



TRANSCRIPTION DES DÉBATS

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.

Validation d'un avis économique — Avis économique — YESCARTA dans le LGDCB (GILEAD SCIENCES) – ECO-EFFI 599

M. GRALL.- Je propose que nous passions au point sur le YESCARTA. Nous avons les cheffes de projets, et Claire et Jennifer Margier vont rapporter. Quelqu'un a levé la main, c'est Pierre.

M. HERTZ.- Oui, c'est moi, Monsieur le Président, excusez-moi, je dois vous quitter pour un déport sur ce dossier.

M. GRALL.- C'est vrai, j'ai oublié de le mentionner comme la fois d'avant. Merci Pierre.

M. HERTZ.- A dans 15 jours.

M. GRALL.- A dans 15 jours, merci beaucoup. Au revoir.

Une cheffe de projet, pour la HAS.- Je reprends de nouveau la parole pour vous présenter avec ma collègue YESCARTA, qui est le premier avis que nous avons de CAR-T dans le traitement des patients atteints de lymphome diffus à grandes cellules B, LDGCB, et de lymphome à cellules B de haut grade LHGCB ayant rechuté dans les douze mois après la fin de la première ligne de chimio-immunothérapie ou qui sont réfractaires.

Pour ce dossier, nous remercions également nos rapporteurs, Claire Granon et Jennifer Margier, ainsi que [REDACTED], et côté CT, les experts Sylvie Chevret et Etienne Lenglinet, ainsi que le chef de projet.

Ce dossier a été soumis par le laboratoire Gilead. Le passage en CT a eu lieu en février 2023 et la population de demande de remboursement est superposable à l'indication de l'AMM reçue en octobre 2022. YESCARTA a comme principe actif axicabtagene ciloleucel que nous allons raccourcir en axicel par la suite. Il s'agit d'une thérapie génique constituée de cellules T de patients prélevées par leucaphérèse, et génétiquement modifiées pour exprimer un récepteur chimérique à l'antigène ciblant la protéine CD19 présente sur les cellules de la lignée B. Suite à cette liaison, une cascade de signalisation se déclenche et conduit à l'apoptose et la nécrose des cellules cibles exprimant le CD 19.

Juste deux mots pour les pathologies, les LDGCB sont le type le plus courant de la forme non hodgkinien agressif environ 60 %, et représentent entre 30 et 40 % des lymphomes non hodgkiniens tous types confondus. Les LDGCB et LHGCB sont des cancers invalidants et impactant la qualité de vie des patients.

Aujourd'hui, en deuxième ligne chez les patients réfractaires ou en rechute précoce après une première ligne, la stratégie thérapeutique est structurée en fonction de l'éligibilité des patients au seul traitement au potentiel curatif, l'autogreffe de cellules souches hématopoïétiques. Mais

ce traitement ne peut être administré qu'à un nombre restreint de patients en fonction de différentes caractéristiques telles que l'âge et si le patient présente une maladie chimio-sensible.

Ce que l'industriel revendique avec axicel, c'est de changer la stratégie actuelle au profit d'une notion d'éligibilité à un CAR-T. Il s'appuie sur des données d'études que nous allons vous présenter. L'intérêt des CAR-T, c'est qu'ils positionnent la quasi-totalité des patients dans une stratégie curative.

L'industriel revendique un SMR important et une ASMR modérée dans la stratégie thérapeutique qui a été validée par la CT. Le prix revendiqué est de [REDACTED] euros toutes taxes, c'est le coût pour une dose. Le chiffre d'affaires est supérieur à 20 millions d'euros à deux ans dans l'indication, puisqu'il est estimé à [REDACTED] d'euros, avec une population allant de [REDACTED] patients.

L'industriel revendique également un impact sur l'organisation des soins, les pratiques professionnelles et la prise en charge des patients. Dans le cadre de ce dossier, nous avons une contribution d'associations de patients.

L'étude pivot de ce rapport et l'essai clinique ZUMA-7. C'est une étude internationale de phase III, randomisée, multicentrique, en ouvert. Son objectif principal était de démontrer la supériorité d'axicel mesurée par la survie sans évènement chez les patients atteints de LDGCB ou de LHGCB réfractaires ou en rechute précoce et éligibles à une stratégie d'autogreffe. L'étude a inclus 359 patients randomisés en deux bras, 180 patients dans les bras axicel et 179 dans le bras soc, qui comprend une chimiothérapie de rattrapage suivie en cas de réponse favorable, d'une intensification et d'une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques.

Le critère de jugement principal est la survie sans évènement, et dans les critères de jugement secondaire hiérarchisés, nous retrouvons le taux de réponse objectif et la survie globale. Parmi les autres critères de jugement secondaire évalués, on retrouve aussi la mise en place d'un nouveau traitement TTNT, la tolérance et la qualité de vie par EQ-5D-5L.

Les résultats du *cut off* qui nous ont été transmis suite à l'échange technique nous montrent des résultats significativement différents pour la survie sans évènement et pour la survie globale.

Juste pour rappel, pour ce dossier, on a eu, comme je viens de vous le dire, un nouveau jeu de données suite à l'échange technique. Avant cet échange technique, les données montraient des données sur la survie globale qui n'étaient pas significativement différentes. Suite à l'échange technique, comme je viens de vous le montrer, ces données ont montré une survie globale significativement différente. [REDACTED]

[REDACTED]

Nous avons également fait deux ou trois échanges avec l'industriel afin d'avoir des informations supplémentaires.

Pour l'avis d'efficacité, l'objectif était d'évaluer l'efficacité d'axicel en deuxième ligne de traitement des patients atteints de LDGCB et LHGCB ayant rechuté dans les douze mois après la fin de la première ligne de chimio-immunothérapie ou qui sont réfractaires, afin de soutenir la demande de prise en charge dans cette indication en France.

L'industriel a présenté une analyse coût-efficacité et une analyse coût-utilité dans la perspective restreinte au système de santé avec un horizon temporel déterminé à 25 ans. L'industriel justifie cet horizon avec l'âge moyen des patients dans ZUMA-7, les résultats de l'essai clinique de ZUMA-7, l'histoire de la maladie et également que la CEESP a retenu et validé un horizon de 20 ans dans l'analyse d'axicel en troisième ligne. Or ce choix est associé à une incertitude, puisqu'il y a une absence de données à long terme et les extrapolations des données d'efficacité sont entourées d'incertitude.

De plus, il avait été formulé de retenir un horizon temporel plus court à 20 ans dans l'échange technique. L'industriel nous a proposé une analyse de sensibilité complète avec cet horizon temporel, et le RDCR augmente de 15 % avec ce choix. Nous proposons donc une réserve importante pour ce point.

Le taux d'actualisation était de 2,5 %. La population d'analyse correspond à la population de l'autorisation de mise sur le marché. Dans le bras comparateur, nous retrouvons la chimio de rattrapage suivie en cas de réponse, une chimiothérapie à haute dose ainsi qu'une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques.

La population simulée correspond à la population de demande de remboursement. Cette population peut être séparée en deux sous-populations : les patients éligibles à l'autogreffe représentés par les patients inclus dans ZUMA-7 et les patients non éligibles à l'autogreffe. Pour cela, l'industriel s'appuie sur une étude académique française de phase II, ALICANTE multicentrique, non comparative, dont l'objectif était d'évaluer la réponse métabolique complète à trois mois après la perfusion d'axicel chez les patients atteints de lymphome non hodgkinien, à cellules B agressives qui ne sont pas éligibles à une stratégie intégrant l'autogreffe, mais qui restent éligibles à un CAR-T.

Pour revenir sur les options comparées, pour les comparateurs, l'industriel s'appuie sur les recommandations, les avis d'experts et une étude de marché ADELPHI. Dans les coopérateurs, il y a les chimiothérapies de rattrapage suivies en cas de réponse d'une chimiothérapie d'intensification, puis d'une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques. Dans les

comparateurs non retenus, on retrouve une partie des chimiothérapies de rattrapage chez les patients inéligibles à l'autogreffe, dont BR et R-GemOx.

Autant pour BR, la non-disponibilité des données et le fait qu'ils ne soient pas recommandés rendent acceptable l'exclusion de cette stratégie thérapeutique. Autant pour R-GemOx, il y a tout de même une incertitude quant à la représentativité du traitement pour les patients non éligibles à la greffe. Nous proposons donc une réserve mineure.

La population simulée est formée par les patients inclus dans l'essai de phase III de ZUMA-7.

L'analyse de représentativité compare les caractéristiques des patients inscrits dans l'essai ZUMA-7 aux patients présents dans différentes sources.

Une cheffe de projet, pour la HAS.- Merci. Pour la suite, on va passer à la partie sur la structure du modèle et la gestion de la dimension temporelle. Le modèle présenté par le laboratoire est un modèle de survie partitionnée, qui se distingue en trois états de santé : la survie sans évènement, la survie post-évènement et le décès.

Il y a une durée de simulation en cohérence avec l'horizon temporel de 25 ans, et des cycles de modélisation d'un mois, avec une correction de demi-cycle. Pour l'état post-évènement, le temps jusqu'à un nouveau traitement, la TTNT, permet d'estimer les potentiels délais avant l'initiation d'un traitement de troisième ligne par rapport au moment de la progression de la maladie. Toutefois, il apparaît qu'en pratique clinique, l'instauration d'un traitement ultérieur avant la progression soit exceptionnelle. Il peut alors se poser la question de pourquoi avoir intégré la TTNT dans l'état post-évènement. Le fait de l'avoir intégré, l'impact sur les résultats n'est pas forcément connu. Il est donc proposé une réserve mineure sur l'intégration de ce critère, cette nouvelle ligne de traitement dans la structure du modèle, dont la pertinence est limitée et l'impact sur les résultats n'est pas connu.

Ensuite, les évènements intercurrents. Tout d'abord, concernant les évènements indésirables, ceux ayant une fréquence supérieure ou égale à 5 % de grade 3 et plus de chaque bras observé dans les essais cliniques ZUMA-7 sont intégrés. Egalement des évènements indésirables d'intérêt particulier, notamment le syndrome de relargage des cytokines, les évènements neurologiques et l'hypogammaglobulinémie qui sont intégrés, quelle que soit leur incidence, puisque ce sont des évènements indésirables d'intérêt particulier. Ils sont intégrés en une seule fois au premier cycle, avec un impact sur les coûts et les utilités.

Concernant les arrêts de traitement, il n'y a pas de sujet particulier puisque le bras axicel est une injection unique, et pour le bras *standard of care*, c'est un nombre de cycles moyens qui est issu de ZUMA-7.

Concernant les traitements ultérieurs, il y a une application de proportion de patients qui vont recevoir un traitement ultérieur qui est issu de l'essai clinique ZUMA-7 par bras de traitement de 42 % dans le bras axicel et de 72 % dans le bras *standard of care*, et pour les traitements ultérieurs, il y a une repondération des proportions de protocoles utilisés après exclusion des protocoles non disponibles en France. Ces traitements ultérieurs sont intégrés uniquement au niveau des coûts.

Néanmoins, il peut être relevé qu'il n'y a pas la possibilité de potentiel retraitement par un CAR-T qui est intégré a minima dans une analyse de sensibilité en scénario. Toutefois, il y a une incertitude, c'est vrai aujourd'hui, sur la possibilité d'un retraitement par un CAR-T. Néanmoins, dans l'essai clinique ZUMA-7, il a été observé quelques retraitements par un CAR-T, il est donc proposé uniquement une réserve mineure sur ce point, sur l'absence d'une possibilité de retraitement par un CAR-T, qui est non cohérente avec les données d'efficacité intégrées dans la modélisation.

On vous propose ensuite de passer sur l'estimation des courbes de survie. Tout d'abord, la source de données est l'essai clinique ZUMA-7 qui retient dans le modèle le *cut off* ayant le suivi le plus long. Il vous a été présenté tout à l'heure le fait qu'effectivement un nouveau *cut off* a été proposé par l'industriel dans le cadre de l'échange technique, avec un suivi plus long de l'essai clinique. Il y a eu toute une analyse de ces données cliniques. Il en ressort qu'aujourd'hui, il est proposé dans l'analyse critique une réserve importante sur la survie globale, puisqu'il y a une intégration d'un bénéfice sur la survie globale qui repose néanmoins sur une estimation incertaine des résultats. Après certaines discussions méthodologiques et toute la documentation statistique qui a été fournie par le laboratoire, il n'y a pas d'analyse de sensibilité sur la fonction de dépense du risque alpha qui aurait été pertinente à fournir le cadre de l'analyse de la survie globale. C'est pour cela qu'il est proposé une réserve importante sur ce point.

Concernant ensuite la méthode d'intégration de l'efficacité, il y a une absence de vérification de l'hypothèse des risques proportionnels suite à l'inspection visuelle des courbes, des logs, des risques cumulés et du test de Schoenfeld. Il y a donc une extrapolation indépendante des courbes qui est retenue dans le cadre de ce dossier. Pour l'extrapolation, il va vous être présenté par la suite. L'approche retenue, c'est une approche d'extrapolation plus flexible qui retient des modèles permettant de simuler des patients en rémission à long terme, des mixtures cures-modèles qui vont simuler une proportion de patients en rémission à long terme et une proportion de patients qui n'auront pas cette rémission à long terme. Pourquoi l'industriel choisit de recourir à cette extrapolation plus flexible ? Selon lui, cela repose sur un meilleur ajustement aux données observées grâce à l'extrapolation des mixtures cures-modèles.

Quelques éléments de manière plus précise sur l'approche des « mixtures cures-modèles » qui est retenue pour ce dossier. Tout d'abord, il est à mentionner que cette approche est retenue pour les trois critères d'efficacité, c'est-à-dire pour la survie globale, pour la survie sans événements et pour le temps jusqu'à un prochain traitement. Le premier point est que ce type de modèle permet de distinguer deux profils de patients, qui vont évoluer de manière différente : les patients en rémission à long terme et les patients qui ne sont pas en rémission à long terme. Il y a deuxièmement une estimation des proportions de patients qui sont en rémission à long terme pour lesquels il va être appliqué la mortalité de la population générale, par âge et par sexe en France. Puis pour les patients qui ne sont pas en rémission à long terme, qui ont un plus mauvais pronostic, il est proposé une extrapolation de leur critère d'efficacité sur une extrapolation paramétrique classique avec une loi paramétrique qui va vous être présentée juste après.

Il y a ensuite dans ce type de modèle une moyenne pondérée des survies pour ces deux profils de patients, qui est ensuite estimée. Si on reprend le schéma que l'on retrouve à droite, la courbe grise en traits pleins correspond à la mortalité de la population générale, des patients qui vont être en rémission à long terme ; la courbe en traits pointillés en bas à gauche, correspond à la mortalité, ici, on est sur la survie globale des patients qui ne seront pas en rémission à long terme ; puis en pointillés ici la moyenne pondérée qui conduit à l'extrapolation de la survie globale dans ce dossier.

Afin de choisir la loi d'extrapolation pour les différents critères d'efficacité, le choix est réalisé de manière classique, c'est-à-dire avec des critères d'ajustement statistique AIC, BIC, une inspection visuelle des courbes et selon la plausibilité clinique, pour les patients en rémission à long terme, c'est une régression logistique qui est utilisée, et pour les patients qui n'ont pas cette rémission à long terme, il y a une extrapolation par une loi paramétrique. Vous retrouvez dans le tableau juste en dessous quelles sont les fonctions d'extrapolation retenues pour chaque critère. Pour la survie sans événement, c'est la log-logistique qui est retenue, pour la TTNT, c'est également la log-logistique qui est retenue, quels que soient les bras de traitement, et pour la survie globale, c'est la gamma généralisée qui est retenue également, quels que soient les bras de traitement.

Vous retrouvez ici, surlignés en bleu, les proportions de patients guéris pour chacun des critères d'efficacité et chacun des bras qui sont estimés par ces lois d'extrapolation et ce type de modèle.

Précédemment, lors du GT Eco, il y avait eu des discussions sur cette approche de *mixture cure model*, et sur sa recevabilité dans le cadre de ce dossier. Plusieurs éléments sont à prendre en compte. L'élément primordial pour une approche avec un *mixture cures model*, c'est sa

plausibilité clinique de cette approche, et dans quelle mesure elle est pertinente d'un point de vue clinique.

Le deuxième point, c'est que cette approche, ce type de modèle, est retenue pour les trois critères : la survie globale, la TTNT et la survie sans évènement.

Ensuite se pose le choix si l'on rentre ensuite dans l'intégration de ce type de modèle. Quelle loi d'extrapolation est retenue pour chacun des différents critères ?

Un dernier élément, c'est la validation des proportions de patients qui vont être en rémission à long terme.

Ce sont plusieurs éléments qu'il faut prendre en compte pour l'analyse ici de l'estimation des courbes de survie. À l'issue de l'analyse critique sur l'extrapolation de la survie, il est proposé une réserve importante sur l'extrapolation. Il n'est pas proposé d'invalider complètement cette méthode, néanmoins de relever les points importants de cette extrapolation. Donc une extrapolation des données d'efficacité selon l'approche des *mixture cure models*, qui génère néanmoins une incertitude importante en raison de la plausibilité clinique de cette approche sur les trois critères qu'ils n'ont pas suffisamment discutés, du choix des lois d'extrapolation particulier sur la survie globale. Effectivement, il peut y avoir des discussions sur le choix de la loi paramétrique pour certains critères qui pourraient être discutables et le manque de validation des proportions de patients en rémission à long terme au regard données disponibles qui n'est pas évident aujourd'hui à valider.

Pour ces raisons, une réserve importante est donc proposée sur l'extrapolation de ces données de survie.

On vous propose ensuite de passer à l'estimation des utilités pour la qualité de vie. Il est distingué les scores d'utilité par état de santé, pré-événements et post-événements. Tout d'abord, il vous est proposé de présenter les scores d'utilité, pré-événements, la source de données utilisée pour les utilités de cet état de santé est l'essai clinique ZUMA-7, l'essai clinique du laboratoire. Les données de la qualité de vie dans l'essai clinique en post-événement n'étaient pas collectées de manière systématique pour tous les patients, contrairement aux données en pré-événement. Le choix de remplir ou non les questionnaires était à la discrétion du médecin et/ou du patient.

Pour l'utilité post-événement, on va revoir après, c'est une autre source de données qui est utilisée.

Pour l'utilité pré-événement, nous avons une application de la pondération française du questionnaire ED-5D-5L. L'application des utilités est prévue dans la modélisation sur les

événements indésirables et sur l'âge. Puis dernièrement, les scores d'utilité introduits en modèle sont appliqués bien par état de santé et indépendamment du traitement reçu.

Tout d'abord, une réserve importante est proposée sur la méthode, puisque la méthode de recueil des questionnaires de la qualité de vie de l'essai clinique est susceptible d'introduire un biais de sélection se traduisant par un déséquilibre entre le taux de remplissage des questionnaires entre les deux bras ne permettant pas d'estimer des scores d'utilité robustes. C'est une première réserve importante sur la qualité de vie.

Ensuite sur les scores d'utilité post-événement. Tout d'abord, dans l'essai clinique ZUMA-7, le coefficient estimé pour l'état post-progression dans l'essai clinique ZUMA-7 n'était pas statistiquement significatif. Il est donc difficile de conclure à une différence de qualité de vie entre l'état pré et post-événement. Néanmoins, il y a assez peu d'événements de post-progression dans l'essai clinique ZUMA-7. Au niveau de la qualité de vie, ce n'était pas évident à collecter.

Une autre source a été utilisée pour estimer les scores d'utilité post-événement. C'est l'essai clinique ZUMA-1, qui est un essai pivot évaluant l'efficacité et la tolérance de YESCARTA en troisième ligne du LDGCB pour les patients en rechute ou réfractaire. C'est une analyse post-hoc sur 34 patients de l'étude. C'est un essai clinique sur le même traitement et la même pathologie, mais dans une ligne de traitement ultérieur.

Néanmoins, il demeure le fait que ces scores d'utilité sont estimés sur un nombre d'événements observés assez faible. La question de la plausibilité clinique se pose. Nous allons le voir dans la diapositive suivante.

On va revenir un peu en arrière, mais un modèle mixte à mesures répétées a été utilisé pour estimer les scores d'utilité pour chaque état de santé, dont les co-variables incluses sont la période, l'état de santé du modèle et les événements indésirables de nos grades 3 et plus. Vous retrouvez sur la diapositive les scores d'utilité estimés pour chacun des états de santé. Également, des analyses de sensibilité en scénarios ont été fournies sur les scores d'utilité. Pour l'état de santé post-événement, finalement, on applique l'utilité pré-événement dans l'essai clinique ZUMA-1 en troisième ligne à l'état de santé, post-événement ici en deuxième ligne.

Il est néanmoins proposé une réserve importante sur le manque de plausibilité clinique et de robustesse dans l'estimation du score d'utilité pour l'état de santé de survie post-événement.

Une cheffe de projet, pour la HAS.- Pour la partie validation, pour la validation interne, les données EFS TTNT du bras SoC simulées sont cohérentes jusqu'à trois ans avec les données de l'essai clinique ZUMA-7. Les données OS du bras SoC simulées sont légèrement sous-estimées à quatre ans par rapport aux données de l'essai clinique ZUMA-7. Les données des trois paramètres

du bras axicel simulées sont cohérentes jusqu'à trois ans avec les données de l'essai clinique ZUMA-7.

Pour la validation externe, cet exercice est relativement limité puisque, comme nous l'avons vu sur le dossier précédent, il s'appuie également sur les données de l'essai ZUMA-1, qui est une source de données qui sert aussi à alimenter le modèle. Comme on vient de le voir, il n'est pas pertinent pour l'exercice de validation externe. En plus de cela, comme l'a souligné l'autre cheffe de projet, il n'existe pas de données à long terme pour les critères d'EFS et de TTNT.

On propose une réserve mineure pour la validation externe.

Pour l'estimation des coûts, les coûts pris en compte par l'industriel et dans l'analyse sont classiquement les coûts de traitement dans les deux bras, les coûts de stockage, les coûts liés à la pathologie, les coûts d'hébergement pour le bras axicel, puisqu'il n'y a que certains centres en France qui peuvent proposer une stratégie par CAR-T, les coûts associés aux événements indésirables, les coûts de traitement des lignes ultérieures dans les deux bras, les coûts de fin de vie et les coûts de transport.

Nous n'avions pas de grosses remarques sur la présentation et sur la valorisation des coûts qui étaient plutôt bien faites par l'industriel.

Une cheffe de projet, pour la HAS.- Concernant l'analyse de l'incertitude, plusieurs analyses de sensibilité en scénario sont proposées. Également, une analyse déterministe et une analyse probabiliste qui sont reportées ici sur la diapositive.

Peut-être deux éléments à vous partager. Le premier, il aurait été attendu que l'effet de traitement à long terme sur la survie sans événement soit exploré dans une analyse de sensibilité en scénario. Une réserve mineure est proposée sur ce sujet.

Concernant le modèle Excel, en le regardant, il y a une possibilité de faire une analyse en ajustant les données de survie globale sur le bras *standard of care*. En réalisant cette analyse de sensibilité en scénario dans le modèle Excel, on se rend compte que les résultats augmentent de 65 %. Cette possibilité n'est pas discutée par le laboratoire. Nous l'avons néanmoins rapporté dans le projet d'avis.

On vous propose une réserve importante sur ce point, avec un libellé suivant : Absence d'une discussion sur la possibilité de réalisation d'une analyse de sensibilité en scénario considérant un ajustement des données de survie globale du bras *standard of care*. Puis peut-être un dernier élément, c'est vrai que sur l'analyse de sensibilité probabiliste. Par exemple, la distribution normale a été utilisée pour les scores d'utilité, alors qu'habituellement, on s'attend plutôt à une distribution bêta. On l'a ajouté dans l'analyse critique.

Quels sont les résultats obtenus de cette analyse ? (*Inaudible 1.21.48*) est obtenu sur un horizon temporel de 25 ans, donc un gain en QALY et un coût supplémentaire pour le traitement axicel par rapport au bras *standard of care*, conduisant à un RDCR environ de 85 000 euros par année vie gagnée de YESCARTA par rapport au bras SoC est environ de 109 000 euros par QALY pour le bras YESCARTA par rapport au bras *standard of care*.

Peut-être rapidement, puisque je vois que l'heure tourne. Au niveau des analystes de sensibilité déterministes, il vous est présenté le diagramme de Tornado à gauche, les trois paramètres qui ont le plus d'impact, cela va être le coût d'acquisition du traitement, puis le coût d'acquisition des CAR-T en ligne ultérieure, et certains paramètres statistiques des lois d'extrapolation utilisées dans les *mixture cure models*.

Pour les analyses de sensibilité en scénario sur le prix, il varie globalement dans le même sens que les variations de prix. Ici, il vous est rapporté deux analyses de sensibilité en scénarios sur l'horizon temporel à 20 ans, qui augmentent à près de 15 % les résultats, et sur les fonctions *spline*, un autre type de fonctions flexibles pour extrapoler les données de survie qui avaient été jugées non plausibles par le laboratoire, qui diminue les résultats de 60 %. Et pour une disposition à payer d'environ 228 000 euros par QALY la probabilité d'axi-cel d'être coûts-efficace est d'environ de 80 %.

On vous propose de passer à l'impact budgétaire. Rapidement, c'est un horizon temporel de 5 ans qui est retenu, une population d'analyse qui correspond à l'indication de l'AMM, une population cible entre 609 et 801 patients, et deux scénarios qui sont comparés : un scénario sans le CAR-T, seulement le groupe *standard of care*, et un scénario avec le CAR-T axicel. Initialement, il avait été proposé d'inclure un traitement en développement concomitant, le BREYANZI, qui aujourd'hui est uniquement proposé en analyse complémentaire.

Le modèle d'impact budgétaire fourni par le laboratoire est un modèle assez classique, avec une approche multi-cohortes ouvertes. Nous avons des cohortes incidentes de patients qui sont suivies à partir de l'initiation de leur deuxième ligne de traitement, et des données cliniques qui sont identiques à l'analyse de l'efficacité et des postes de coûts qui sont globalement identiques à l'analyse de l'efficacité.

Une cheffe de projet, pour la HAS.- Concernant les parts de marché, le laboratoire dans les scénarios, sans le produit évalué, le bras *standard of care* est administré à tous les patients, et dans le scénario avec le nouveau traitement évalué, le laboratoire estime des parts de marché, à peu près de ■■■■ pour axicel en année 1, puis en année 2 de ■■■■, puis ■■■■ en année 3, années 4 et 5. Globalement, à partir de l'année ■■■■ des patients seraient traités par le CAR-T axicel.

Il avait été demandé, lors de l'échange technique de pouvoir avoir davantage d'analyses de sensibilité sur les parts de marché, qui n'ont pas forcément été fournies. On a donc une exploration d'incertitude autour des parts de marché qui est assez limitée, et une variation uniquement de plus ou moins 10 % qui est proposée par le laboratoire. C'est ce qui nous a conduit à vous proposer une réserve mineure sur ce point.

Egalement pour information, l'analyse de sensibilité qui intègre BREYANZI, un produit qui est en développement concomitant, conduit à augmenter l'impact budgétaire de 12 % lorsqu'il est considéré dans l'analyse.

Voici les résultats de l'impact budgétaire, un impact budgétaire cumulé à 5 ans lié à l'introduction de YESCARTA en deuxième ligne de traitement, entraîne une augmentation des dépenses d'environ [REDACTED] d'euros, avec un coût de traitement par YESCARTA qui représentent à peu près la moitié des dépenses totales. L'introduction, pour le détail des populations rejointes en année 1 de [REDACTED] patients pour arriver à [REDACTED] patients en année 5, et un cumul de patients traités d'environ [REDACTED] patients.

On vous propose peut-être de passer sur cette diapositive sur les parts de marché et l'introduction de BREYANZI. On vous a présenté tout à l'heure, ces analyses de sensibilité. Egalement, une analyse de sensibilité sur la population cible a été réalisée.

En synthèse des réserves, il est proposé dans l'analyse de l'efficience, six réserves importantes et cinq réserves mineures. Sur l'analyse d'impact budgétaire (*inaudible 1.27.13*), en sachant que certaines réserves sont reprises en cohérence avec l'analyse de l'efficience. Une réserve est propre à l'analyse d'impact budgétaire concernant les parts de marché.

De manière générale, voici les réserves méthodologiques qui sont proposées sur ce dossier. En conclusion, il vous est proposé de valider les résultats de l'analyse tout en ajoutant une conclusion de manière qualitative autour de ces résultats pour l'interprétation de ces résultats.

Voici ce que l'on souhaitait vous présenter. Souhaitez-vous d'abord passer aux questions ou sur la lecture de la proposition de conclusion ?

M. GRALL.- Je propose que l'on passe la parole à Claire Granon et Jennifer Margier. Après, on prend la discussion générale. C'est plus simple. Claire ou Jennifer.

M^{me} GRANON.- Merci, Monsieur le Président. Je vais faire assez rapidement. D'abord, c'est un dossier qui a une instruction très longue et je remercie beaucoup les cheffes de projet du travail qu'elles ont effectué et Jennifer également, à la fois dans l'aller-retour, au début avec l'industriel, [REDACTED] et les supports techniques en interne. Cela a été vraiment un dossier beaucoup plus complexe qu'il n'y paraissait au début,

d'autant qu'au moment de l'échange technique, il nous était apparu un supplément de données qui n'avait pas été mis à disposition au moment de la première analyse de la commission de la transparence en début année.

Sur le résultat, oui, je trouve qu'il y a beaucoup de réserves et je suis tout à fait d'accord avec les réserves qui ont été émises. C'est tout de même une pathologie qui est lourde. On est dans des lésions qui sont réfractaires aux traitements ou qui sont en récurrence précoce avec un modèle qui présuppose des guérisons dans des proportions qu'on ne peut pas connaître, et avec un horizon pour le moment des données qui ont simplement 4 à 5 ans d'analyse. Ça, plus ce que j'avais dit déjà en échange technique, l'absence de données de qualité de vie m'a beaucoup perturbée. Quand on a des RDCR à ce niveau, on peut demander aux investigateurs d'avoir des questionnaires de qualité de vie qui soient remplis.

Je souscris tout à fait aux conclusions. Je remercie les cheffes de projet et ma co-rapporteuse.

M^{me} MARGIER.- Bonjour à tous. Je rejoins complètement Claire. C'est un dossier qui a priori, ne paraissait pas si compliqué, mais qui finalement nous a donné du fil à retordre. Je remercie les cheffes de projet, Claire, et tous les experts qui nous ont aidés sur ce dossier. Comme l'a dit la cheffe de projet, c'est le premier dossier, sûrement d'une longue série, puisque se pose la question finalement d'avancer les CAR-T à une deuxième ligne plutôt qu'à une troisième ligne, donc on verra d'autres dossiers comme ça. Ce n'est pas anodin parce que sur cette pathologie, il y a quasiment la moitié des patients qui finalement vont avoir un CAR-T malgré tout en troisième ligne. Mais cela veut aussi dire qu'il y avait un peu moins de la moitié des patients à qui, aujourd'hui, on proposerait un CAR-T en deuxième ligne alors qu'ils n'en auraient jamais eu si on ne changeait pas de stratégie thérapeutique. Ce n'est pas anodin en termes de coûts, et cela soulève beaucoup de questions. Finalement, on se pose la question : y a-t-il une perte de chance à attendre la troisième ligne de traitement pour avoir un CAR-T ? Ou finalement, ces patients, on leur fait perdre un peu du temps, et de l'énergie et beaucoup de choses, certes, mais au final, on a les mêmes résultats cliniques. Il y a l'air d'avoir des éléments qui disent qu'il y a un intérêt à passer en deuxième ligne les CAR-T. Mais aujourd'hui, ce sont des résultats qui restent fragiles et on veut voir la suite, et comment ça va évoluer, et sur le long terme, qu'est-ce que cela change ?

Je rejoins aussi la remarque de Claire sur les données d'utilité. Ce n'est pas la première fois qu'on en parle, mais il y a une réticence, et on le voit dans nos pratiques quotidiennes, à demander des questionnaires d'utilité en post-événements. Ça ne se fait pas aujourd'hui. Même dans les études que nous essayons de mettre en place, on n'arrive pas à obtenir ces données. Ce serait bien de sensibiliser un peu les industriels parce que s'ils se mettent à le faire, ce sera aussi plus facile pour nous parce que vraiment, on ne sait pas ce qui se passe en post-événement en termes d'utilité.

C'est un point sur lequel ce n'est pas compliqué de s'améliorer. Parce que ce sont tout de même des patients qui ne sont pas perdus dans la nature. Ce sont des patients qui sont captifs, que l'on voit régulièrement. Ce n'est tout de même pas compliqué de demander des questionnaires EQ-5D, cela ne prend pas beaucoup de temps. C'est peut-être un point sur lequel il faut insister.

Je n'ai pas d'autres remarques. C'est un dossier qui n'était pas simple, notamment, et pas que, mais à cause de ces données qui ont été rajoutées en cours de route, et qui ont un peu changé la perspective du dossier. Je remercie encore tout le monde pour leur implication sur ce dossier.

M. GRALL.- Merci beaucoup pour ces précisions Claire et Jennifer vraiment très intéressantes. Merci aux équipes pour la précision et le travail considérable effectué avec quelques modifications en cours de route avec ces données.

Y a-t-il des questions ou des propositions de modifications aux uns et aux autres ? Je lance la discussion. Lionel.

M. PERRIER.- Merci, Monsieur le Président. Merci bien entendu pour la présentation. J'aurai deux remarques. La première, je suis complètement d'accord avec ce qui est dit sur le manque de recul d'informations sur l'utilité. Bien entendu, on connaît un certain nombre d'évènements indésirables, le relargage des cytokines, mais on peut aussi citer les toxicités neurologiques, en particulier l'encéphalopathie toxique, avec des conséquences très importantes sur la qualité de vie des patients. C'est très important que l'on puisse avoir des informations sur ce domaine.

La seconde remarque, je ne mets pas en cause l'évaluation des coûts qui est bien faite dans le dossier. Simplement, un petit exemple, c'est la valorisation du séjour d'hospitalisation à partir du GHM 17M154. Si je reprends une étude que j'ai réalisée et qui a été publiée, pour ce produit, on avait 233 séjours sur 268 qui étaient valorisés à partir du GHM 17M154, basés sur les données du PMSI. On voit que les choix méthodologiques de l'industriel, sur ce point, sont parfaitement cohérents.

Mais je voulais mentionner tout de même les coûts d'organisation pour les établissements qui sont élevés. Ce sont des traitements qui impliquent beaucoup de coordination entre les services, que ce soit au niveau de l'aphérèse ou de la prise en charge plus en aval des patients, entre les services cliniques, le centre d'aphérèse, les unités de thérapie cellulaire, la pharmacie bien entendu, qui joue un rôle majeur, beaucoup de réunions, de coordination au niveau des personnels soignants et bien entendu des cliniciens. Ce sont des coûts qui sont indirectement pris en compte, bien entendu dans les tarifs ou avec des suppléments comme les 500 euros qui sont attribués aux établissements. Mais ce serait aussi intéressant d'avoir un peu d'informations sur ces coûts d'organisation qui sont quelquefois un peu « cachés ». Je vous remercie.

M. GRALL.- Merci beaucoup. Hassan.

M. SERRIER.- Je vais aller dans le sens de ce qu'a dit Claire pour avoir suivi le dossier de plus loin, bien évidemment, mais pour avoir suivi tous les échanges et toutes les péripéties. C'est un dossier pour lequel il y a eu effectivement un gros travail à la fois quantitatif et qualitatif. Merci à tous ceux qui ont travaillé là-dessus. Cela aboutit sur un avis qui est clair. Je n'ai pas de vraies remarques de fond. Je suis aussi d'accord avec tout ce qui a été dit.

J'ai quelques remarques de forme encore une fois, si je peux les donner maintenant. Dans l'avis, le terme « au regard des détails statistiques » est utilisé, ensuite pour revenir sur le même point, on parle de « documentation statistique ». Je préfère le deuxième terme, personnellement, je préférerais ne pas voir « détails statistiques », mais plutôt de « documentation statistique », je trouve que c'est un peu plus clair.

Une proposition de reformulation « l'absence de discussion sur la possibilité de réalisation d'une analyse de sensibilité », « sur la possibilité de réaliser une analyse de sensibilité ». Pareil, c'est une proposition d'information.

Une coquille « cet RDCR », « ce RDCR » qui a peut-être déjà été corrigé.

C'est toujours de la forme, mais peut-être un peu plus importante. Dans la conclusion, il est indiqué « une augmentation de 65 % des résultats » et là, ce n'est pas précis, « 65 % des résultats » alors que c'est « 65 % du RDCR », sauf erreur de ma part. Donc si possible, je préférerais voir apparaître mot pour mot « une augmentation de 65 % du RDCR », parce que les résultats, il y en a plusieurs et c'est bien le RDCR qui est augmenté.

Ce sont vraiment des remarques de forme, mais je n'ai pas pu les glisser avant, donc je vous les donne maintenant.

Une cheffe de projet, pour la HAS.- Merci beaucoup, On a tout noté Juste sur « cet RDCR/ce RDCR », pouvez-vous juste me préciser à quel niveau c'est dans l'avis, s'il vous plaît.

M. SERRIER.- Je vais le reprendre. C'est une coquille, mais c'est une phrase qui commence par « cet RDCR ». C'est page 5 : « est à interpréter au regard de ».

Une cheffe de projet, pour la HAS.- On a noté les quatre modifications. On les apportera au projet d'avis.

M. SERRIER.- Merci.

M. GRALL.- Merci beaucoup. Monsieur Bideau.

M. BIDEAU.- Oui, je voulais intervenir effectivement, par rapport à ce dossier. Comme toujours dans la stratégie des CAR-T, il y a un problème d'accessibilité géographique pour les usagers et

les patients. Comme nous l'avons dit tout à l'heure, cela nécessite effectivement des services particulièrement bien outillés, et en plus des mises en place de centres de traitement qui ne sont pas accessibles à tous sur l'ensemble du territoire national. Cela pose un problème d'égalité de traitement, premièrement.

Deuxièmement, un problème de coût. On l'a déjà évoqué, mais on y reviendra sans doute parce que cela nécessite aussi peut-être d'avoir, par rapport à l'ensemble des CAR-T, une discussion et une réflexion à long terme.

Puis la troisième chose, c'est la qualité de vie, parce qu'effectivement, comme toujours, on n'est pas réellement complètement informé sur cette qualité de vie par rapport aux différentes études qui sont menées.

C'étaient les remarques que je voulais faire par rapport à ce dossier. Je suis d'accord avec les conclusions, bien sûr.

M. GRALL.- Merci Monsieur Bideau. Je vais vous faire une petite incise. Je suis assez d'accord avec vous sur l'accessibilité, en pondérant cela du fait que sur les territoires, l'environnement nécessaire à l'utilisation de ce genre de CAR-T est majeur, c'est donc un sujet. C'est l'accessibilité fonctionnelle qui est importante, c'est-à-dire que toute personne sur le territoire puisse avoir accès à ces techniques où qu'il soit. Après, se met en place la filière, mais c'est assez compliqué, me semble-t-il, de pouvoir diffuser largement partout ce genre de technique, parce que la complexité de l'environnement fait que c'est réservé effectivement à des centres où on a la qualité intrinsèque des opérateurs, et le plateau technique nécessaire, notamment en réanimation qui soit lourd, et des expertises neurologiques, néphrologiques, etc. Mais je rejoins votre idée. L'essentiel, c'est que la filialisation soit faite et que toute personne sur le territoire, ce qui appelle à la filialisation, bien évidemment avec les services spécialisés.

M. BIDEAU.- Cela nécessite effectivement une réflexion plus globale sur d'une part l'équipement géographique du territoire par rapport à ce traitement des CAR-T, premièrement.

Deuxièmement, l'équipement des établissements, de manière à ce que les établissements principaux, c'est souvent des CHU soit à proximité de centres de traitement.

Cela pose aussi la question (*inaudible 1.41.30*) de ces centres, puisque la plupart des centres dépendent des laboratoires, des traitements qui sont mis en place par les laboratoires. Il faut réellement une politique qui soit une réflexion sur les installations dans les territoires, et je dirais aussi, une priorisation par rapport aux CAR-T qui sont les plus efficaces et peut-être les plus demandés par rapport au traitement des usagers et des patients sont dans les territoires.

Sinon, je suis d'accord avec les réserves, bien sûr, qui sont expliquées. Merci.

M. GRALL.- OK. Y a-t-il d'autres prises de parole ? Marc Bardou.

M. BARDOU.- Oui, j'ai une question sur la réserve concernant le mixture cures-modèles, j'avoue que je ne connaissais pas. Je comprends les réserves qui sont faites. Ma question, c'est qu'est-ce qui pousse l'industriel à avoir utilisé ce modèle ? Est-ce parce que cela simplifie l'analyse ou parce qu'il pense qu'il y a vraiment une réalité clinique et biologique derrière l'utilisation de ce modèle ?

M. GRALL.- Qui veut répondre ?

Une cheffe de projet, pour la HAS.- On peut vous apporter une réponse. Le laboratoire présente ce type de modèle. L'argument premier c'est de dire que les méthodes plus classiques ne permettent pas de bien ajuster les données observées. Ensuite, il y a tout de même effectivement l'hypothèse de rémission à long terme, qu'ils avancent aussi pour pouvoir utiliser ce mixture cures-modèles. Ils utilisent tout de même une méthode d'extrapolation un peu plus flexible que ce qu'on voit habituellement sur les lois d'extrapolation paramétrique classique, les fonctions spline.

Après, d'après les graphiques qu'il présente, l'industriel avance que ce n'est pas adapté pour bien ajuster les données. La réponse est double, c'est sur un meilleur ajustement des données par (*inaudible 1.43.48*) ensuite, d'après eux, la possibilité des patients guéris à long terme avec les plateaux qu'ils estiment suffisants pour justifier leur approche d'un mixture cures-modèles. Mais c'est vrai que la question de la plausibilité clinique, pour nous, a été centrale au début sur cette approche, parce que c'est vraiment le prérequis essentiel pour pouvoir juger de l'acceptabilité de ces **mixtures cures-modèles**.

M. GRALL.- Claire, vous voulez rajouter quelque chose ?

M^{me} GRANON.- Oui. Je voulais demander à la cheffe de projet si elle peut nous préciser l'impact sur le RDCR, parce que c'est un peu la question qui était posée également de Marc.

Une cheffe de projet, pour la HAS.- Par rapport aux fonctions spline par exemple, elles diminuent le RDCR de 60 %. Mais d'après le laboratoire, de toute façon, ce n'était pas adapté pour extrapoler ces données. Après, ce qui est fait comme analyse de sensibilité, c'est non pas les fonctions, sauf si je me trompe, il ne me semble pas qu'ils fassent l'analyse sensibilité en scénario avec des lois paramétriques classiques. Ils les font sur le choix de la loi d'extrapolation au sein de l'approche des mixtures cures-modèles.

M^{me} GRANON.- C'est ça. Il n'y avait pas eu d'analyse en changeant le type de modèle, sauf sur les fonctions splines qui modifient tout de même sensiblement la valeur du RDCR.

Une cheffe de projet, pour la HAS.- C'est ça, les analyses en scénario sont faites sur les lois d'extrapolation choisies pour les modèles de guérison, mais effectivement comme vous disiez, d'entrée de jeu les modèles classiques ont été exclus.

M. GRALL.- OK, quelqu'un veut reprendre la parole ?

Un chef de projet, pour la HAS.- Bonjour. Je voulais juste ajouter une petite chose, parce qu'il y avait pas mal de choses qui ont été faites d'un point de vue technique. C'est un excellent travail. Je félicite les cheffes de projet, et encore une fois, même si elle n'est pas avec nous, la collaboration et l'échange avec Sylvie Chevret. Parce que c'était un excellent travail enrichissant d'un point de vue statistique, plus que même d'un point de vue économique, et on se réjouit de ce recul que nous allons, dans l'équipe par la suite, utiliser comme un retour d'investissement sur les prochains sujets similaires.

La chose que peut-être on pourrait ajouter dans la conclusion, je dis peut-être, et je rejoins amplement Daniel quand il a parlé de l'équité et tout dans les avis. Et une information pour vous, Monsieur le Président, c'est qu'auparavant, quand on a des dossiers comme ça, si on peut additionner ou ajouter quelque chose sur l'équité, sur les centres, je pense qu'on l'a fait pour des dossiers dans le passé, ce serait pas mal. Ce sera une information importante pour le décideur et pour le lecteur citoyen français *lambda* après la publication de l'avis. Si vous voulez proposer quelque chose sur l'équité, les centres, ce qu'a dit exactement Monsieur Daniel, c'est pas mal. On l'a déjà fait. Je pense que Daniel se souvient un peu quand on avait les premiers dossiers il y a trois ans. Je dis que c'est quelque chose de plus, si on peut l'ajouter, ça renforce un peu une opinion de la CEESP de son aspect purement technique, puisque l'évaluation économique en France, on ne l'utilise pas pour des approches du (*inaudible 1.48.11*). On l'utilise à titre informatif, et heureusement. Cela peut compléter l'aspect. Si l'on peut ajouter des phrases sur l'équité sur les centres. Et j'invite mes collègues à voir peut-être si on a dit quelque chose dans la conclusion, il y a deux ans. Je me souviens le CEPS a apprécié à cette époque cette remarque.

Une cheffe de projet, pour la HAS.- On a vérifié de notre côté. Aujourd'hui, pour vous partager l'information, il y a 28 centres qualifiés. Le laboratoire rapporte 28 centres qualifiés pour pouvoir utiliser le traitement YESCARTA. Je n'ai plus la publication sous les yeux, mais le laboratoire a également fait une étude sur l'impact organisationnel de leur traitement. Troisième point, dans la conclusion, aujourd'hui, on n'a pas spécialement écrit de manière qualitative dans la conclusion quelque chose autour de l'équité et accessibilité au traitement.

Précédemment, je sais que cela a déjà été fait, mais c'était plus au tout début de la mise en place des traitements par CAR-T. Par la suite, la CEESP l'a effectivement peut-être moins fait dans les

précédents avis. Je pense à KYMRIA par exemple. Il ne me semble pas qu'on ait rapporté quelque chose en particulier sur cet élément.

Un chef de projet, pour la HAS.- C'est juste dans la conclusion du premier avis YESCARTA, et c'est vrai qu'il y avait pas mal d'incertitudes initiales. C'est parce qu'on était en 2019-2020, on avait pas mal d'incertitudes initiales sur l'impact organisationnel de ces nouveaux produits et ont détaillé tant sur les inégalités d'accès social et d'accès d'une part, et de deux, comme on le disait un peu, sur l'organisation hospitalière qui en découlerait. Sur les premiers avis, on était un peu plus dans le flou. C'est-à-dire qu'on concluait des RDCR, mais en pointant un peu ces incertitudes de mise en place des CAR-T et d'accessibilité des CAR-T. Peut-être qu'aujourd'hui, c'est moins le cas sur de l'organisation des choses. La question demeure peut-être, par contre, sur l'égalité d'accès. On vous laisse juge de savoir si on le mentionne encore dans les conclusions.

M. GRALL.- Claire, je vous laisse la parole, après je vous donnerai mon avis.

M^{me} GRANON.- Je voulais juste rapprocher l'égalité d'accès de ce qu'a soulevé Lionel en termes d'impact sur l'organisation hospitalière. L'égalité d'accès, ça veut dire qu'on peut avoir accès à quelque chose, mais ça ne veut pas dire la diffusion, n'importe où et n'importe comment, d'une technique qui est extrêmement lourde et qui demande certainement du temps pour être mise en place de façon tout à fait fiable dans les établissements, et qui est très consommateur de soins. Oui, l'égalité d'accès, mais ça veut dire que le patient peut y aller, peut le faire et non pas ça va être diffusé à tous les CHU de France et de Navarre.

M. GRALL.- Je suis d'accord avec vous, Claire. Ce que j'allais dire, c'est qu'il ne faut pas laisser l'idée qu'il faut diffuser absolument cette technique. Il faut surtout organiser plutôt l'accès des patients dans des filières organisées à partir des services spécialisés, pour que, sur l'ensemble du territoire, on puisse y avoir accès. Ce n'est tout de même pas quelque chose qui se fait d'une minute à l'autre. Là, c'est quelque chose qui peut être programmé, qui peut être organisé et la notion de proximité qui sous-tend tout ça. Je ne sais pas comment on peut libérer quelque chose, si ce n'est de souligner que dans cette évaluation médico-économique, la part de l'organisation est assez importante et que, *de facto*, ce ne sont tout de même que des services spécialisés ou des organisations bien lourdes, et qui ne peuvent pas être diffusés sur le territoire, qui peuvent justifier ça. Mais je serais prudent dans l'idée qu'il faut absolument aller vers une diffusion de tout ceci parce que ce n'est pas possible, de mon point de vue. On le voudrait, on ne le pourrait pas parce qu'il ne s'agit pas d'avoir simplement des services. Il faut avoir des praticiens et des spécialistes multi-organes qui soient en capacité de prendre en charge ce genre de traitements, me semble-t-il.

M. BARDOU.- C'est vrai également dans le bras de traitement conventionnel. L'autogreffe de moelle, c'est pareil, ce n'est pas quelque chose qui se fait n'importe où.

M. GRALL.- Je ne sais pas, je suis prêt, mais je ne vois pas très bien comment libeller quelque chose dans ce cadre. On peut toujours réfléchir pour la suite, mais là, je ne vois pas immédiatement, surtout que l'on est dans une évaluation médico-économique. On n'est pas dans une évaluation spécifiquement type CT. Je ne sais pas. La parole est libre et s'il y a des avis, je veux bien les examiner avec vous. Daniel Bideau.

M. BIDEAU.- Pour revenir sur ma réflexion, ce que je voulais dire simplement, c'était que techniquement, il y a effectivement une accessibilité. Simplement, ce que je pense, c'est qu'il y a des laboratoires qui diffusent et qui mettent en place des politiques de diffusion commerciale, parce que tout de même, ce sont des laboratoires. Mais ils doivent s'intégrer dans une politique de santé publique. A ce titre, on a notre mot à dire, on a quelque chose à dire du point de vue de la santé publique, puisque la CEESP est bien entendu un organe de réflexion sur la mise en place de la santé. Il y a bien sûr l'aspect économique, c'est évident, mais il y a aussi l'aspect santé publique et à ce titre, cette réflexion peut être importante.

Cela peut s'intégrer peut-être dans l'avis, mais c'est peut-être un peu tard pour l'intégrer. Par contre, le réfléchir pour peut-être en faire un sujet d'une partie d'un séminaire, pour qu'on puisse à ce moment-là proposer un schéma dans lequel ces éléments pourraient être intégrés à l'étude menée sur les CAR-T futurs, puisque bien entendu, il y en aura d'autres.

M. GRALL.- Je suis assez d'accord. Je vous rejoins. Je pense que c'est difficile de formuler quelque chose là, comme ça, mais qu'on le garde sous le coude pour le sortir ultérieurement, pourquoi pas ? OK. Il n'y a pas d'autres prises de parole. Je vous propose que sur la base des discussions, et de ce travail considérable qui a été fait et très précisément, que l'on donne notre avis sur l'avis, justement, je crois que tout le monde est assez d'accord.

Je vous laisse la main, Samantha, sur la base de ce qui a été montré et des quelques modifications apportées, notamment de forme.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Résultat du vote :

M^{me} FERNANDES.- 19 avis favorables.

M. GRALL.- Parfait. Merci aux uns et aux autres. Merci pour ces discussions vraiment très intéressantes et en particulier sur YESCARTA. Cela ouvre des perspectives intéressantes pour la suite. Je retiens la suggestion de Daniel Bideau sur cette appréciation sur l'organisation en termes de santé publique derrière qu'il va falloir qu'on travaille si on veut mettre des avis. Je vous laisse

les uns les autres en vous remerciant encore une fois de votre disponibilité et je vous dis à très prochainement, le mois prochain. Bonne journée à tout le monde.