



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 22 janvier 2020

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

AVERTISSEMENT

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

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

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

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

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

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

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

1. ZYNTEGLO – Inscription

(L'expert, Corinne Pondarre, est jointe au téléphone.)

M. LE PRÉSIDENT.- Bonjour, la chef de projet va dire quelques mots et nous vous cédon la parole.

[REDACTED], pour la HAS.- La Commission examine ZYNTEGLO, cellules CD34+ autologues encodant le gène β^{A-T87Q} -globine, dans le cadre d'une demande d'inscription sur la liste des spécialités agréées aux collectivités, dans l'indication du traitement des patients atteints de bêta-thalassémie dépendante des transfusions, âgés de 12 ans et plus, qui n'ont pas un génotype $\beta 0/\beta 0$, éligibles à une greffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH), mais n'ayant pas de donneur apparenté HLA compatible disponible.

ZYNTEGLO a obtenu une AMM conditionnelle selon une procédure accélérée fin mai 2019. C'est un médicament orphelin. C'est un médicament de thérapie génique. À l'issue des différentes étapes nécessaires à sa fabrication, contenant notamment un conditionnement par busulfan, ZYNTEGLO s'administre en une fois. C'est un médicament à visée curative.

Il est prévu un registre des patients traités par ZYNTEGLO.

Pour ce médicament, le laboratoire revendique un SMR important et une ASMR importante, de niveau II, dans la stratégie thérapeutique. Le laboratoire estime que ZYNTEGLO représente un Intérêt de Santé Publique et qu'il est un traitement de première intention dans l'indication de la bêta-thalassémie. Il estime la population cible de ZYNTEGLO comprise entre 111 et 121 patients.

La demande du laboratoire s'appuie sur deux études de phase I/II et une étude de phase III, qui sont toutes des études monobras ouvertes non comparatives qui ont évalué son efficacité sur un critère d'indépendance aux transfusions.

L'étude de phase III, HGB-205, est une étude monocentrique française incluant quatre patients traités par ZYNTEGLO.

La seconde étude de phase I/II 204 est multicentrique. Elle a inclus 18 patients bêta-thalassémiques dépendants aux transfusions, dont 10 avec un génotype non- $\beta 0/\beta 0$, traités par ZYNTEGLO.

La troisième étude, 207, est une phase III multicentrique. Au cut-off le plus récent de mai 2019, 15 patients âgés de 12 ans et plus ont été traités par ZYNTEGLO.

Il y a une étude de suivi au long cours, prévu sur 13 ans, l'étude 303, toujours en cours. Elle a inclus 14 patients des deux études de phase I/II, ayant terminé les deux ans de suivi, et trois patients de l'étude de phase III, 207, ayant également terminé les deux ans de suivi.

La Commission a reçu la contribution de la Fédération nationale des associations de malades drépanocytaires et thalassémiques, SOS Globi.

Pour ce dossier, j'ai fait appel à Corinne Pondarré du centre de Créteil et à Arnaud Hot du centre de Lyon, ainsi qu'à Étienne, membre de la commission.

M^{me} le Dr PONDARRÉ.- Je vous entends très mal. Comme j'ai donné un rapport, vous voulez que je le reprenne point par point ?

M. LE PRÉSIDENT.- Il serait important que vous donniez les points principaux de votre rapport.

[REDACTED], pour la HAS.- Les membres l'ont reçu.

M^{me} le Dr PONDARRÉ.- C'est un médicament très novateur. En termes de tolérance, de toxicité potentielle, les données fournies me semblent solides, même si, effectivement, le plus long suivi est de cinq ans. Il montre quand même que les effets obtenus sont stables à cinq ans. Ce qui est quand même important, puisque c'est un traitement nouveau, en termes de risque potentiel de mutagenèse insertionnelle, il semble que les risques soient maîtrisés, de ce qu'ils montrent. Cela me paraît assez solide.

En termes de bénéfice, quand nous regardons les critères d'évaluation, c'est essentiellement le taux d'hémoglobine qui est obtenu. Pour moi, c'est très cliniquement pertinent. Globalement, avec le traitement conventionnel, nous n'atteignons pas jusqu'aux taux obtenus avec la thérapie génique.

Globalement, si nous comparons au traitement conventionnel, il faut considérer que c'est un traitement à vie, avec une morbidité qui augmente avec l'âge. Pour la mortalité, vous avez vu les données. Le traitement permettrait, finalement, par rapport à la maladie, de maintenir un taux d'hémoglobine satisfaisant et proche de la normale alors qu'avec les transfusions régulières, il y a une variation du taux d'hémoglobine avec une fatigabilité qui s'aggrave avec le temps. Cela permet d'arrêter la chélation, peut-être pas à court terme mais à long terme.

Pour moi, c'est vraiment un bénéfice pour le patient par rapport au traitement conventionnel.

Mes seules limites (c'est pourquoi j'ai demandé des données complémentaires) : quand ils parlent d'AMM jusqu'à 50 ans, j'émet une réserve. Plus l'âge du patient est élevé, plus on peut s'attendre à des comorbidités déjà présentes. À 50 ans, les résultats qu'ils donnent pour des patients plus jeunes peuvent ne plus être ceux qu'on observe plus tard.

J'ai demandé des données complémentaires pour savoir l'âge maximum. Ils confirment que c'est 35 ans, même si dans l'étude 207, ils incluent jusqu'à 50 ans, mais il n'y en a aucun. Cela veut dire que les médecins ne sont pas prêts à inclure des patients plus âgés.

M. LE PRÉSIDENT.- Pourquoi ?

M^{me} le Dr PONDARRÉ.- Autre réserve, pour avoir une efficacité de traitement et des résultats donnés, qui sont vraiment bons pour moi, il est très très important que toutes les étapes préalables au traitement soient respectées. Il me semblait qu'il était essentiel que les patients puissent avoir accès à cette thérapeutique qu'après une mise en charge optimale en

France d'au moins deux ans et après discussion de chaque dossier en RCP avec des gens qui ont l'expérience non seulement des greffes et des thalassémies mais aussi qui ont l'expérience des greffes dans les hémoglobinopathies, ce qui n'est pas tout à fait pareil aux greffes hors hémoglobinopathie.

Je ne sais pas si c'est suffisant ou pas.

M^{me} le D^r DEGOS.- Que pensez-vous des études de qualité de vie faites dans ces études ? Cela devrait être bien valorisé, et à mon avis, les études n'ont pas bien regardé ce point majeur pour les patients.

M^{me} le Dr PONDARRÉ.- Globalement, dans les hémoglobinopathies, la qualité de vie est mal évaluée de façon générale. Autre particularité, je compare avec ceux qui auront une greffe de cellules souches hématopoïétiques dans les hémoglobinopathies et thalassémies. La première année, on ne peut pas dire qu'on va améliorer la qualité de vie. Il y a l'hospitalisation, il y a beaucoup de complications. Pour moi, elle ne peut être évaluée que beaucoup plus tard.

M^{me} le Pr DEGOS.- Pour la durée des ennuis de la greffe, je suis d'accord. Est-ce aussi long avec ZYNTGLO ? Est-ce que pendant la première année, il y a autant d'ennuis potentiels qu'avec la greffe ?

M^{me} le Dr PONDARRÉ.- De ce que je vois, il y a des reconstitutions hématopoïétiques un peu plus lentes (c'est essentiellement sur les plaquettes), mais pour le reste, il y a moins de complications qu'avec une greffe de cellules souches hématopoïétiques en situation géno-identique. En termes d'infection virale, il n'y a quasiment rien. Ce sont des greffes autologues, même si elles ont été manipulées. Il n'y a pas de risque de GvH. En termes de chimiothérapie, il n'y a qu'un produit. Dans la greffe de cellules souches hématopoïétiques, il y a de l'ENDOXAN avec des toxicités sur la vessie, sur le cœur que n'a pas la thérapie avec ZYNTGLO. Pour les greffes en situation géno-identique, il y a du sérum anti-lymphocytaire à très forte dose qui est très immunosuppresseur. Finalement le traitement de ZYNTGLO est moins lourd. La seule chose, c'est la reconstitution en plaquettes qui est plus lente que dans une greffe standard.

M^{me} le D^r DEGOS.- Cela pouvait s'anticiper. C'est étonnant que ça n'ait pas été mieux identifié dans les protocoles d'étude.

M^{me} le Dr PONDARRÉ.- Je n'entends pas bien.

M^{me} le D^r DEGOS.- On pouvait anticiper cette impression. Il est étonnant que cela n'ait pas été mieux authentifié et étudié dans les protocoles.

M^{me} le Dr PONDARRÉ.- La reconstitution plaquettaire est clairement indiquée. Je n'ai pas pu avoir le nom de transfusion plaquettes.

M^{me} le D^r DEGOS.- Je parle en termes de qualité de vie. Globalement, nous pouvions penser que ce traitement, globalement moins lourd qu'une greffe de cellules souches hématopoïétiques, allait améliorer la qualité de vie des patients. D'ailleurs, ils le pensent

probablement. Je suis surprise que les médecins n'aient pas mieux isolé et authentifié ce résultat qui devrait être important.

M. le Pr CLANET.- J'ai une question concernant la position que vous aurez dans l'indication thérapeutique dans le cadre de la stratégie thérapeutique. Vous pouvez nous préciser, effectivement, quels sont les patients que vous allez, si vous avez ce médicament, traiter par cette technique.

M^{me} le Dr PONDARRÉ.- Je suis désolée, mais je n'entends pas. Il faut reprendre près du micro.

M. le Pr CLANET.- Quelle est effectivement l'indication dans le cadre de la stratégie thérapeutique précise que vous avez à partir du moment où vous avez ce médicament à disposition ?

M^{me} le Dr PONDARRÉ.- Des résultats qui sont donnés et de ce que je connais de la maladie, à partir du moment où un patient, d'autant qu'il est plus jeune, nous sommes sûrs que c'est une thalassémie transfuso-dépendante et que l'on a démarré les transfusions régulières, le programme transfusionnel, et qu'il n'y a pas de donneur, je passerais ZYNTGLO.

Actuellement, nous recherchons un donneur systématiquement, familial. S'il y en a un, on propose la greffe. Contrairement à d'autres pathologies, là, l'indication de greffe ne se discute pas. C'est plus les contre-indications. Dès qu'un patient est transfuso-dépendant, s'il y a un donneur, on fait la greffe versus le traitement conventionnel.

Voilà où nous en sommes actuellement.

Même si nous avons fait des progrès en termes de prise en charge et de chélation, avec une diversification des chélateurs depuis 10 ans, il y a quand même une toxicité des chélateurs. Il y a quand même le problème de l'observance à long terme. Le traitement transfusionnel, c'est largement insuffisant. Chez l'enfant, nous arrivons à respecter un taux d'hémoglobine pré-transfusionnel à 9. Nous essayons de les garder au-dessus de 9. Globalement, en termes de retentissement pour la vie de tous les jours, c'est correct. Dès qu'ils sont plus âgés, ils sont crevés. On les laisse descendre plus bas. Il y a un impact sur la qualité de vie.

M^{me} le Dr DEGOS.- S'il y a un donneur potentiel HLA compatible, on préfère la greffe de moelle à ZYNTGLO.

M^{me} le Dr PONDARRÉ.- C'est bien cela.

M^{me} le Dr DEGOS.- Dans un futur proche, quand vous aurez les deux, que prendrez-vous ?

M^{me} le Dr PONDARRÉ.- Pour moi, c'est trop tôt. Pour ZYNTGLO, nous n'avons que cinq ans de suivi à long terme. Si cela continue dans ce sens, en termes de toxicité, à part le risque de ce médicament que l'on connaît moins, d'intégration virale, etc., pour moi, il y aura un intérêt de passer par ZYNTGLO plutôt que la greffe en situation géno-identique. Le médicament est moins fort. Il n'y a pas de risque de GVH. Quand il est présent, on transforme une maladie en une autre.

De ce que je vois actuellement, si avec le temps l'efficacité se maintient (ils ont montré qu'à cinq ans, cela tenait), personnellement, j'irai vers cela.

M. le P^r NIAUDET.- Il faut faire la différence entre HLA compatible et HLA identique.

M^{me} le Dr PONDARRÉ.- Je parle vraiment des greffes en situation HLA identique, en fratrie.

M. le P^r NIAUDET.- Est-ce une situation plus complexe qu'avec ce nouveau médicament ? Avec plus de risque ? J'ai du mal à comprendre.

M^{me} le Dr PONDARRÉ.- La greffe en situation HLA identique, globalement, plus elle est faite tôt, meilleurs sont les résultats. Mais même dans les meilleures conditions, enfant né en France et pris en charge dans de bonnes conditions, en termes de résultat, nous sommes à 9 sur 10. Si vous regardez ZYNTGLO, en termes d'efficacité, c'est 9 sur 10.

Mais l'allogreffe de moelle osseuse en situation géno-identique a quand même les risques potentiels qui ne sont pas négligeables. En termes de toxicité infectieuse aussi, on aura plus que ZYNTGLO. Il y a plus de complications, notamment hématologiques, que ZYNTGLO n'a pas ou quasiment pas. La toxicité de ZYNTGLO (de la procédure, une fois réinjecté) est moindre.

M. le D^r KOUZAN.- C'est un dossier où le développement est non comparatif. Mais dans 90 % des cas, il y a une disparition de la dépendance transfusionnelle.

Est-ce que l'histoire naturelle des besoins en transfusion dans les cas inclus fait que le fait que les enfants ne dépendent plus des transfusions, c'est blanc et noir ? Cela permet, finalement, non pas de s'affranchir, mais de regarder la situation avant et après, avec une certaine robustesse.

M^{me} le Dr PONDARRÉ.- Avant et après, c'est très robuste, l'évolution naturelle de la maladie ne va pas vers cela. C'est l'inverse : le taux d'hémoglobine diminue. Même dans les bêta-thalassémies intermédiaires, cela s'aggrave avec le temps. Le fait de maintenir un taux d'hémoglobine sans transfusion, c'est très fort comme effet.

M. le D^r KOUZAN.- Le risque de la procédure est lié à l'intégration par lentivirus de gènes... Y a-t-il d'autres antécédents de thérapie génique par lentivirus ? Quelle serait le délai au-delà duquel on pourrait dire que, finalement, il n'y a pas de risque leucémique ou autre ?

M^{me} le Dr PONDARRÉ.- Pour revenir aux essais de thérapie génique (les premiers faits à Necker dans le déficit immunitaire), l'intégration avait été beaucoup plus rapide. Cinq ans, c'est long par rapport à cela. Entre-temps, mais je connais moins le sujet, ils ont modifié le vecteur pour limiter ce risque. Ce qui est intéressant dans l'étude ZYNTGLO, c'est qu'ils montrent qu'à cinq ans, on reste quand même très polyclonal. C'est assez rassurant.

Ce que nous avons vu avec d'autres vecteurs, les problèmes d'intégration virale s'étaient passés précocement.

M. LE PRÉSIDENT.- Si c'est possible pour vous, nous allons écouter les deux autres experts, externe et interne. Je cède la parole à Étienne et nous rappelons les conclusions du Professeur Hot également expert.

M. le D^r LENGLINÉ.- Je vais faire rapidement. J'avais essayé de prendre le contrepoint des deux autres rapports, notamment sur le dossier. Nous jugeons le médicament sur la base d'un dossier qui présente une difficulté assez importante. Nous avons vraiment l'impression d'avoir des données de phase précoce. La plupart viennent d'études de phase I/II, non comparatives, sans aucune donnée de qualité de vie. Sur les deux premières études, le critère de jugement est biologique, il est certes pertinent, mais nous n'avons un critère clinique que dans l'étude appelée de phase III. Cela ressemble plus à une étude de phase II qu'une étude de phase III. Il y a un nombre assez faible de patients, une quantité de patients qui a atteint une période de suivi suffisante au regard de leurs critères d'inclusion, qui n'est pas l'ensemble de la cohorte. Donc, c'est difficile. Je trouve qu'encore une fois, nous allons devoir juger dans un contexte d'incertitude, surtout dans ce contexte de traitement innovant. C'est une thérapie génique. Nous n'avons pas d'idée sur le très long terme de ces patients, sur ce qui va se passer dans 10 ou 15 ans. Les patients sont jeunes. Nous avons parlé pas mal de la comparaison avec ce que nous proposons aux patients qui ont un donneur apparenté dans la fratrie géno-identique. La bonne comparaison, dans ce contexte, puisque par définition l'AMM est proposée à des patients sans donneur géno-identique, c'est la vie des patients qui ont un programme transfusionnel et une chélation. Nous aurions aimé des données de qualité de vie, même s'ils ne viennent plus une fois par mois en hôpital de jour, mais une chélation bien conduite aujourd'hui conduit à moins de complications que ce que l'on a pu voir antérieurement grâce au progrès de la chélation et surtout au progrès de l'évaluation que l'on a de la surcharge martiale, notamment avec l'IRM.

Le traitement est certes moins lourd qu'une procédure d'allogreffe mais qui est plus lourde qu'un programme de transfusion en hôpital de jour.

J'aurais aimé poser la question sur le caractère stérilisant et gonadotoxique du busulfan utilisé à fortes doses en conditionnement. Je ne sais pas : si vous avez une jeune fille de 25 ans qui a un projet de grossesse, allons-nous proposer ce traitement ? Il y a toutes les mesures avant de préserver de la fertilité qui sont quand même des procédures qui ne sont pas dénuées de morbidité au sens très large et qui ne sont pas du tout discutées dans le dossier. Nous n'avons pas de données après 34 ans. Comme cela a été dit, une partie des patients atteints de cette maladie en France sont des patients qui n'ont pas forcément un suivi depuis leur naissance en France, il y a une incertitude sur l'âge maximum auquel proposer le traitement. Et l'incidence des événements indésirables graves est difficile à évaluer sur une cohorte aussi faible. Il y a un taux de maladies veino-occlusives du foie, dont on sait que cela peut être une complication assez sévère surtout chez des patients ayant une maladie hépatique préalable liée à la surcharge en fer. Il est difficile de faire des pourcentages sur la base d'une dizaine de malades. Ce sera important d'avoir des données de toxicité sur une cohorte plus importante, y compris sur la toxicité de la procédure à court terme.

Je rejoins ce qui a été dit par l'expert externe sur le vraisemblable progrès d'obtenir des taux d'hémoglobine et une indépendance transfusionnelle chez la majorité des patients traités comme cela, mais je suis gêné par la faiblesse du dossier.

M. LE PRÉSIDENT.- Merci.

Tu peux rappeler les résultats ? Puis nous passerons au rapport du Professeur Hot.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Pour la phase III, il y avait 16 patients âgés de plus de 12 ans. 15 ont été traités par ZYNTGLO. Au moment du cut-off, 10 patients avaient un suivi de plus de 10 mois (donc 10 sur 15), dont neuf étaient en indépendance transfusionnelle.

M. le D^r LENGLINÉ.- Nous donnons des pourcentages sur 10 patients.

M. LE PRÉSIDENT.- C'est pourquoi les valeurs absolues présentaient un grand intérêt il fallait le rappeler.

██████, peux-tu rappeler les principales conclusions du Professeur Hot ?

██████, **pour la HAS.**- Il signale : « On regrette que les études ne soient qu'observationnelles, sans bras comparateur, cela modifie considérablement la valeur du traitement. En effet, nous aurions pu imaginer un suivi dans le même temps de patients avec une stratégie thérapeutique standard. »

« Les données des résultats confirment l'efficacité, les données complémentaires apportées par la firme blue bird confirment la persistance de l'effet dans le temps. L'efficacité du traitement paraît excellente et surtout autorise l'indépendance transfusionnelle. » « Surtout, ce traitement va modifier considérablement la prise en charge des patients, et surtout conduire à une meilleure qualité de vie. Surtout en atteignant l'indépendance transfusionnelle, ce traitement diminue le risque de surcharge en fer, et donc améliore considérablement la qualité de vie, mais cela n'est pas étudié par le laboratoire. »

« Au vu des données, la tolérance est excellente et surtout en termes de risque de mutagenèse induite et de risque de leucémie aiguë, mais la durée d'observation doit être plus longue, notamment par le biais de registre. »

Le Professeur Hot estime que « la population cible de 100 patients n'est pas réaliste. Le ZYNTGLO concernera au maximum 50 patients en France. »

En conclusion, il écrit : « Le médicament ZYNTGLO représente une vraie alternative pour la prise en charge des thalassémiques transfusion dépendants, il concerne des patients stables, en bon état général, jeunes, capables de prendre correctement leur traitement chélateur et nécessitant des transfusions au minimum tous les mois pour que ce traitement constitue une révolution. Vu le caractère rare de la maladie et le caractère très restreint des indications, l'ASMR pourrait être de III, car malheureusement, il n'y a pas de comparaison avec la stratégie classique et surtout d'autres traitements comme le luspatercept vont venir aussi jouer le rôle d'épargne transfusionnelle. À titre d'information, dans le centre lyonnais incluant 69 patients thalassémiques dépendants de transfusions, seuls deux pourraient être traités par ZYNTGLO. »

M. le P^r CLANET.- Pouvez-vous nous lire ce qu'il considère comme l'indication, la cible thérapeutique. C'est avant la conclusion. C'est important.

██████████, pour la HAS.- Dans la population cible, il estime que la cible thérapeutique de ZYNTEGLO est : « Patient jeune, sans surcharge en fer importante avec un T2* myocardique supérieur à 20 et non 10, surtout sans grosses comorbidités, c'est-à-dire capable de prendre un traitement chélateur correctement, et qui n'a pas d'hépatopathie sévère. Ce n'est qu'un avis d'experts, mais le chiffre de 50 est plus cohérent avec les données de la pratique. »

M. LE PRÉSIDENT.- Peut-on vous demander ce que vous pensez de ces rapports ? Je m'adresse au Docteur Pondarré.

M^{me} le Dr PONDARRÉ.- Je rejoins juste le critère d'âge. De toute façon, cette thérapie, plus elle est faite tôt, avant que le fer s'accumule, les résultats seront meilleurs, même en termes de toxicité. En revanche, en pédiatrie, même s'il y a eu des progrès dans la prise en charge thérapeutique du traitement conventionnel, je pense que personne encore maintenant n'irait dire : « Nous faisons le traitement conventionnel versus la greffe s'il y a un donneur. » Malgré les améliorations du traitement conventionnel, nous considérons que la maladie est quand même grave et pas facile à vivre. Par exemple, c'est encore une maladie pour laquelle il y a l'interruption médicale de grossesse qui est proposée en termes de gravité.

Je sais que certains prennent bien leur traitement, mais c'est compliqué à tenir avec le temps. Quand nous voyons la fatigabilité, nous le voyons de la pédiatrie, quand ils grandissent. Quand ils commencent les études en faculté, ils n'en peuvent plus.

Après, il faut peut-être réserver au moins de 30 ans. Je n'ai pas d'idée. Dans le registre national, je n'ai pas le pourcentage au-delà de 20 ans. La médiane d'âge est de 23 ans, mais je ne sais pas combien ont plus.

M. LE PRÉSIDENT.- Les associations de patients ?

M. Le Pr THIERRY.- C'est une contribution d'une association, la fédération nationale des associations de malades drépanocytaires et thalassémiques. C'est une jeune association de deux ans, non agréée.

Il y a une description assez complète du fardeau de la maladie et du parcours de soin, y compris de la chélation montrant que le fardeau est très important pour les patients dans la cible thérapeutique.

Au final, il y a une expérience relatée d'un ou deux patients qui attendaient la thérapie génique depuis longtemps : ne pas prendre de médicament (c'est une liberté), reprise du sport, poursuite des études, etc.

Un élément important que nous retrouvons dans la discussion sur les thérapies géniques, c'est que la balance bénéfique/risque est présentée comme positive. Beaucoup de patients prendront le « risque » d'avoir la thérapie génique pour éviter la charge et le fardeau de la maladie, du traitement avec les transfusions.

Il y a une prise en charge du coût additionnel lié au déplacement et l'hébergement du patient et de sa famille. Nous l'avons vu dans d'autres maladies traitées dans très peu de centres d'experts en France.

ZYNTEGLO répond aux besoins des patients et de leurs familles, car il constitue une alternative majeure à la prise en charge actuelle en apportant un espoir de guérison et la perspective de mener une vie normale.

M. LE PRÉSIDENT.- Nous ne vous avons pas interrogée sur le registre, sa qualité, les renseignements que l'on peut obtenir. Au sein de la Commission, nous sommes parfois déçus des renseignements que l'on peut obtenir à partir des registres. La question est importante si nous demandons un suivi. Qu'en pensez-vous ?

M^{me} le Dr PONDARRÉ.- Le registre, ce n'est probablement pas tous les patients. Il y a une limite. Comme vous l'avez vu, des patients arrivent avec une prise en charge hors France. Cela compte beaucoup dans la morbidité. Chez les Italiens, qui sont quand même les meilleurs dans la prise en charge, qui ont des patients qui viennent de chez eux, la médiane d'âge de décès est quand même de 50 ans. C'est un peu meilleur que chez nous, mais ce n'est pas une vie normale. Pourtant, ils sont excellents dans la prise en charge, bien avant nous.

En revanche, sur la génétique, quand nous posons la question de savoir si la définition de la maladie et la génétique étaient faites systématiquement, oui. Dans le registre, nous avons les données.

Un registre ne reflète pas réellement la prise en charge, si elle commençait maintenant et qu'elle était adéquate partout. Probablement, elle sous-estime le nombre de patients, parce qu'il y a des patients qui ne sont pas inclus. Mais en termes d'état de santé, en termes de complications, qu'elles soient endocriniennes, je pense que c'est un bon reflet de la réalité décrit.

M^{me} le Dr DEGOS.- Vous dites vous-même que ce que l'on appelle registre actuellement n'est pas exhaustif. Pouvez-vous donner le pourcentage de patients exclus de cette cohorte ?

Pensez-vous que les services ayant en charge ce type de patients pourront à l'avenir tenir un vrai registre qui sera renseigné comme le demande l'AMM ou pensez-vous que de toute façon, nous n'obtiendrons pas un registre exhaustif ?

M^{me} le Dr PONDARRÉ.- De ce que je vois, les registres non exhaustifs, ce sont des médecins qui ne déclarent pas leurs patients.

M^{me} le Dr DEGOS.- C'est un vrai problème.

M^{me} le Dr PONDARRÉ.- Oui.

Après, c'est comme tout. Nous manquons de gens partout. Globalement, si, du coup, il y a peut-être une aide aux financements et si c'est demandé, parce que nous en avons besoin aussi, les choses peuvent s'améliorer quand même. Il n'y a pas de sélection de patients qui ne sont pas dans le registre.

M^{me} le Dr DEGOS.- C'est plutôt une sélection des médecins ?

M. le P^r CLANET.- Pour que ce soit très clair, nous parlons de deux sortes de registres. On parle du registre des patients qui ont une bêta-thalassémie dans le cadre des centres de référence. Puis, nous allons parler d'un registre des patients traités par ZYNTEGLO. Là, je pense que les centres qui vont le faire seront limités et le registre pourra être exhaustif. Un vrai registre ! Est-ce le cas ?

M^{me} le Dr PONDARRÉ.- Complètement. Ceux qui ont ZYNTEGLO, c'est même indispensable.

M. LE PRÉSIDENT.- Cela vaut la peine de le préciser. Merci. Est-ce qu'il y a une autre question à notre expert ?

(Réponse négative)

Nous allons vous libérer. Merci pour les précisions que vous avez apportées. Nous allons délibérer entre nous.

M^{me} le Dr PONDARRÉ.- Merci. Au revoir.

(L'expert raccroche.)

M. le D^r LENGLINÉ.- Je peux faire la synthèse de ce qui a été dit. Nous avons tous vu les mêmes données. Je modère mon rapport, car j'avais pris le contrepoint. Le traitement a l'air de corriger le problème de santé de ces patients. Le problème, c'est vraiment l'incertitude. C'est une thérapie génique. Nous avons tous le souvenir de la thérapie génique du DICS-X gamma-c, les LAL T qui sont survenues sont survenues après trois ans.

Là, ils ont regardé les sites d'insertion en vérifiant qu'il n'y avait pas de dominance clonale, c'est-à-dire qu'il n'y avait pas un site d'insertion préférentielle qui aurait présupposé que cela s'était inséré à côté d'un proto-oncogène, mais c'est un traitement pour lequel nous avons vraiment besoin de données à long terme, même d'efficacité. Il y a beaucoup d'incertitudes. Cela semble très bien. Cela semble corriger le problème de santé avec quand même une toxicité, mais le principal problème, c'est l'incertitude. À mon sens, c'est un produit qu'il faut réévaluer régulièrement. Il est difficile de ne pas donner d'accès à ce traitement, à mon avis.

M. LE PRÉSIDENT.- Il y a deux choses très importantes qui ne figuraient pas en clair. Un, c'est l'âge. C'est impératif, compte tenu de l'âge des patients. Il faut l'indiquer clairement. Deux, c'est la nécessité du suivi tant pour l'efficacité que pour la tolérance. Deux ans, c'est insuffisant même si les critères de succès sont impressionnants, dans une étude qui n'est pas une étude comparative, mais c'est un traitement innovant avec des résultats assez spectaculaires.

La préservation de la fertilité figure dans l'AMM. C'est important.

M. le D^r LENGLINÉ.- Oui, je pense que c'est un point important. Une jeune fille avec un projet de grossesse, le traitement doit probablement être différé après la grossesse, plutôt que de faire une préservation de la fertilité, faire le traitement et puis faire la greffe ovarienne.

M. le P^r NIAUDET.- Qu'en est-il pour les garçons ?

M. le D^r LENGLINÉ.- La préservation de la fertilité est plus simple.

M. le P^r NIAUDET.- Cela dépend à quel âge. À partir de quel âge c'est indiqué ?

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- De 12 à 35 ans.

M. le P^r NIAUDET.- C'est un peu difficile.

M. le D^r LENGLINÉ.- C'est la même problématique. C'est la congélation.

M. LE PRÉSIDENT.- C'est une précision importante.

Couplé à ce problème de fertilité, il y a le problème de l'information des patients, sur lequel il faut aussi insister au cas où il y aurait un SMR suffisant. Nous voyons bien que cette information doit reposer sur le fait que, même si la vie des patients doit être facilitée, il y a des contraintes et incertitudes sur lesquelles il faut insister dans l'information donnée aux patients.

M. le D^r ROSENHEIM.- Je suis un peu étonné du côté un peu négatif des rapports. Je suis étonné aussi de l'indication donnée par le dernier rapporteur, dont nous avons lu les conclusions. Pour lui, l'indication, ce sont des patients sans surcharge en fer et une fonction myocardique normale. Il me semble que c'est l'inverse. Il faut traiter en premier ceux qui ont une surcharge en fer ou ceux qui ont un problème de toxicité myocardique. Je ne comprends pas que l'indication soit chez ceux qui en ont le moins besoin.

Certes, il y a peu de patients, mais nous passons d'une transfusion par mois au moins à une transfusion à un peu plus de tous les trois ans. C'est énorme. Il y a peu de patients. Je rappelle que le premier essai thérapeutique historique portait sur 12 patients, répartis six groupes de deux, ce qui ne l'a pas empêché d'être conclusif. Je comprends mal les réticences que l'on a vis-à-vis de ce produit. Nous n'avons pas besoin de registre, puisque la firme sera de toute façon soumise à un plan de gestion de risque. Ce sera payé par la firme. Donc on n'a pas de problème pour le suivi.

Pour le dossier, je suivrai la firme, c'est-à-dire un SMR important et une ASMR II.

M. LE PRÉSIDENT.- Étienne, sur le problème de la surcharge en fer et des limites d'indication. Je partage un peu l'avis de Michel. Au contraire, nous pourrions insister sur le fait que ces patients...

M. le D^r LENGLINÉ.- La question (qui est la même que pour l'allogreffe) d'avoir des patients bien chélatés avant la procédure, c'est la toxicité hépatique du busulfan à forte dose avec le risque de maladie veino-occlusive. Le risque de faire une chimiothérapie de conditionnement à forte dose avec une surcharge myocardique et hépatique augmente le risque, notamment de maladie veino-occlusive du foie. C'est pourquoi, dans les données présentées, les patients avaient les critères qui sont jugés comme les critères d'éligibilité à la greffe, c'est-à-dire un T2* myocardique supérieur à 20 ms, une ferritine inférieure à 1000 et

une surcharge hépatique en fer évaluée par biopsie hépatique inférieure à je ne sais plus quel seuil.

Il y a une autre raison pour laquelle la chélation et le programme transfusionnel doivent être faits régulièrement avant, probablement pour des raisons de prise du greffon de CD34 autologue, il faut que l'érythropoïèse ne soit pas trop active. Ce sont des greffes « en moelle riche ». Il y a un risque de mauvaise prise. Il est possible que la stimulation de l'érythropoïèse pour ces patients obère la possibilité de prise du greffon. Je ne sais pas si le patient qui n'a pas pris n'était pas justement un peu surchargé en fer.

Sur le besoin médical, le besoin est lié au risque de l'hémochromatose post-transfusionnelle. C'est le principal besoin de santé de ces patients.

Le traitement est proposé aux patients qui ont une hémochromatose, mais au moment où on fait le traitement, il faut qu'ils aient reçu une chélation permettant une efficacité et de limiter du traitement.

Je suis donc d'accord avec Michel.

M. LE PRÉSIDENT.- C'est très clair.

M. le D^r KOUZAN.- Ce n'est pas souvent qu'un expert note dans son rapport que c'est une révolution thérapeutique. Deuxièmement, c'est une alternative à la greffe autologue où le conditionnement est bien plus lourd.

M. le D^r LENGLINÉ.- Allogénique et pas autologue.

M. le D^r KOUZAN.- Oui. En l'occurrence, c'est une greffe autologue. Le conditionnement est moins lourd, la GVH est inexistante, les suites sont apparemment tranquilles sauf les plaquettes qui prennent un peu de temps à remonter. Troisièmement, une histoire naturelle où on passe d'une transfusion par mois à zéro, c'est un changement fondamental.

Le risque principal, pour moi, c'est l'incertitude liée à la transfection par lentivirus. Concernant les cohortes, le fait de demander que ce soit validé par la RCP super-spécialisée incluant la spécialiste de Marseille, comme le préconise un rapporteur, me semble être un prérequis, compte tenu de la rareté des indications. Cette RCP peut initier le suivi de cohorte, en liaison avec l'industriel, pour 50 patients par an.

Je pense, comme Michel, que c'est un ASMR très élevé que mérite ce médicament.

En lisant la note d'intérêt thérapeutique, il n'y a aucune mention du fait que nous faisons une transfection avec un antivirus. On dit qu'on prend les cellules du sujet, puis il y a le traitement par ZYNTGLO, mais il n'y a pas de mention que c'est une transfection médiée par un antivirus.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Dans le document du laboratoire, je ne sais pas, puisque je ne l'ai pas lu. Mais dans le document produit par le service, c'est mentionné en page 3.

M. le D^r KOUZAN.- Quand nous le lisons la procédure, il est juste marqué ZYNTÉGLO. Je pense que cela vaut le coup, quand il y a la description du traitement, qu'on dise que c'est une transfection médiée par lentivirus.

M. le D^r ROSENHEIM.- Dans le RCP, il est bien indiqué qu'il y a un risque de faux positifs si on fait le diagnostic d'infection VIH par PCR. C'est clairement indiqué dans le RCP.

M. le P^r CLANET.- Personnellement, je pense que c'est une vraie innovation. J'ai dit tout à l'heure qu'il était vraisemblable qu'au fur et à mesure des années, il y aura une amélioration des procédures et des vecteurs. Par conséquent, nous pourrions peut-être aussi aller vers le traitement des malades les plus graves, ceux qui n'expriment pas du tout l'hémoglobine, les β^0/β^0 .

Il me semble que dans l'état actuel de la situation, nous pouvons certainement améliorer la situation d'un petit nombre de patients. Toutes les études qui vont être faites ou qui sont faites actuellement seront dans le cadre d'une amélioration et peut-être d'une extension du nombre d'indications.

Finalement, je rejoins Serge. La seule question majeure est de savoir quel est le risque que nous prenons avec une durée limitée de suivi de ces patients (nous aurons des registres), vis-à-vis du risque de l'anti-vecteur, en sachant que peut-être nous aurons d'autres thérapies, d'autres façons d'aborder le problème de l'édition du gène dans les années qui viennent.

M. Le P^r MERCIER.- Dans l'hypothèse où le SMR serait important et une ASMR de niveau élevé, cela veut dire que finalement, la prise en charge temporaire n'existe plus ?

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Cela n'a pas de rapport. Ce sont deux processus.

M. Le P^r MERCIER.- Justement ! C'est pourquoi j'avais exprimé de façon un peu cavalière l'expression « ceinture et bretelle ». Si on estimait que les données ne sont pas mures, parce que non comparatives, et qu'on était dans le cadre d'un SMR insuffisant, il y avait la première prise en charge temporaire.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Non, il y a le dispositif de prise en charge dérogatoire. Vous évaluez cinq critères et le ministère décide l'opportunité de le rembourser et de le payer ou non en dérogatoire sur la base d'un prix qu'il définit. Une fois que vous définissez SMR et ASMR, on entre dans le cadre d'une négociation classique.

M. Le P^r MERCIER.- Ce sont deux voies parallèles ?

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Oui, qui alimentent deux circuits différents. Juste, le timing aujourd'hui n'est pas facile, puisque c'est la première fois. Normalement, ce sera espacé.

M. LE PRÉSIDENT.- Heureusement, on demande de voter séparément pour chacun des cinq critères et le ministère décide. Heureusement ! Cela nous laisse libres pour l'évaluation classique.

Les discussions tournent toujours autour des mêmes notions et c'est heureux. C'est une vraie innovation, même si les essais sont limités en nombre. Il nous a paru important de

préciser l'âge des patients. Il nous a paru important qu'il y ait un suivi au long cours, que nous n'avons pas, tant en termes d'efficacité que de tolérance. Cela a été souligné par l'ensemble des experts et un certain nombre d'entre vous.

Sur les points soulignés au cours de la discussion, il y a le problème de la préservation de la fertilité. Il y a le problème de l'information des patients sur laquelle nous devons insister. Ce n'est pas un traitement commun.

Comme autre point qu'il nous faudrait évaluer, c'est le mode de prise en charge des patients avec ZYNTEGLO versus les transfusions. Il faudra se prononcer sur un ISP. Cela a été souligné.

Quant aux patients susceptibles d'avoir le traitement, c'est précisé. La cible thérapeutique est précisée par l'AMM, avec cette restriction d'âge que je viens de citer à l'instant.

Nous pouvons passer au vote. Il est demandé un SMR important. Qui est pour un SMR important ?

(Il est procédé au vote.)

SMR important : unanimité.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Sur le périmètre, il restreint par rapport à l'AMM, notamment sur l'âge, et il est mentionné les critères d'éligibilité à la greffe d'AMM. Il faut mettre un seuil d'âge.

M. le P^r CLANET.- Il faut le définir.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Les experts ont défini à 35. Êtes-vous d'accord ?

(Réponse positive)

Oui à l'unanimité.

M. LE PRÉSIDENT.- L'ASMR, c'est plus compliqué. Compte tenu de l'intérêt du traitement (ça, c'est tout à fait clair), compte tenu aussi des incertitudes, l'ASMR demandé par le laboratoire est un ASMR de niveau II. Qui est pour ?

M. Le P^r MERCIER.- Si nous votons sur l'ASMR, serait-il conditionnel au temps et donc à une réévaluation ?

M. LE PRÉSIDENT.- Oui, tu fais bien de le dire.

M. Le P^r MERCIER.- C'est important. Nous avons peu de données à long terme.

M^{me} le D^r DEGOS.- C'est pourquoi il faut lui laisser une marge d'amélioration !

M. LE PRÉSIDENT.- Est-il raisonnable de demander une révision à deux ans ?

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Cela me paraît souhaitable au regard de vos échanges. Il faut pouvoir réévaluer le médicament. Un registre va être mis en place. Il est demandé par l'AMM.

M. LE PRÉSIDENT.- Si le registre se met seulement en place...

M. le P^r CLANET.- Deux ans, cela me paraît déraisonnable, surtout vu la population cible.

M. LE PRÉSIDENT.- Au bout de deux ans, nous nous dirons que nous n'avons toujours pas le recul suffisant.

M^{me} le D^r DEGOS.- À cet égard, ils ont mis 55 patients en cinq ans dans les protocoles. Étienne, est-ce que tu penses que si le médicament est disponible, ils iront plus vite dans l'inclusion des patients dans les protocoles ?

M. le D^r LENGLINÉ.- Je ne sais pas. Sur la réévaluation, il n'est pas déraisonnable de l'évaluer régulièrement et éventuellement rapidement pour confirmer que dans l'année prochaine, il n'y a pas eu de leucémie lymphoblastique. Nous serons au courant.

M. LE PRÉSIDENT.- Nous sommes dans le cadre de la vigilance classique d'un traitement s'il y a ce genre d'accident.

M. le D^r LENGLINÉ.- Et que l'indépendance transfusionnelle est maintenue.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Vous pouvez définir un délai au maximum de trois ans. Cela n'empêchera pas de vous autosaisir s'il y a des petits signaux qui sortent et qui vous inquiètent et que vous souhaitez le réévaluer beaucoup plus rapidement.

M. LE PRÉSIDENT.- À deux ou trois ans, les patients avec les résultats, ils vont continuer à les suivre. Nous aurons six ou sept ans chez les patients déjà inclus, peu nombreux mais quand même. Puis nous aurons les nouveaux patients. Ma question est de savoir si nous disons deux ou trois ans.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Maximum de trois ans. Nous pouvons le tourner comme cela.

Avant de voter l'ASMR, serait-il possible de voter le SMR miroir, chez les patients couverts par l'AMM qui auraient plus de 35 ans ?

M. LE PRÉSIDENT.- Pour l'âge.

Qui est pour un SMR insuffisant pour les patients de plus de 35 ans ?

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- La demande de la firme est important. Je vous propose de décliner.

M. LE PRÉSIDENT.- Nous n'avons pas de patients au-delà de 35 ans dans les essais cliniques.

Pour les patients au-delà de 35 ans, qui est pour un SMR important ? Modéré ? Faible ? Insuffisant ? Qui s'abstient ?

(Il est procédé au vote.)

SMR insuffisant : 14 voix

Abstention : 3

Nous passons à l'ASMR. Le laboratoire demande un ASMR de niveau II. Avec une réévaluation à trois ans. Qui est pour ?

(Il est procédé au vote.)

ASMR II : 6 voix

ASMR III : 9 voix

ASMR IV : 2 voix

C'est un ASMR III.

Les critères de l'ISP.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Vous êtes sur un besoin partiellement couvert, puisque vous avez identifié des comparateurs cliniquement pertinents. La prévalence de la maladie est faible en France et dans ce périmètre. Du coup, pour reconnaître un ISP, vu que la gravité est importante, il faut un impact supplémentaire sur la morbi-mortalité et une amélioration importante dans le parcours de santé et/ou de vie.

M. LE PRÉSIDENT.- Le parcours de santé n'y a aucune discussion.

L'impact sur la morbi-mortalité...

M. le D^r ROSENHEIM.- Il n'y aura plus de surcharge en fer.

M. le D^r KOUZAN.- Il y a les complications liées au Port-a-Cath, etc. Nous voyons cela pour les chimiothérapies pendant six mois, alors pendant 30 ans...

M. le D^r ROSENHEIM.- Les risques de rupture de rate en moins quand ils jouent au rugby ou font de la boxe.

M. LE PRÉSIDENT.- Vous avez tous les éléments.

Qui est pour un ISP ?

(Il est procédé au vote.)

Favorable à l'ISP : 16 voix

Défavorable : 1 voix

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Pour préciser ce qui a été acté : la réévaluation dans un délai maximal de trois ans sur la base des données du registre qui va être mis en place ; la

nécessaire information des patients ; rappeler (ce qui est déjà dans le RCP) que ZYNTGLO doit être administré dans un centre de traitement qualifié pour un ou des médecins expérimentés dans la greffe de cellules souches et dans le traitement des patients atteints de thalassémie dépendant des transfusions.

Souhaitez-vous regretter dans l'avis l'absence de données chez les $\beta 0/\beta 0$, qui sont les patients les plus graves ? C'est hors AMM, mais vous l'avez mentionné. Je reprends les éléments à ajouter.

M. le D^r LENGLINE.- Je dirais que ce n'est pas à mentionner. Des essais cliniques ont été menés avec ce produit dans cette population et ils ont arrêté le développement.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- OK. Nous écartons cela.

M. LE PRÉSIDENT.- Le registre est dans l'AMM.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Mais si vous y tenez, nous allons le marquer dans « suivi et demande de données ».

Nous proposons de l'adopter la prochaine fois pour vous donner l'opportunité de réagir sur la rédaction.

M. LE PRÉSIDENT.- Nous pouvons attendre effectivement la prochaine réunion.

Merci beaucoup pour ce dossier lourd mais intéressant.

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