la même indication d'AMM que BREYANZI, qui a obtenu un avis favorable au remboursement en février 2023 et qui est actuellement disponible via l'accès précoce. C'est à mettre potentiellement en balance avec la complexité de production des CAR-T et la disponibilité limitée des slots de production.

Pour les patients non éligibles à une autogreffe de cellules souches, on a YESCARTA également, et en plus MINJUVI. Pour rappel, vous aviez refusé MINJUVI en tant que traitement approprié dans le cadre de l'examen de l'accès précoce post-AMM de YESCARTA sous l'argument que les populations de YESCARTA et MINJUVI n'étaient pas exactement les mêmes et que la majorité des patients inclus dans l'étude de MINJUVI avaient reçu, pour la moitié, plus de deux lignes de traitement.

Pour ce qui est des sous-populations LF3B et du lymphome médiastinal, comme je vous le disais, seul BREYANZI a une AMM dans ces deux sous-populations. Cependant, elles sont peu représentées dans les études dont on dispose, avec pour le LF3B 1 patient dans chacune des trois études et pour le lymphome médiastinal 10 % dans l'étude de phase 3 et aucun dans les études de phase 2.

Il est à noter aussi que le niveau de preuve était différent en fonction de l'éligibilité des patients à l'autogreffe. Nous disposons de l'étude de phase 3 randomisée chez les patients éligibles et d'études de phase 2 non comparatives chez les patients non éligibles. La survie globale était toujours non significative. Pour information, le laboratoire a prévu une analyse finale de la survie globale en décembre 2023.

Nous avons sollicité, comme experts, Étienne Lengliné et, pour l'expertise statistique sur des points particuliers, le Professeur Sylvie Chevret. Nous avons la contribution de l'association Ensemble Leucémie Lymphomes Espoir.

M. le Pr COCHAT, Président.- Merci. Nous allons écouter la contribution de l'association.

M. le Dr THIERRY, membre de la CT.- Oui. ELLYE, Ensemble Leucémie Lymphomes Espoir, est une association agréée du système de santé. Sa contribution repose sur une enquête de la Lymphoma Coalition de 2022. Elle a recueilli deux témoignages de patients traités avec BREYANZI.

Concernant le fardeau de la maladie, il est très important quel que soit le lymphome, même s'ils distinguent deux catégories. Ce qui ressort, c'est la fatigue pour environ 60%. Une fatigue importante qui a un retentissement important sur la vie personnelle et professionnelle.

Dans les traitements disponibles, ils reviennent sur les indications et sur les différentes présentations de lymphome évolutif en rechute. L'autogreffe peut être proposée, mais évidemment, ils citent la contre-indication, les contraintes et les effets indésirables. Ils citent la disponibilité du YESCARTA qui apporte de bons résultats malgré les effets indésirables assez lourds. Ils attendent donc un nouveau traitement comme le BREYANZI dans une logique d'élargissement de l'arsenal thérapeutique.

Les deux témoignages sont deux témoignages positifs, avec un des patients qui a repris une vie active professionnelle et associative. Sont évoquées des douleurs osseuses, même plusieurs mois après le traitement, pour l'un des patients. La contrainte est acceptée et la balance bénéfice/risque est considérée comme très positive par ces patients. Ils disent qu'ils n'ont pas eu accès à des études comparatives avec le YESCARTA, mais BREYANZI semble assez proche, donc ce traitement correspond aux attentes des patients qui sont en quête d'un élargissement de traitement possible pour ces indications. Ils soulignent le manque de solutions thérapeutiques et l'importance d'avoir accès aux CAR-T en France.

M. le Pr COCHAT, Président.- Merci. Étienne ?

M. le Dr LENGLINÉ, Vice-Président.- Je vais essayer de faire assez court parce que le chef de projet a déjà largement balayé le dossier et surtout parce que c'est un dossier très proche de celui que nous avions examiné pour la demande d'octroi de l'AP1 et assez proche du dossier de YESCARTA, qui a suivi à peu près le même développement.

Je ne reviens pas sur la maladie. Simplement, les lymphomes B diffus à grandes cellules sont un ensemble de pathologies très hétérogènes et la classification des lymphomes a beaucoup évolué avec les progrès de la biologie, ce qui fait qu'on a défini, dans la période la plus récente, des sous-entités. Ce sont celles qui sont évoquées là avec le lymphome B de haut grade, qui est défini par des réarrangements des gènes MYC et BCL2, qui faisaient antérieurement partie de ce grand groupe des lymphomes B diffus à grandes cellules. C'est la même chose pour lymphome folliculaire de grade 3B. Ce sont toutes des sous-entités pour lesquelles la stratégie thérapeutique est exactement la même que celle des lymphomes B diffus à grande cellule non spécifiés.

La stratégie thérapeutique était assez bien codifiée, avec en première ligne une chimiothérapie par rituximab et CHOP ou apparenté. Avec cela, la plupart des patients vont être guéris. Il y en a environ 10 % qui n'ont pas de réponse avec cette chimiothérapie de première ligne et il y a une rechute qui survient malheureusement chez entre un tiers et la moitié des malades. Ce sont des rechutes qui surviennent assez précocement.

Jusqu'à ce qu'il y ait des CAR-T cells, la situation en première rechute était relativement bien codifiée. C'était de faire une chimiothérapie de deuxième intention qui n'utilise pas les mêmes médicaments que ceux du R-CHOP, basée sur des sels de platine – et il n'y en avait pas une meilleure que l'autre quand elles se sont comparées – et, en cas d'obtention d'une réponse au moins partielle, de faire une intensification thérapeutique suivie d'une autogreffe. Avec cela, on peut espérer des guérisons.

Chez des patients qui étaient jugés trop âgés ou avec des comorbidités et qui ne pouvaient pas recevoir ce traitement par chimiothérapie de rattrapage et autogreffe classiquement, on faisait des chimiothérapies moins intensives, pour le coup sans espoir de guérison. Chez cette population-là, il y a une étude de phase 2 que nous avons examinée qui a utilisé un nouvel anticorps qui s'appelle le tafasitamab, MINJUVI, pour lequel, dans cette étude de phase 2, il n'y avait pas de comparaison avec la chimiothérapie de deuxième ligne, et surtout, une population de patients dont seulement 40 % étaient en première rechute.

Les données dont nous disposons pour l'examen de ce dossier, c'est l'étude TRANSFORM. Je ne reviens pas sur cette étude qui vous a été présentée, sauf pour noter quelques points de discussion. Les patients étaient randomisés au moment de la première rechute de leur lymphome. Évidemment, comme ils étaient randomisés versus un bras standard qui était la chimiothérapie de rattrapage suivie d'une autogreffe, les patients devaient être considérés comme éligibles à une autogreffe pour être randomisés dans cette étude.

Il faut quand même noter que les patients randomisés dans le bras expérimental, c'est-à-dire le bras BREYANZI, recevaient dans deux tiers des cas une chimiothérapie de rattrapage, c'est-à-dire celle qui était prévue dans le bras standard. Bien évidemment, c'est toujours le même problème, attendre un mois avant de recevoir un traitement actif sur la maladie, dans un contexte de rechute d'un lymphome agressif, c'est souvent assez compliqué donc cela peut se comprendre parce que cela permet de limiter le biais de sélection de ne prendre que des malades avec une évolution pas trop agressive, mais cela gêne un peu l'interprétation du fait que les patients du bras expérimental reçoivent une partie du bras standard, dont certains vont peut-être obtenir une réponse.

L'autre difficulté, c'est que les patients du bras expérimental avaient la possibilité de recevoir le BREYANZI en cas d'absence de réponse, c'est-à-dire en troisième ligne, ce qui correspond à l'AMM du médicament. Même s'il n'avait pas demandé le remboursement, il y a une AMM en troisième ligne pour le médicament. Globalement, on observe dans cette étude que quasiment tous les patients qui ont progressé dans le bras standard ont reçu le CAR-T cell, ce qui fait qu'on se retrouve avec une comparaison qui est plutôt de BREYANZI deuxième ligne versus BREYANZI troisième ligne, ce qui peut éventuellement gêner l'interprétation des résultats.

L'étude est positive sur le critère de jugement principal qui peut être aussi l'objet de discussions, parce que le critère de jugement principal était la survie sans événement. Dans cette étude, la survie sans événement est un critère composite. Était considéré comme événement l'événement qui survenait en premier entre le décès, la progression de la maladie ou — et c'est ce qui est notable — l'absence de rémission complète à 9 semaines. Là, on voit bien qu'à 9 semaines, globalement, on est environ à 1 mois de l'injection du CAR-T cell pour le bras expérimental, et par contre, pour le bras standard, on est après la chimiothérapie de rattrapage mais avant l'autogreffe.

Cette définition peut éventuellement avoir favorisé le bras expérimental et curieusement ce n'était pas la même définition de la survie sans événement dans l'essai ZUMA-7 qui avait évalué le YESCARTA.

Ceci étant dit, les résultats sont en faveur du produit expérimental et quand on regarde la répartition des événements, elle se fait avec une différence sur ce critère d'absence de réponse à 9 semaines, mais aussi sur la différence en termes de progression. Sur la survie globale, il n'y a pas de différence significative à la date de l'analyse. 30 % des patients du groupe BREYANZI sont décédés et 40 % du groupe expérimental. Il y a toujours cette difficulté d'utilisation d'un cross-over. Il y a des analyses de sensibilité qui ont été faites, et je pense que Sylvie les commentera. Elles sont difficiles à interpréter.

Globalement, sur cette population de patients dite éligible à l'autogreffe, nous avons un dossier assez proche de YESCARTA. Concernant les patients non éligibles, le laboratoire nous a soumis deux études de phase 2 non comparatives en ouvert, qui sont relativement similaires aux études que nous avons eues pour YESCARTA, qui ont les limites de l'absence de comparaison.

Globalement, j'étais plutôt favorable à la demande d'extension pour ces patients, avec plusieurs arguments. Le premier est que l'éligibilité à l'autogreffe est une notion relativement peu robuste. D'ailleurs, on le voit dans les critères d'inclusion de leurs études sur la définition de l'éligibilité. C'est-à-dire qu'ils définissent une population soi-disant fragile, mais quand même pas trop. Il faut avoir une clairance à la créatinine inférieure à 60 mais supérieure à 30, une FEVG inférieure à 50 mais supérieure à 40, des ASAT supérieurs à 2 mais inférieurs à 5. On a quand même du mal à définir cette population-là.

D'autre part, ils ont quand même une démonstration de supériorité versus un traitement qui est plus actif que ce qui est utilisé dans cette situation-là. Enfin, et c'était mon avis lors de l'examen du dossier YESCARTA, la notion d'éligibilité à l'autogreffe devient un peu caduque au moment où l'autogreffe ne fait plus partie de la stratégie thérapeutique. On a décidé de ne pas faire de BREYANZI sur la base de la non-éligibilité à un traitement que plus personne ne reçoit, ce qui n'a pas une grande logique.

Mon avis était de faire la même évaluation que le dossier YESCARTA, parce que ce sont des dossiers vraiment très proches. Après, il y a la question du côté accès précoce, parce que je pense que nous évaluons les deux en même temps. Sur la question de l'accès précoce, il faut savoir si YESCARTA est un traitement approprié de BREYANZI.

Les développements étaient concomitants, mais c'est clair qu'on peut considérer que YESCARTA pourrait être un traitement approprié par rapport à ce traitement-là. La difficulté, c'est que ce sont des CAR-T cells, avec clairement moins de possibilités d'accès aux traitements en lien avec des slots de production, puisque chaque produit est fait pour un malade donné. On envoie les cellules du malade, il y a donc des difficultés d'accès qui font qu'aujourd'hui, les industriels ont moins de slots de production que la population cible qui pourrait éventuellement bénéficier du traitement.

Pour ces raisons, comme nous l'avons déjà fait pour des CAR-T cells qui étaient similaires, notamment dans le myélome, j'étais plutôt favorable à ce qu'on ne considère pas que YESCARTA soit un traitement disponible pour tous les patients qui en auraient besoin. Je m'arrête là.

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

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT. - Je vais aller vite parce que j'ai juste été sollicitée sur la comparaison des survies, en termes d'analyse secondaires, puisque comme vous l'avez entendu par le chef de projet et Étienne, les malades du bras standard qui progressaient, ou qui ne répondaient pas, ou qui répondaient à une troisième condition, pouvaient recevoir les CAR-T cells.

Je voulais rappeler, parce que je ne sais pas si vous l'avez bien compris, que les malades qui ont été randomisés sont les malades qui ont eu une leucaphérèse, et cela explique aussi pourquoi le schéma de l'étude a été une comparaison entre « je fais les CAR-T tout de suite » ou « je fais les CAR-T si le malade progresse ». Le laboratoire s'est mis dans la situation de répondre à cette question qui a contribué au fait que l'analyse en intention de traiter ne comparait pas « je prends des CAR-T » ou « je n'en prends pas », mais « je prends des CAR-T tout de suite » ou « je prends des CAR-T uniquement en troisième ligne ». C'est la première chose.

La deuxième chose, c'est qu'effectivement, on ne mesure pas la même chose. Dans l'intention de traiter, on va mesurer ce qu'il se passe si je le fais tout de suite versus ce qu'il se passe si je le fais plus tard. Ce qu'on a cherché à faire le laboratoire en analyse de sensibilité, c'est répondre à une mesure différente qui est cette fois-ci hypothétique, et je trouve que le terme « hypothétique » reflète bien les limites, ou du moins les complications que l'on va avoir à interpréter cet effet puisque cela va reposer sur l'hypothèse de savoir ce qu'il se serait passé si les malades n'avaient pas été switchés.

Il y a différentes méthodes statistiques qui visent à répondre à cette question, qui sont quand même des méthodes assez nouvelles et qui sont évaluées de manière récente, et qui visent justement à reconstruire le devenir que l'on appelle contrefactuel. Quelle aurait été la survie des malades du bras contrôle s'ils n'avaient pas reçu les CAR-T cells ? Ce temps de survie contrefactuel est estimé par différentes méthodes et sous différentes hypothèses. Le laboratoire en utilise plusieurs qui consistent à faire l'hypothèse — et je vais insister sur les hypothèses que cela fait, puisque le reste est un peu technique pour vous — qu'au moment de la progression, tous les facteurs de confusion potentiels en dehors de la progression ont été mesurés.

On va donc utiliser les données de tous les malades pour faire passer un modèle pour essayer de prédire la survie en absence de traitement. La deuxième méthode qu'ils utilisent, qui estime des temps de survie contrefactuels, pose des hypothèses encore plus fortes, notamment que la survie après CAR-T cells ne dépend pas du moment où on a reçu les CAR-T cells. Cela revient à dire que, que vous les receviez en deuxième ou troisième ligne, cela ne conduit pas à un effet différent, ce qui me semble assez difficile à supposer.

Pour moi, la difficulté dans ce dossier est de se dire que le laboratoire a choisi comme analyse principale une analyse en intention de traiter. Son analyse secondaire de sensibilité apporte effectivement des arguments pour dire que les CAR améliorent la survie davantage que quand l'effet est dilué par les cross-overs, mais cela reste une analyse de sensibilité et non pas une analyse principale.

Bien sûr, cela repose sur des hypothèses qui sont potentiellement non vérifiées. La première me semble relativement robuste dans la mesure où les facteurs de confusion qui ont été pris en compte dans le modèle au moment de la progression ont l'air suffisamment complets, mais là encore, cela repose sur des hypothèses et non pas sur des données observées. C'est un effet hypothétique et non pas l'effet observé.

Je ne sais pas si j'ai répondu à votre question.

M. le Pr COCHAT, Président.- Oui, je pense, Sylvie. Merci. Clémence ?

Mme le Dr BASSE, membre de la CT.- Bonjour à tous. J'ai l'impression que là, nous allons devoir réfléchir sur l'accès précoce et le droit commun, donc tout en même temps. Concernant l'accès précoce, encore une fois, je repense aux critères et je me demande si ce médicament satisfait les critères. C'est une maladie rare et grave, oui. Concernant la présomption d'innovation, bien sûr, mais ce qui m'embête, ce sont les deux derniers critères. Sur le fait que l'administration du traitement puisse être différée, a priori, j'ai cru comprendre qu'il y avait d'autres alternatives. C'est toute la question du développement concomitant.

Ensuite, le dernier critère, c'est si l'on considère qu'il n'y a pas de traitement approprié.

Ma question est donc la suivante. Est-ce que nous devons accepter ou renouveler l'accès précoce de ce médicament, en sachant que concrètement, a priori, il y a d'autres alternatives ? J'ai bien compris, Etienne, et c'est un argument qui m'a peut-être fait hésiter, que c'est très long à produire pour chaque patient, donc que le fait d'avoir plus de molécules permet de permettre l'accès aux patients. J'ai compris cette critique, mais je me dis que malgré tout il y a des traitements. Est-ce que l'administration ne peut pas être différée ? Il y a peut-être d'autres molécules alternatives aujourd'hui pour ces patients.

Surtout, de ce qu'a dit le chef de projet au tout début, j'ai cru comprendre qu'il y avait une analyse des résultats de survie globale qui arrivait en décembre, dans trois mois. Je me suis demandé si vraiment il y avait une urgence thérapeutique à l'accès précoce de façon imminente ou s'il ne fallait pas un peu patienter. Je me suis posé la question. Je ne sais pas ce que tu en penses, Etienne.

M. le Pr COCHAT, Président.- Étienne va répondre, mais j'avoue que je rejoignais tout à fait ce que disait Étienne. Je rappelle que c'est le raisonnement que nous avons appliqué à la plupart des CAR-T jusqu'à maintenant. C'est-à-dire que du fait même du process associé à la production des CAR-T cells, on ne peut pas considérer qu'à un instant t, tous les patients, sur tout le territoire, peuvent bénéficier de l'alternative CAR-T. C'est un critère important. Cela me paraît être un élément suffisant pour répondre qu'il n'y a pas de traitement approprié, mais je laisse la parole à Étienne.

M. le Dr LENGLINE, Vice-Président.- Oui. Quand tu dis « il y a des traitements appropriés » en gros, il y a YESCARTA.

Mme le Dr BASSE, membre de la CT.- Oui.

M. le Dr LENGLINE, Vice-Président.- Là, la seule alternative, qui est l'autre CAR-T, qui est aussi un CAR-T CD19 et qui a montré un bénéfice dans cette situation, c'est YESCARTA. Il s'agirait de dire qu'on peut différer parce que les patients peuvent avoir YESCARTA et de toute façon, c'est soit l'un soit l'autre, parce qu'on ne va pas faire BREYANZI post-YESCARTA ou YESCARTA post-BREYANZI. Ce sont deux produits qui sont globalement assez similaires.

Moi, j'étais pour faire comme nous l'avons fait dans le myélome, c'est-à-dire prendre quand même les deux. Aujourd'hui, si vous voulez commander du YESCARTA, si j'ai un patient qui est en rechute de lymphome, il faut que je me connecte au site Kite Konnect de GILEAD et que je réserve un slot de production, c'est-à-dire un jour où le laboratoire pourra accepter le produit de leucaphérèse du malade que je vais lui envoyer. C'est quand même assez limitant.

Au moment où tous les patients en rechute ont devoir avoir ce traitement, il y a une limitation du nombre de produits disponibles pour les malades. Le fait d'en avoir un autre permet d'élargir, mais je suis d'accord que stricto sensu, on peut considérer que YESCARTA est un traitement approprié du fait de la démonstration qui est totalement similaire vis-à-vis d'un traitement standard qui est exactement le même.

C'est ce que nous avons fait. Pour qu'un traitement soit approprié, il faut quand même qu'il soit disponible. Je ne sais plus comment c'est libellé dans notre doctrine, mais il faut quand même qu'il soit disponible pour tout le monde.

M. le Pr COCHAT, Président.- Albert ?

M. le Dr PRINH DUC, membre de la CT.- J'ai plusieurs questions, mais je pense que je vais laisser la parole un peu aux autres. J'en ai une première surtout pour revenir un peu à essayer de comprendre comment cela se passe pour les prescriptions de CAR-T. J'ai entendu ce que vient de dire Étienne, on va sur une plateforme qui est propre à GILEAD, mais Étienne, si tu veux proposer BREYANZI, est-ce que tu te connectes sur les deux plateformes et tu attends de voir celui qui te répond en premier ?

Ce n'est pas une plateforme unique, donc si par exemple tu veux mettre YESCARTA et que GILEAD te dit « je ne peux pas vous le proposer avant 70 jours », sous combien de temps as-tu la réponse et comment fais-tu pour dire que finalement tu vas prendre BREYANZI, puisque c'est un comparateur pertinent ?

Deuxièmement, sur ces fameux slots de production, j'imagine qu'à Saint-Louis vous avez un slot de production pour tous les CAR-T possibles de la création. Est-ce qu'en pratique il y a un laboratoire qui fait cela et qui peut en faire plusieurs ? Est-ce que le plafonnement est lié à la disponibilité de la fabrication du CAR-T ou au fait que vous ne pouvez pas en faire plusieurs ?

Quand on dit que c'est réparti sur l'ensemble du territoire, est-ce qu'aujourd'hui on a une carte détaillée de la couverture de la mise à disposition des CAR-T sur l'ensemble de toutes les régions avec une production à peu près homogène ? Est-ce que si à Toulouse on fait une prescription le CAR-T sera fabriqué à Saint-Louis et ramené ici parce qu'on ne peut pas le faire ? En pratique, comment est-ce que cela se passe ?

J'entends, c'est normal qu'il y en ait plusieurs parce que c'est difficile à produire et parce qu'il n'y en a pas pour tout le monde, mais dans les faits, Étienne, comment cela se passe-t-il et est-ce que tous les Français sont couverts de manière égale sur l'ensemble du territoire ?

M. le Dr LENGLINE, Vice-Président.- Merci, ce sont des questions très importantes. En fait, il faut bien voir que les laboratoires qui commercialisent des CAR-T ont des usines qui sont pour la plupart aux États-Unis. Ils sont en train de s'étendre en achetant de nouvelles usines pour les produire, mais sur les possibilités de production de ces usines, il y a une concurrence mondiale. C'est-à-dire que tous les patients qui ont besoin de BREYANZI doivent demander à l'industriel d'avoir la possibilité de recevoir le produit. Tu dis que le CAR-T est fabriqué à Saint-Louis. Non, il n'est pas du tout fabriqué à Saint-Louis. Le CAR-T cell est fabriqué dans l'usine de BMS ou dans l'usine de GILEAD, qui sont pour la plupart aux États-Unis. Toute la terre se retrouve en concurrence pour les slots de fabrication.

Après, sur le processus très pratique de demande d'un slot, pour YESCARTA c'est assez simple parce que tu as accès au planning des slots. Tu te connectes au site et tu vois d'emblée les jours où c'est possible pour eux de recevoir le produit. Quand on fait cela, si cela convient, j'appelle les gens de la leucaphérèse de mon hôpital et je leur demande si je peux faire venir Monsieur X pour qu'il y ait une leucaphérèse et un envoi à l'usine du produit de leucaphérèse. C'est vrai qu'en théorie, si j'ai un slot plus proche pour un laboratoire que pour un autre, on pourrait utiliser un produit plutôt qu'un autre.

Après, sur la question de la couverture sur le territoire, c'est le même processus qui est fait dans tous les centres qui sont agréés, puisqu'il y a besoin d'un agrément pour avoir le droit d'administrer des CAR-T cells. Pour tous les centres qui sont agréés, et il y en a de nouveaux qui sont agréés régulièrement, c'est le même processus donc il n'y a pas de concurrence entre Saint-Louis ou un autre hôpital. Peut-être que la DGOS peut répondre, mais je ne sais pas combien il y a de centres agréés aujourd'hui. Il me semble que la couverture sur le territoire est relativement bonne. En effet, ce sont plutôt de gros centres d'hématologie qui le font. Ce n'est pas disponible dans tous les hôpitaux parce que cela demande un plateau technique relativement lourd.

Je pense que j'ai répondu à toutes les questions que j'avais notées. J'espère que cela répond à tes questions.

M. le Dr TRINH DUC, membre de la CT.- Merci, c'est plus clair. Est-ce que je peux continuer, Pierre ?

M. le Pr COCHAT, Président.- Non, j'allais même dire que Serge n'aurait pas la parole non plus. Je suis désolé, aussi bien pour Albert que Serge, mais nous sommes déjà en retard et il faut que nous passions au vote sur le droit commun et sur l'accès précoce. Il faut que nous avancions. Comme c'est un post-AMM, nous allons voter le droit commun d'abord. Le Bureau suivait les propositions qu'Etienne vous a faites de l'aligner sur YESCARTA, avec un SMR important et une ASMR III. Nous étions favorables aussi à l'accès précoce.

M. BEAUFILS, pour la HAS.- Je fais une petite précision, puisque nous n'en avons pas parlé. Comme pour YESCARTA, nous vous proposons également de proposer, si vous en êtes d'accord, une réévaluation. Pour YESCARTA en deuxième ligne, nous avons proposé la réévaluation au bout de 3 ans. Là, nous ferions la même chose, pour obtenir l'analyse finale et donc éventuellement l'analyse sur la survie globale finale de cette étude et proposer aussi l'intégration dans le registre des CAR-T, comme YESCARTA. Nous avons fait la même chose.

M. le Pr COCHAT, Président.- Nous allons voter le droit commun d'abord.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Mme LUZIO, pour la HAS.- Vous étiez 22 votants. Il y a 22 voix pour un SMR important et 22 voix pour le niveau III.

M. le Pr COCHAT, Président.- Je propose que nous passions à l'accès précoce. Nous votons pour favorable ou défavorable. Nous ne reviendrons dessus que si vous êtes majoritairement défavorables. Ce n'est pas le renouvellement. Le renouvellement va passer en PIS. C'est uniquement pour le post-AMM.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Mme LUZIO, pour la HAS.- Vous étiez 22 votants. Vous êtes 22 favorables à l'autorisation d'accès précoce.

M. le Pr COCHAT, Président.- Merci bien. Veux-tu une adoption sur table pour le droit commun ?

Un chef de projet pour la HAS.- Non.

M. le Pr COCHAT, Président.- Ok, nous attendons.