



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 28 août 2024

Seul l'avis de la CT fait foi - Occultations sous la responsabilité du laboratoire

AVERTISSEMENT

En application des articles L. 1451-1-1 et R. 1451-6 du Code de la santé publique, la HAS réalise un enregistrement des séances de la commission de la transparence (CT), de la Commission d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé (CNEDIMTS) et de la Commission évaluation économique et santé publique (CEESP). Pour en faciliter la communication et la compréhension, la HAS a fait le choix de recourir à une transcription des débats par l'intermédiaire d'une société prestataire

Cette prestation associe une saisie directe des débats par sténotypie et une transcription assistée par ordinateur ainsi qu'une relecture médicale. L'objet de cette transcription est de permettre de tracer le déroulé des débats dans un souci de transparence et non de fournir une information scientifique validée. En effet, malgré le professionnalisme de cette prestation, il peut persister dans le texte final des incongruités ou des inexactitudes liées à l'usage d'un vocabulaire hautement spécialisé ou à la nature même des échanges verbaux. La HAS n'effectue aucune validation de ces documents.

La HAS rappelle que les seuls documents validés et opposables sont le procès-verbal de la séance et l'avis définitif de la Commission qui sont mis en ligne sur le site de la HAS.

Pour la publication des transcriptions, et dans un but de protection du secret industriel et commercial, certains mots peuvent avoir été occultés. Les occultations éventuelles sont de la responsabilité de l'entreprise exploitant le produit évalué.

Toute reprise d'un ou plusieurs extraits d'une transcription doit être accompagnée d'une mention en précisant la source et respecter la législation sur la publicité.

Les membres des commissions s'expriment à titre personnel dans le cadre de leur mission d'expertise. Les agents de la HAS (chefs de service, adjoints, chefs de projet) représentent l'institution et s'expriment en son nom.

La HAS rappelle que la connaissance des propos tenus en séance par les membres des commissions et les agents de la HAS ne peut en aucun cas justifier des contacts directs de quelque nature que ce soit avec ces personnes, lesquelles sont tenues à une obligation de confidentialité conformément à l'article R. 161-85 du Code de la sécurité sociale.

Audition - Inscription - CASGEVY 4 à 13 x 10⁶ cellules/ml (Drépano - Patients âgés de 12 ans) (exagamglogène autotemcel) - (CT-20799)

(Florence MARTEAU, Dr Laure JOSEPH, Pr Frédéric GALACTEROS et Lila DAHAL rejoignent la séance)

M. le Pr CLANET, Vice-Président. - Nous sommes au complet. Nous allons procéder à l'audition que vous avez demandée pour votre produit CASGEVY, évalué dans le cadre de la prévention chez l'adulte au-delà de 60 ans en particulier. C'est notre cheffe de projet, qui va présenter rapidement le dossier, puis vous aurez la parole pour un quart d'heure bien précis, ensuite nous discuterons pendant une dizaine de minutes en fonction des questions qui vous seraient posées.

Une cheffe de projet pour la HAS. - Bonjour à tous. Je vais vous faire, comme le disait Monsieur Clanet, un bref rappel du dossier. Vous recevez aujourd'hui en audition le laboratoire Vertex dans le cadre de la demande d'inscription de CASGEVY, qui a fait l'objet d'un projet d'avis de la CT le 10 juillet dernier.

Pour rappel, il s'agit d'une thérapie génique qui a obtenu une AMM conditionnelle en février 2024 dans l'indication « Traitement de la drépanocytose sévère chez les patients âgés de 12 ans et plus présentant des crises vaso-occlusives récurrentes, éligibles à une greffe de cellules souches hématopoïétiques et pour lesquelles un donneur apparenté HLA compatible n'est pas disponible ». La revendication initiale du laboratoire était un SMR important dans le périmètre de cette indication, avec une ASMR II et la reconnaissance d'un ISP.

A l'issue des discussions en commission, les conclusions ont été un SMR modéré dans un périmètre restreint, que je vous rappelle. Ensuite, une ASMR V dans ce périmètre, l'absence d'ISP, en notant que cet avis est un avis conditionnel, conditionné à la demande de données complémentaires, incluant notamment des données comparatives.

Le périmètre du SMR modéré était le périmètre de l'AMM qui a été restreint aux patients jusqu'à 35 ans, faute de données au-delà, et chez les patients qui présentaient des CVO malgré un traitement bien conduit par hydroxycarbamide et dont la sévérité de la maladie est établie par des critères basés sur les antécédents de traitement, qui sont également rappelés par le laboratoire.

Pour rappel, dans le cadre de ce dossier, on avait fait appel à deux expertises externes : en interne, le professeur Chevret avait expertisé le dossier et nous avons reçu une contribution d'association de patients.

Ma dernière diapositive porte sur les rappels des discussions en commission. Pour rappel, le dossier portait essentiellement sur une étude pivot, non comparative, ainsi que son étude de suivi. Dans cette étude pivot, il a été observé un taux de succès important avec plus de 96 % des patients évaluable qui avaient reçu le traitement, qui n'ont pas présenté de crise vaso-

occlusive sévère pendant 12 mois consécutifs. C'était le critère principal de jugement de l'étude.

Il y a eu différents points de discussion, notamment le fait qu'il s'agissait de données préliminaires issues d'analyses intermédiaires sur de faibles effectifs avec un suivi relativement court. Il y a eu des discussions sur le choix de la population de l'analyse principale qui étaient discutables, puisque le taux de succès pourrait être plutôt de 60 % si on considère tous les patients inclus, Sylvie Chevret pourra revenir dessus. Il y avait effectivement des incertitudes sur le maintien de l'efficacité à plus long cours et sur le profil de tolérance également à plus long terme, des incertitudes également sur le caractère curatif. Jusqu'à ce jour, ce serait plutôt un traitement atténuateur. On a notamment noté une hémolyse persistante chez plus de 50 % des patients dans l'étude.

Ont également été discutées les difficultés de mobilisation, le fait que l'hétérogénéité des patients en termes de sévérité était difficilement évaluable, puisqu'on avait des antécédents de traitement insuffisamment documentés et également une absence d'informations recueillies sur les atteintes d'organes. Ont également été discutées les contraintes du traitement, qui inclut notamment un conditionnement myéloablatif par busulfan, aussi bien en termes de lourdeur que des problèmes de tolérance liés à ce conditionnement. Egalement avait été soulevée l'absence de données comparatives versus la prise en charge actuelle.

Je laisse maintenant la parole au laboratoire. Merci.

M^{me} MARTEAU. - Merci beaucoup. Je vais commencer par me présenter. Je suis Florence Marteau, des laboratoires Vertex. Je suis responsable des affaires d'accès au marché à l'international et je suis accompagnée de Lila Dabai, qui est directrice des affaires médicales hématologiques France. Nous avons avec nous deux experts, comme il a été rappelé. Nous avons le Docteur Laure Joseph et le Professeur Frédéric Galactéros.

Je vais juste rappeler les grands éléments que vous avez discutés. CASGEVY est une thérapie génique qui a une indication en drépanocytose sévère en bêta-thalassémie dépendante, aujourd'hui, on discute de la drépanocytose sévère. Il a une autorisation mise sur le marché, comme il a été rappelé, obtenue en février chez les patients sévères avec récurrence de crises qui sont éligibles à une greffe, mais pour lequel un donneur 100 % compatible n'est pas disponible.

Nous avons eu un accès précoce qui a été octroyé en juillet dernier dans une population plus restreinte, en termes d'âge, de 12 à 35 ans correspondant aux critères de l'essai clinique, mais aussi en termes de sévérité, avec des critères que vous avez établis et qui correspondent à la pratique française. C'est bien dans cette population qu'un projet d'avis a été rendu qui prévoit un SMR modéré et une ASMR V.

Vous avez eu un certain nombre de questions qui viennent d'être répertoriées et nous souhaiterions ici y répondre. La première concernait la position de CASGEVY face à l'haplo-greffe, la greffe en situation de donneur 50 % compatible. Ici, ce qu'on voudrait faire, c'est apporter un élément de précision en ajoutant au périmètre l'élément suivant, qui est surligné à droite en rose. « CASGEVY sera réservé pour les patients pour lesquels une greffe avec un

donneur haplo-identique n'est pas envisagée. » C'est dans ce périmètre que nous sollicitons une requalification du SMR et de l'ASMR en important et de niveau III.

Nous allons répondre à vos autres questions.

M^{me} JOSEPH.- Bonjour, je suis Laure Joseph, je suis hématologue à l'hôpital Necker enfants malades. Je m'occupe des patients drépanocytaires et je coordonne en particulier des essais de thérapie génique. Effectivement, aujourd'hui, je vais vous rappeler que la drépanocytose c'est une anémie avec une hémolyse chronique, c'est-à-dire une destruction des globules rouges qui sont anormaux dans ce cas, avec des événements de vaso-occlusion au niveau des petits vaisseaux qui peuvent être aigus aux chroniques, avec des atteintes d'organes qui vont évoluer avec le temps, qui vont être variables selon les patients. Je rappelle que c'est une maladie sévère, avec un âge moyen au décès de 49,8 ans en France dans les derniers registres disponibles.

L'hydroxyurée est le traitement de première ligne dans cette pathologie, et c'est ce qui est validé dans le PNDS. Quand on reprend les données de l'étude princeps initiale, on voyait qu'effectivement, une majorité des patients répondaient au traitement, mais qu'ils persistent des crises chez certains patients, avec une médiane de prise qui passait de 4,5 à 2,5. Des syndromes thoraciques qui baissaient de moitié. Dans le bras placebo, on retrouvait 51 syndromes thoraciques versus 25 dans le bras traité.

Dans le registre français du SNDS, avec plus de 8 000 patients rapportés, en 2018, on retrouvait que ces patients pour lesquels des crises vaso-occlusives persistaient, ce qui n'est pas la majorité des patients, mais plus de trois crises par an, un hazard ratio de décès qui était à 3,7, donc un véritable impact négatif sur leur pronostic.

En cas d'échec de ce traitement, aujourd'hui, on décide pour ces patients de proposer une greffe géno-identique si un donneur apparenté est disponible. Malheureusement, dans la majorité des cas, il n'y aura pas de donneur disponible. Dans ce cas, on va discuter d'alternatives. Les alternatives ne sont pas aujourd'hui consensuelles. On va pouvoir discuter d'un programme transfusionnel pour certains patients pour un traitement assez immédiat, avec un objectif de traitement qui ne sera qu'à moyen ou à court terme, étant donné que ce programme transfusionnel peut être complexe, comme il existe des risques d'allo-immunisation de groupes rares dans cette population, avec un impact sur la morbi-mortalité, avec une surcharge en fer qui peut survenir chez ces patients au long cours et des difficultés à obtenir des culots globulaires compatibles.

On peut discuter également en RCP nationale de la possibilité d'une greffe allo-identique ou à moitié identique, dans ce cas ce sera évidemment discuté.

Je précise que le besoin médical aujourd'hui post-hydroxyurée et sans donneur apparenté est non couvert actuellement avec un programme transfusionnel qui ne sera qu'un traitement malheureusement palliatif.

Concernant les greffes à moitié identiques, je voudrais préciser que c'est une pratique qui reste rare aujourd'hui en France. De 2013 à 2022, 47 greffes ont été réalisées en 9 ans, soit

une moyenne de 5 par an, avec une pratique qui reste exploratoire et un niveau de preuve en cours de développement. Par exemple, entre deux centres de référence aujourd'hui, entre Henri-Mondor et l'hôpital Saint-Louis, les deux centres utilisent des conditionnements qui vont être différents. Il n'y a aujourd'hui aucune recommandation officielle française ou autre concernant le type de conditionnement à utiliser chez ces patients.

Dans le protocole qui avait été rapporté du Professeur Dhédin lors de l'audition pour le traitement, elle avait rapporté que les résultats étaient encourageants avec une amélioration des résultats, mais que des limites persistaient avec notamment des décès post-transplantation évalués aux alentours de 7 % et un risque de réaction du greffon contre l'hôte modéré à sévère, à 15 %. La survie sans drépanocytose était de 80 %, soit 20 % de rejet, ce qui reste un chiffre très significatif. L'utilisation des immunosuppresseurs est obligatoire dans le cadre de cette allogreffe pendant un ou deux ans et parfois de manière plus prolongée pour certains patients, avec des toxicités en particulier rénales. On précise que cette greffe haplo-identique ne pouvait pas être utilisée comme comparateur, étant donné qu'il n'y avait pas de consensus au sujet de ce traitement.

M^{me} DAHAL. - En réponse à cette situation, chez les patients qui sont en impasse thérapeutique, en échec de l'hydroxyurée et pour lesquels l'option greffe n'est pas envisagée et un programme transfusionnel mis en place, un essai clinique mono-bras a été considéré comme le schéma d'études approprié.

Si nous revenons aux caractéristiques de notre développement de ce produit avec l'étude pivot CLIMB-121 et une étude de suivi long terme CLIMB-131, on voit bien que les critères d'inclusion sont en correspondance avec la place attendue de CASGEVY. Le critère principal d'efficacité était le pourcentage de patients sans crise vaso-occlusive pendant au moins 12 mois consécutifs.

Vous vous êtes également posé la question de pourquoi une période d'évaluation allant jusqu'à 16 mois. C'est pour évaluer l'efficacité spécifique de CASGEVY. Après une phase de conditionnement et d'administration, les patients recevaient des transfusions le temps de la prise de greffe. Ce délai est évalué à deux mois. Puis, nous avons laissé encore deux mois une période de *wash-out* pour ne pas évaluer l'effet résiduel des transfusions et évaluer l'efficacité spécifique de CASGEVY. C'est pourquoi l'évaluation se faisait sur 16 mois, deux mois de transfusion, deux mois de *wash-out* et l'évaluation du critère principal sur 12 mois. Les résultats du critère principal se renforcent dans le temps, puisque dans les critères secondaires figure la durée de la période sans CVO.

Nous souhaitons revenir sur les différentes façons de prendre en compte les sorties d'études dans cette analyse. En effet, il y a différentes perspectives conservatrices sur la gestion des sorties d'études. Dans le protocole d'analyse statistique, on considère la population qui a réellement reçu le produit pour évaluer l'efficacité du traitement. Je suis à droite de la diapositive au moment de l'injection. Si on considère que le traitement débute dès la mobilisation, comme vous l'aviez souligné lors de vos discussions, ce sont ces 11 patients sortis entre la phase de mobilisation et la phase de conditionnement qui pourraient être considérés comme non répondeurs. Or, il semblerait que vous avez aussi retenu dans vos calculs les 5 sorties d'études avant la mobilisation. On voit bien qu'à chaque fois, le taux de réponse

diffère. A noter aussi que la facturation intervient au moment de l'injection et pas avant. Il n'y a pas de réinjection possible pour cette thérapeutique.

L'étude a été analysée selon une procédure séquentielle. C'est l'analyse séquentielle intermédiaire réalisée en septembre 2022 qui a permis de conclure à l'efficacité et qui a été utilisée pour l'enregistrement de CASGEVY à l'EMA. Une fois que cette étude a conclu à l'efficacité, des analyses de suivi ont été réalisées à visée réglementaire ou pour le *Drug monitoring committee*. C'est le cas de l'analyse d'avril 2023 qui est la première analyse de suivi et qui a également été soumise dans le dossier.

Regardons ici les caractéristiques des patients inclus dans l'étude 121. Elles correspondent bien au niveau de sévérité attendue. Les patients présentaient une drépanocytose sévère, puisque le nombre de crises vaso-occlusives sévères récurrentes était en moyenne de quatre, malgré un traitement bien conduit par les médicaments conventionnels. Je rappelle ici que ces données ne se limitent qu'à deux ans précédant l'inclusion, et que dans le protocole, tous les patients devaient être prétraités de façon appropriée dans leur parcours médical.

Concernant les résultats, chez ces patients, ayant reçu le traitement par CASGEVY, plus de 95 % d'entre eux n'ont plus eu de crise vaso-occlusives pendant au moins 12 mois consécutifs et 100 % des patients ont atteint le critère secondaire hiérarchisé.

M^{me} JOSEPH.- Si l'on regarde ces résultats de manière longitudinale, on voit sur la gauche la période avant la thérapie génique, avant l'inclusion d'exacel, et sur la droite le résultat après traitement par thérapie génique. Avant cela, chez ces patients qui étaient tous sévères avec un nombre de crises récurrentes extrêmement important malgré les traitements disponibles prescrits à ces patients, on voit bien qu'après traitement, il y a une disparition des crises chez une grande partie des patients, et cela de manière durable, avec une durée sans CVO sévère qui allait jusqu'à 20,5 mois sur la date d'analyse en avril 2023. On a pu montrer avec un rapport à l'EHA récent des données de mars 2024 qu'il y avait une persistance de ces effets au-delà de 28 mois avec un patient qui avait un recul jusqu'à 5 ans et sans récurrences de crise vaso-occlusives sévères.

M. GALACTIROS.- Je me permets d'intervenir, en tant qu'animateur de la filière qui se préoccupe des maladies constitutionnelles des globules rouges et d'érythrocytose. Dans cette population de drépanocytaires homozygotes, dont on vient d'évoquer les limites, à haut risque de morbi-mortalité, nous avons de longue date tenté d'optimiser la prise en charge thérapeutique, comme cela a été dit, avec l'hydroxyurée et les programmes transfusionnels, dans quelques cas, une greffe haplo-identique, dont la gravité de la situation pouvait justifier des risques. Avec l'ensemble des résultats très insatisfaisants, en particulier de mortalité importante liée à la maladie et au traitement, malgré toute cette prise en charge.

Le résultat de CASGEVY dont nous disposons va au-delà de nos espérances, puisque la mortalité, induite ou non, est en forte régression, pas de GVH, pas de rejet, pas d'immunosuppresseurs, pas de transfusions, pas d'hydroxyurée. Un bémol, évidemment, avec l'exposition à un conditionnement très intense.

Concernant le problème de l'hyperviscosité, c'est vrai que le problème numéro un de la drépanocytose, c'est la rhéologie anormale et qui est liée à la concentration en hémoglobine S dans les globules rouges. Précisément, CASGEVY induit un traitement tout à fait novateur qui consiste à augmenter l'hémoglobine fœtale au détriment de la synthèse d'hémoglobine S, ce qui fait que le ratio entre hémoglobine S et hémoglobine fœtale est tout à fait différent de celui que l'on observe dans l'hydroxyurée, par exemple, et beaucoup plus favorable. On peut donc anticiper une diminution très forte des anomalies rhéologiques.

Concernant l'hémolyse, c'est vrai que l'hémolyse persiste, et pour une raison très simple, c'est que la distribution d'hémoglobine fœtale dans les globules rouges est hétérogène, qu'il y a diverses quantités de globules rouges. Mais on peut espérer que cette hémolyse extrêmement réduite par rapport à l'hémolyse qui préexistait soit bien compensée par les systèmes habituels et porte moins conséquences. C'est d'ailleurs dans cet état d'esprit, avec la disparition des épisodes ischémiques de l'hémolyse en grande partie que l'on peut espérer une stabilisation des atteintes viscérales, rénales, hépatiques ou pulmonaires.

M^{me} DAHAL.- Le profil de tolérance de CASGEVY est en lien avec le conditionnement par busulfan.

M^{me} MARTEAU.- La place de CASGEVY dans la stratégie thérapeutique, c'est chez les patients sévères qui sont sans alternatives, en échec à l'hydroxyurée, pour lesquels la greffe, qu'elle soit allo ou haplo, n'est pas envisageable et qui ont été mis sous programme transfusionnel à visée transitoire.

Nous espérons avoir répondu aux différentes questions que vous avez, la première concernant le design non comparatif, qui est le reflet de la place attendue de CASGEVY, aussi avec la perspective du Docteur Laure Joseph sur le fait qu'il n'était pas possible de se comparer à l'haplo dans un essai randomisé et la non pertinence par rapport aux transfusions. On espère aussi avoir clarifié le calcul d'efficacité, la quantité d'effets, c'est 96,6 % chez les infusés, c'est 70 % chez les mobilisés. En ce qui concerne la sévérité de la population, on espère vous avoir rassuré, cela correspond à la sévérité attendue de la population française, selon la prise en charge conventionnelle, et l'éclairage de Professeur Galactéros sur l'interprétation des résultats d'hémolyse qui sous-tendent le caractère curatif de CASGEVY.

Au vu de ces différences d'éléments, étant donné la qualité de la démonstration, la robustesse de l'essai dans le contexte, la quantité d'effets, la pertinence clinique avec 96,6 % d'efficacité chez les infusés, une efficacité qui est maintenue tout au long de l'essai, puis on a vu avec Laure Joseph, des résultats aussi à plus long terme présentés à l'EHA qui montrent que cet effet est maintenu sur 28 mois en moyenne de médiane avec un patient avec un accès de *follow-up* et considérant le besoin médical non couvert, nous demandons une reconnaissance de l'innovation, en lien avec l'octroi d'accès précoce. Nous revendiquons une revalorisation du SMR en important et de l'ASMR à un niveau III, et ceci pour assurer l'accès de CASGEVY dans les hôpitaux, un accès de droit commun. Merci.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Je vous remercie. Nous passons aux questions. Sylvie Chevret d'abord.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT. - Je voulais vous interroger d'abord sur le changement de périmètre que vous envisagez. Je voulais que vous nous disiez ce que vous appelez pas de « greffe envisagée ». Cela reste pour moi assez imprécis. Un malade qui n'a pas de donneur, par exemple, fait-il partie de ce périmètre ?

M^{me} MARTEAU. - Le malade qui n'a pas de donneur 100 % compatible est exclu de par le label de notre indication. Ici, il s'agit des donneurs avec 50 % de compatibilité. Il va être à l'étude en RCP greffe nationale. Je vais laisser Laure Joseph peut-être s'exprimer là-dessus. Lorsque ce ne sera pas envisagé comme le traitement approprié, c'est à ce moment-là que CASGEVY pourrait être considéré. Peut-être Laure, si vous voulez.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT. - Je n'ai pas bien compris ce que vous voulez dire.

M^{me} JOSEPH. - Actuellement, la majorité des patients ont un donneur haplo-identique à moitié identique, sauf certaines exceptions, des patients adoptés, etc., on ne va pas rentrer dans les détails. Mais quand il y a un donneur à moitié identique, on va discuter au vu des atteintes d'organes, des antécédents du patient, des présences d'anticorps anti-HLA qui pourraient contre-indiquer la greffe, en RCP greffe, avec des greffeurs adultes, ou pédiatriques, ou les deux selon l'âge du patient, pour savoir si cette thérapie peut être envisagée selon la sévérité de la maladie et l'état de santé du patient.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT. - Cela inclut les enfants sans donneur ?

M^{me} JOSEPH. - **M^{me} JOSEPH.** - A partir de 12 ans, tout à fait.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT. - Quand vous dites que pour lesquels il n'y a pas de greffe envisagée, cela inclut ceux qui n'ont pas de donneur ?

M^{me} JOSEPH. - Cela dépend de quel type de donneur vous parlez. Parlez-vous des donneurs 100 % identiques ou à moitié identiques ?

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT. - Les deux.

M^{me} JOSEPH. - Ceux qui n'ont pas du tout de donneur, de toute façon, la greffe n'est pas envisagée, évidemment.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT. - Oui, je voulais revenir là-dessus. Parce que quand vous dites qu'il n'y a pas de schéma alternatif possible, je ne vois pas pourquoi vous n'avez pas envisagé de faire une analyse basée sur ce qu'on appelle les variables instrumentales en comparant CASGEVY aux résultats de ces enfants qui n'ont pas de donneur. Ils constituent pour moi un groupe contrôle tout à fait comparable, puisque cela correspond à ce qu'on appelle un aléa génétique, le fait de ne pas avoir de donneur compatible. Cela s'est déjà fait dans la drépanocytose d'ailleurs comme méthode de *design*. C'était le premier point sur lequel je voulais expliciter plus clairement ce que j'avais dit.

La deuxième chose, c'est que vous nous présentez des résultats soi-disant à plus long terme, mais il me semblait que même les mobilisés, il y en a 58. Et sauf erreur de ma part, je n'ai vu

des résultats que sur 44 d'entre eux. Quand pensez-vous nous donner les résultats sur ces 58 enfants qui ont été mobilisés ?

M^{me} JOSEPH.- Alors, on peut revenir peut-être sur la diapositive.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Quand on regarde justement le *swimmer plots* que vous nous avez donné. Vous avez sélectionné les 44 analysés, mais quand on regarde les nouveaux enfants inclus, je trouvais qu'il y avait de façon inhabituelle, par rapport aux 44 premiers, beaucoup plus d'enfants qui semblaient présenter des crises vaso-occlusives. Je voulais savoir quand on aurait les résultats sur ces 58 mobilisés.

M^{me} MARTEAU.- Peut-être on peut revenir à la diapositive qui présente le nombre de patients et la perte au fur et à mesure du process. Juste à noter, Madame Chevret, qu'on aura les analyses finales en 2026 qui feront l'objet d'un *clinical study report*, d'un rapport clinique qui va vous être soumis. C'est à ce moment-là qu'on va le faire.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- On n'en dispose pas actuellement ? Ceux qui ont été mobilisés, ils ont reçu le traitement depuis longtemps.

M^{me} MARTEAU.- Parmi les mobilisés, on voit 58 mobilisés. Il y en a 11 qui sont sortis d'essai. Parmi les 46 qui ont reçu CASGEVY aujourd'hui, nous aurons les résultats qui vont être présentés dans cette analyse en 2026.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Merci. Maintenant, je voulais tout de même vous rappeler que pour CASGEVY, comme tous les traitements de ce type, le début du traitement commence par la mobilisation. Il commence par le fait que ces enfants vont recevoir des chimiothérapies qu'ils n'auraient pas reçues autrement. Il me semble avoir entendu que le busulfan avait une toxicité propre, même au long terme, dont on ne peut ici s'abstraire.

M^{me} JOSEPH.- Pour préciser, les patients qui ont été mobilisés et qui sont en échec de mobilisation ne reçoivent aucune chimiothérapie. Ils reçoivent une chimiothérapie uniquement si un produit de thérapie cellulaire est prêt à leur être réinjecté. Ils vont subir une mobilisation par plérixafor seul, qui a peu d'effets chez les patients drépanocytaires, qui a montré qu'il était sécurisé en termes d'administration lorsqu'il est encadré dans un milieu médical adapté, ce qui est le cas pour nos patients. Nous, à Necker, dans tous les essais de thérapie génique, on n'a jamais eu d'effets indésirables après des mobilisations chez les patients drépanocytaires.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Je vous remercie.

M^{me} DAHAL.- Juste pour revenir sur le parcours, comme le précise le Docteur Laure Joseph, il y a mobilisation apherèse, ensuite les cellules sont envoyées au centre de production. Une fois que le produit revient et est réceptionné par l'hôpital, le patient revient à l'hôpital, il est hospitalisé et conditionné.

M^{me} MARTEAU.- Le busulfan intervient à cette phase de conditionnement. Quand on se place dans votre perspective, qui est tout à fait recevable, c'est 70 % d'efficacité, c'est-à-dire que les 11 patients qui sont sortis à partir de mobilisation, avant même d'être infusés, avant même

d'être conditionnés, si on les considère en non-répondeurs. C'est une perspective qui peut être un peu conservatrice, puisqu'on voit un peu le détail ici, dans ces 11 sorties, on en a 5 qui sont sorties pour des raisons qui leur sont propres, 3 échecs à la mobilisation, 3 échecs à la production, mais quand bien même dans cette perspective conservatrice, si alors on les considère en non-répondeur, ce serait 70 % d'efficacité qu'on obtiendrait.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Oui, mais ce n'est pas les 97 % que vous avez mis en avant dans votre rapport.

M^{me} MARTEAU.- Les 97 % effectivement, c'est l'efficacité chez les infusés et qui correspondent à l'analyse de critère principal, tel que défini dans le plan d'analyse statistique.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Oui, mais on est en droit en tant qu'agence de critiquer ce choix.

M^{me} MARTEAU.- Tout à fait, et dans ce cas, ce sont donc les 70 %, et on reçoit tout à fait la perspective. Ce n'est pas 60,9 %, comme il avait été noté dans le projet d'avis, puisque ce 60,9 % considérait à gauche les sorties avant même la mobilisation. Si on se place dans votre perspective, qui est tout à fait recevable, c'est bien à partir de mobilisation, 70 % d'efficacité.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Si ce n'est que les causes de non-mobilisation sont parfois liées aux patients, et c'est un peu subjectif aussi.

M^{me} MARTEAU.- C'est pour cela qu'on admet totalement, et c'est tout à fait recevable, votre perspective. On connaît aussi les précédents sur les CAR-T, comme l'a évoqué Laure Joseph, potentiellement la phase de mobilisation dans le contexte de CASGEVY est un peu différente que celle des CAR-T, mais c'est une perspective que l'on reçoit tout à fait.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Etienne Lengliné.

M. le Dr LENGLINE, Vice-Président.- Merci pour la présentation. Je voulais revenir sur la population incluse dans l'étude. Un des points qui nous avait un peu interrogés, c'est que le positionnement du produit s'adressait plutôt à des patients qui ne sont pas bien contrôlés par SIKLOS, par hydroxycarbamide, et éventuellement qui ne sont pas contrôlés par un programme d'échanges transfusionnels, comme cela a été rappelé. On n'avait pas réussi à bien identifier combien de patients étaient sous programme d'échanges avant d'être inclus dans l'essai. On avait même l'impression que certains patients n'étaient pas dans la situation d'être en échec d'hydroxycarbamide.

Cela posait un problème d'interprétation des résultats, parce que notamment au vu des difficultés de mobilisation dont on a parlé, puisqu'il faut tout de même obtenir 20 millions de CD34 par kilo, ce qui est tout de même assez important, on peut se demander si justement ce ne sont pas des patients qui sont sous HYDREA à dose pleine, qui sont les plus difficiles à mobiliser. Cela rend les résultats de l'étude difficiles à interpréter dans ce contexte de patients qui seront traités en situation commerciale.

Pouvez-vous nous préciser si vous avez pu analyser les patients qui étaient effectivement sous HYDREA à pleine dose, si ce n'est pas ceux-là qui étaient plus difficiles à mobiliser, et

combien il y avait de patients sous programme d'échanges transfusionnels, parce que je crois que cette donnée, on n'a pas réussi à l'obtenir.

M^{me} MARTEAU.- Merci beaucoup pour votre question. Je suis désolée de la technique ici, mais si on peut revenir deux diapositives après où on présente les chiffres, et je vais peut-être laisser la parole au docteur Laure-Joseph. On a des taux de transfusion à 88 % des patients et c'est 72 % des patients qui, au cours des deux années avant l'inclusion, sont sous traitement médicamenteux. C'est 88 % qui sont sous transfusion aussi au cours de ces deux dernières années. Juste une petite note qu'il s'agit d'une image tronquée sur les deux années avant, mais évidemment, ces patients ont reçu des thérapies tout au cours de leur vie.

Peut-être, Laure Joseph, je vous laisse la parole.

M^{me} JOSEPH.- Juste pour préciser, effectivement, et c'était dans les critères d'inclusion, on pouvait inclure les patients que s'ils avaient reçu un traitement adéquat pour la drépanocytose. Or, aujourd'hui, le traitement adéquat pour la drépanocytose dans tous les pays qui ont inclus dans cet essai, c'est l'hydroxyurée, qui est le traitement de première ligne validé partout. Pour avoir inclus des patients dans ce protocole, ils reprenaient l'historique du patient pour vérifier qu'il avait bien reçu le traitement par hydroxyurée dans le passé, avant ces deux dernières années, afin d'être sûr que le patient était éligible à l'étude.

Ensuite, effectivement, le patient pouvait ne plus avoir l'hydroxyurée au moment de l'inclusion parce qu'il était en échec et avait par exemple été mis sous échange transfusionnel régulier du fait de l'échec de ce traitement, ou pouvait être sous un autre traitement médicamenteux qui va dépendre de l'accessibilité des différents pays d'inclusion, comme la glutamine, le voxelotor, le crizanlizumab. Mais ils avaient tous reçu et étaient en échec de traitement de première ligne de la drépanocytose. Sinon ils n'étaient pas inclus.

M. le Dr LENGLINE, Vice-Président.- Vous voulez dire que dans les 29 qui sont notés comme ayant eu de l'hydroxyurée dans les deux années précédentes, les autres avaient eu de l'hydroxyurée, vous en êtes sûr, avant les deux ans qui précédaient ?

M^{me} JOSEPH.- Exactement.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Très bien, je vous remercie, on a passé les dix minutes, on est obligé d'arrêter. Serge, je suis désolé, mais je ne peux pas te donner la parole parce qu'il faut qu'il y ait une équité dans les auditions. On va vous remercier et nous allons continuer de discuter sur les arguments que vous nous avez apportés.

Merci, je vous souhaite une bonne fin d'après-midi.

(Florence MARTEAU, Dr Laure JOSEPH, Pr Frédéric GALACTEROS et Lila DAHAL quittent la séance)

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Je suis désolé, Serge, si tu veux poser ta question.

M. le Dr KOUZAN, membre de la CT.- J'avais deux questions. La première, c'est que je me rappelle que Sylvie avait montré un *swim plots* qui était, pour les derniers patients, moins bon.

Je voulais m'assurer que le *swim plots* qu'ils ont montré dans leur présentation, c'était le dernier, et s'il n'y avait pas un autre *swim plots* avec des patients plus récents pour lesquels il y avait plus d'échecs. C'était la première question.

La deuxième question que je voulais leur poser, c'est comme il y a l'hémoglobine fœtale avec une grande avidité pour l'oxygène qui est augmentée, cela influe sur de potentielles grossesses et sur de potentielles hypoxémies en altitude. Je ne sais pas si quelqu'un peut me répondre à ça.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Sylvie, tu peux répondre concernant le *swim plots*.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Non, c'est pour cela que je leur ai posé la question, mais ils n'ont pas répondu.

Ce qui me pose le plus problème, c'est le changement de périmètre. Je ne sais pas ce que vous en pensez. Je ne suis pas sûre d'avoir vraiment compris leur réponse sur réserver aux malades qui n'ont pas de greffe envisagée. Ils n'étaient pas très clairs là-dessus par rapport au fait qu'il y ait des donneurs ou pas. Qu'en penses-tu Étienne ? L'idée c'est qu'il n'y ait pas de comparateur.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Etienne, tu peux nous expliquer ?

M. le Dr LENGLINE, Vice-Président.- Pour répondre sur la question de Serge et l'hémoglobine fœtale, la réponse, c'est qu'on n'en sait rien. Je pense le modèle qui serait un peu similaire, c'est les patients qui ont génétiquement des persistance d'hémoglobine fœtale. On ne sait pas quel sera le devenir des grossesses qui surviendront chez les patientes traitées, sachant que ce sera des grossesses qui ne seront de toute façon pas très simples, puisque le busulfan en pleine dose provoque une altération assez importante de la fertilité. Il faudra donc faire de la procréation médicalement assistée.

Concernant l'altitude c'est pareil, on n'en sait rien.

La question, en effet, peut-être plus importante, c'est la revendication de modification de leur périmètre qui semble être liée à la demande de ne pas considérer la greffe haplo comme un comparateur. C'est une façon de retirer la greffe haplo comme comparateur que de demander à se positionner chez les patients pour lesquels une greffe haplo n'est pas envisageable. Maintenant, ce ne sont pas les mêmes patients à qui on va proposer une greffe haplo et une thérapie génique. Cela a été dit, les conditionnements sont différents. Pour avoir cette thérapie génique, il faut être éligible pour une greffe géno-identique, c'est-à-dire pouvoir recevoir du busulfan en pleine dose. C'était plus logique la demande initiale. Je ne vois pas d'éléments qui supportent le fait de sortir la greffe haplo des comparateurs.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Tu considères que c'est le même niveau que quand on arrive ?

M. le Dr LENGLINE, Vice-Président.- Oui, c'est à peu près le même niveau.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- À ce moment-là, on discute de l'un ou de l'autre en fonction de chacun des patients, des critères des patients, etc. On se situe effectivement au même niveau, et pour le moment, l'un ne peut pas remplacer l'autre, et inversement.

M. le Dr LENGLINE, Vice-Président.- Exactement.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Jean-Pierre.

M. le Dr THIERRY, membre de la CT.- Je ne vais pas revenir sur la phase après mise en œuvre du busulfan et de la balance bénéfice-risque, mais j'ai une question. Au moment de la mobilisation, y a-t-il un impact sur le standard de soins ou y a-t-il une prise de risque ou une perte de chance pour le patient qui serait exclu parce qu'il n'aurait pas pu être infusé ?

M. le Dr LENGLINE, Vice-Président.- Malgré ce qui a été dit, ce n'est probablement pas anodin chez un patient drépanocytaire de mobiliser 20 millions par kilo CD34. L'utilisation de G-CSF provoque une grande hyperleucocytose qui peut être responsable de CVO. Le pléixafor peut-être un peu moins, mais je ne pense pas que ce soit complètement anodin que de mobiliser un patient drépanocytaire, surtout s'il est particulièrement pas contrôlé et grave.

M. le Dr THIERRY, membre de la CT.- La bonne quantité d'effets est plutôt à mesurer au moment de la mobilisation ?

M. le Dr LENGLINE, Vice-Président.- Comme d'habitude, il faut faire des analyses en intention de traitement. C'est logique.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Sûr, rapidement.

M. le Dr KOUZAN, membre de la CT.- Je me demande, étant donné le fait que le périmètre est restreint à des patients pour lesquels il n'y a aucune option thérapeutique, personnellement je me demande si on n'a pas été trop sévères en ce qui concerne le SMR ? L'ASMR, je pense qu'il n'est pas adéquat, mais je me demande si un SMR important ne serait pas représentatif de la nouveauté thérapeutique, même s'il y a des nuances sur les effets, du fait qu'il y a tout de même une suppression importante des accidents vaso-occlusifs.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Nous avons rediscuté cela en réunion de bureau. Il nous avait semblé qu'il n'y avait pas de raison de changer le périmètre, puisque, comme on l'a dit tout à l'heure et comme l'a dit Etienne, c'est au même niveau que se situent les patients, soit pour la greffe haplo, soit pour ce traitement. On n'avait pas envisagé de changer notre évaluation a priori. Mais vous avez entendu les arguments, donc on vous laisse voter : maintien ou pas.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} LUZIO, pour la HAS.- Vous étiez 19 votants. Il y a 12 voix pour le maintien et 7 voix contre le maintien.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- C'est donc maintien. Très bien.