



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercrèdi 27 mai 2020

Seul l'avis de la CT fait foi - Occurrences 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. GIVLAARI 189 mg/ml — Inscription

(L'expert, Laurent Gouya, entre en séance.)

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- L'expert est auditionné dans le cadre de l'expertise de la charte.

M^{me} GATTULLI pour la HAS.- Oui, parce qu'il avait des liens avec le laboratoire, notamment des frais de déplacement, mais pas de rémunération. C'est pourquoi nous l'auditionnons.

M. LE PRÉSIDENT.- Bonjour à nouveau à Laurent Gouya.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- M. Gouya est-il là ?

M. le P^r GOUYA.- Oui.

M. LE PRÉSIDENT.- Merci beaucoup de participer à l'évaluation de ce nouveau dossier. [REDACTED] reste le chef de projet. Tu as la parole.

[REDACTED], **pour la HAS.**- Rapidement, avant de laisser la parole au professeur Gouya, vous voyez maintenant la demande d'inscription toujours aux collectivités de la spécialité Givlaari du laboratoire Alnylam, avec une AMM obtenue en mars 2020, dans le traitement de la porphyrie hépatique aiguë chez les patients de 12 ans et plus. La pathologie, la stratégie thérapeutique et le besoin vous seront rappelés par l'expert.

Le givosiran, la molécule qui compose le Givlaari, est un acide ribonucléique interférant synthétique qui va inhiber la synthèse de l'acide aminolévulinique synthase 1, ce qui va entraîner une réduction des taux circulants des précurseurs de l'hème, c'est-à-dire l'acide delta-aminolévulinique et le porphobilinogène.

Ce sont des pathologies à manifestations neurologiques variées, mais qui ont toutes en commun des crises aiguës avec un syndrome douloureux abdominal intense. C'est une situation d'urgence grave, avec des complications neurologiques. À savoir que la majorité des patients ont une à quelques crises dans leur vie, suivies d'une rémission. Dans moins de 10 % des cas, celles-ci sont récidivantes et invalidantes. Les crises vont altérer la qualité de vie de façon majeure.

Les résultats déposés à l'appui de cette demande sont issus de l'étude pivot ENVISION. C'est une étude de phase III randomisée menée en double aveugle comparant Givlaari au placebo chez les patients atteints de porphyrie hépatique aiguë. Dans les porphyries, il y a quatre types. La porphyrie aiguë intermittente, la plus fréquente, la coproporphyrine héréditaire, la porphyrie Variegata et le déficit d'un acide delta-aminolévulinique déshydratase.

Dans l'étude ENVISION, 94 patients ont été randomisés, 46 dans le groupe placebo et 48 dans le groupe givosiran. Ce sont en grande majorité des femmes, 90 %, d'âge moyen de 39 ans. Aucun patient adolescent entre 12 et 18 ans n'a été inclus dans l'étude. Un seul patient avait plus de 65

ans. Les patients étaient atteints de porphyrie aiguë intermittente, un sous-type de porphyrie hépatique aiguë dans près de 95 % des cas. À noter aussi qu'il s'agissait d'une maladie ancienne et généralement sévère, diagnostiquée depuis 10 ans en moyenne, de risque cytogénétique intermédiaire ou défavorable dans plus de 80 % des cas, avec un nombre médian sur les six mois précédant l'inclusion de trois crises sévères, soit un taux annualisé médian de huit crises. Dans plus de 40 % des cas, les patients recevaient à l'inclusion une prophylaxie par hémine humaine hors AMM, puisque l'hémine humaine n'a une AMM que dans le traitement des crises et non pas dans le traitement prophylactique.

Le traitement par givosiran dans l'étude était injecté en sous-cutané à la dose 2,5 mg/kg une fois par mois, conformément à la posologie validée par son AMM. Les six premiers mois de l'étude, c'était en double aveugle, donc les patients pouvaient recevoir soit le traitement par givosiran ou un placebo et on rentrait dans une phase d'extension en ouvert après un cross over. Tous les patients pouvaient recevoir le givosiran.

Le critère de jugement principal d'efficacité était le taux annualisé de crises de porphyrie sévères, nécessitant une hospitalisation, une visite médicale urgente, ou l'administration d'hémine IV à domicile chez les patients atteints de porphyrie aiguë intermittente, sous type des porphyries hépatiques, et au cours de la période de six mois en double aveugle. À l'issue de cette période, le taux annualisé de crises a été de 3,2 dans le groupe givosiran versus 12,52 crises dans le placebo, soit une différence de 9,33 crises, une différence statistiquement significative en faveur du groupe givosiran.

Les résultats sur les critères de jugement secondaires hiérarchisés ont confirmé la supériorité du givosiran par rapport au placebo sur la réduction du taux annualisé de crises dans la population générale des patients atteints de porphyrie hépatique et sur la diminution des taux urinaires des précurseurs, ainsi que sur le taux annualisé de jours d'administration d'hémine et sur les scores hebdomadaires moyens de douleur.

Concernant la tolérance, si je m'arrêterai là, il y avait un peu plus d'événements indésirables, notamment sévères, graves, et ayant entraîné l'arrêt du traitement dans le groupe givosiran. Parmi les plus fréquents, nous notons des altérations de l'état général, des réactions au site d'injection, des événements indésirables rénaux et des augmentations des transaminases.

Sur les événements indésirables graves et ceux qui ont entraîné l'arrêt du traitement, c'étaient principalement des atteintes hépatiques et rénales chroniques.

Il n'y a pas eu de contribution d'association de patients, mais vous avez reçu trois rapports d'expertise, celui de M. Gouya, celui de M. Mercier et celui de M. Clanet.

M. LE PRÉSIDENT. - Vous avez la parole, Monsieur Gouya.

M. le P^r GOUYA. - Merci, Monsieur le Président. Monsieur Marfat a fait un formidable résumé de la situation. Nous avons un médicament qui, contrairement à Scenesse, a une efficacité physiopathologique. La crise de porphyrie est due à l'induction hépatique de la voie de

biosynthèse de l'hème, qui cherche à compenser une consommation d'hème, le plus souvent, celle-ci est due à des phénomènes extérieurs, prise de médicament, un stress, cela peut être dû aussi à des phénomènes endogènes, comme le cycle menstruel chez ces dames. Cela explique que, pour 100 patients symptomatiques, 80 à 85 sont des femmes. Les quelques autres sont des hommes.

Les quelques points sur lesquels je voudrais attirer votre attention sont les suivants. Il y a l'histoire naturelle des porphyries. Pour le traitement, son efficacité globale, j'en redirai quelques mots, mais [REDACTED] a bien résumé les choses. En dernier lieu, ce seront deux focus, un sur les patients pour lesquels givosiran semble le plus pertinent dans l'approche thérapeutique, les types de patients. Il y a aussi une discussion intéressante autour des signaux de safety.

Pour revenir sur l'histoire naturelle de la maladie, un point est saisissant dans ces pathologies, il y a des défauts majeurs de la pénétrance chez les patients ayant des mutations dans le gène responsable des porphyries hépatiques aiguës, notamment dans la plus fréquente, la porphyrie aiguë intermittente.

Des équipes ont montré que la prévalence de ce trait héréditaire dans les populations caucasiennes et afro-américaines est entre un pour 1 000 et un pour 2 000. En France, cela fait près de 60 ou 70 000 porteurs de ce trait héréditaire. Vous sommes le seul centre à porter de façon définitive le diagnostic de porphyrie hépatique aiguë. À un moment ou à un autre, tous les patients passent par notre intermédiaire. Depuis 74, date de création du centre, 640 patients ont été diagnostiqués, un peu moins, 635, comme porteurs du trait de la porphyrie intermittente.

À partir de ces cas indexés, nous avons fait des enquêtes familiales. Nous en avons dépisté 1 300 de plus, donc en tout près de 2 000 sur 60 000. La quasi-totalité des patients porteurs de ce trait héréditaire se promène dans la nature. Vous en avez soigné plein. Ils n'ont jamais eu aucun symptôme, n'en auront aucun de leur vie, alors qu'ils prennent des médicaments contre-indiqués, prennent la pilule, boivent de l'alcool, alors qu'il ne faut pas.

Pourquoi des patients sortent-ils du chapeau et font-ils des formes sévères ? Nous n'avons pas de réponse très claire à ce jour. La difficulté, c'est savoir qui traiter.

Si nous allons vers l'efficacité du médicament, je ne vais pas redire ce que vient de dire [REDACTED]. Elle est parfaite, excellente. Elle permet de sauver des patients qui présentaient des formes chroniques sévères avec des administrations hebdomadaires pour nombre d'entre eux d'argente d'hémine, aboutissant à la destruction de leur réseau veineux, de multiples portacath. J'ai une dame dans une situation terrible, parce qu'on ne pouvait plus lui mettre de portacath, il n'y avait plus d'accès veineux profond. Nous étions au 10e ou au 11e portacath. À chaque crise, il fallait mettre une voie centrale, par voie jugulaire par anesthésie au bloc. (*Inaudible*)

Nous avons dû mettre une fistule artérioveineuse pour retrouver une voie d'abord. Elle est traitée par givosiran. Elle n'a pas eu la chance d'être dans le groupe médicament d'emblée, mais elle a été d'abord sous placebo et puis a bénéficié du traitement. En trois ou quatre mois, la situation est passée de catastrophique à tellement bonne que la patiente déprimait. Elle ne comprenait

pas pourquoi elle n'avait plus d'injection, de douleur, qu'elle ne souffrait plus, que rien ne la ramenait à la porphyrie. Nous l'avons mise sous antidépresseurs. Elle va bien, elle a même amené du champagne la dernière fois que nous l'avons vue.

C'est une révolution médicale comme nous n'en voyons jamais. Je fais partie des générations qui ont vu apparaître l'épidémie d'hépatite C et sa disparition avec les traitements que vous connaissez. C'est la même chose avec les complications chroniques de la porphyrie aiguë intermittente, en particulier. Il faut savoir que l'utilisation d'alginate d'hémine, si c'est un médicament très efficace pour traiter la crise aiguë, il est inefficace pour traiter les complications chroniques des porphyries. Ce médicament a sauvé des vies, remarquable, à chérir. Mais dans les travaux effectués il y a quelques années sur les modèles murins, nous avons pu montrer que cela induisait une inflammation chronique au niveau hépatique favorisant l'induction de l'enzyme HO-1 qui elle-même favorise le catabolisme de l'hème, et donc la réinduction de l'enzyme ALAS1, qui est régulé par le pool d'hème libre.

L'utilisation de l'alginate d'hémine dans les complications de porphyrie l'a été faite d'autre chose, mais avec des résultats inégaux. Des patients ont bien bénéficié des administrations préventives, mais au prix d'une destruction du réseau veineux et d'une hémochromatose secondaire chez nombre de patients. La patiente numéro 1 de l'étude ENVISON recevait une ampoule d'alginate d'hémine par semaine, mais faisait une à deux crises de porphyrie sévère par mois qui nécessitait l'administration supplémentaire de quatre à cinq ampoules d'alginate d'hémine. Cette dame n'a plus de symptômes et elle est sevrée d'alginate d'hémine et de la morphine.

Les résultats dans ce groupe de patients sévères sont exceptionnels avec la plupart des patients qui, en quelques mois, deviennent pratiquement asymptomatiques. C'est saisissant.

M. LE PRÉSIDENT. - Merci beaucoup. Je cède la parole. Nous avons pris beaucoup de retard et nous risquons de pénaliser les autres médicaments et les autres experts. Je vous demande d'être brefs. Michel Clanet et Jean-Christophe Mercier.

M. le P^r CLANET. - Merci de me donner la parole.

Je fais partie de ces neurologues qui ont vu, en tant que responsables de soins intensifs, des patients présentant des crises aiguës de porphyrie, avant que nous ayons l'hémine. Je me souviens de la gravité de cette situation.

Le premier élément, c'est l'apparition de l'hémine. La Haute Autorité de Santé avait considéré un SMR important et un ASMR de niveau II. Nous sommes dans une situation où nous avons un médicament, je suis d'accord avec ce que dit l'expert Laurent Gouya, qui représente une innovation thérapeutique tout à fait importante.

Vous avez répondu en partie à mes questions, mais je voudrais les reposer ici. La première question, c'est l'indication précise que vous allez retenir, le périmètre de la population que vous allez traiter. Vous avez signé en premier l'étude EXPLORE. C'est l'étude épidémiologique des

patients graves. Devons-nous considérer que la population que nous allons vous proposer de traiter est cette population-là ? Ou considérez-vous qu'il faille étendre à une population plus large ?

Par ailleurs, nous sommes dans une situation d'une maladie qui est génétique, dans laquelle nous avons des données robustes sur six mois. Même si dans l'année qui suit, nous voyons que l'effet thérapeutique se maintient, nous nous rendons compte qu'un certain nombre de patients continuent d'avoir des crises, même si elles ont été réduites de manière importante. L'effet thérapeutique se maintient-il ou va-t-il se maintenir dans la durée ? Avez-vous mis en place les éléments et les registres nécessaires pour répondre à cette question ?

Enfin, sur le niveau de safety du médicament, nous avons déjà vu un ARN interférant du même laboratoire, mais dans une autre pathologie. Je rappelle que ces médicaments ont des inconvénients au niveau du foie et du rein. Je voudrais que vous nous donniez quelques informations sur ce sujet. Voilà mes trois points de discussion.

M. le Pr GOUYA.- Merci, Monsieur. Vous posez des questions plus qu'importantes. Pour le périmètre, c'est le débat. Si nous considérons les patients de l'étude ENVISION, ce sont les plus sévères, qui représentent entre 10 et 15 % de toutes les patientèles au monde. En France, c'est environ 30 ou 35 patients. Pas plus.

Si nous incluons les patients avec maladies dites intermittentes, entre une et trois crises par an, les patients chroniques étant définis par le réseau européen comme ayant au moins quatre crises par an, donc c'était la population de ENVISION. Si nous ajoutons les patients qui ont entre une et trois crises, et pour lesquels il est intéressant de supprimer ces crises, car elles peuvent être très sévères, nous rajoutons le même nombre de patients, une trentaine.

J'ai mentionné dans mon rapport que, dans certains cas, cela peut être intéressant, chez tous les patients porphyriques qui ont des pathologies indépendantes, très sévères, un cancer, une chirurgie lourde. Avoir une couverture par givosiran pendant ces moments serait utile. Nous avons eu des patients qui n'ont pas eu de prise en charge carcinologique efficace, parce que les médicaments proposés étaient inducteurs et que les praticiens avaient peur de déclencher des crises de porphyrie. C'est embêtant. Nous avons une patiente avec obésité morbide et une porphyrie aiguë intermittente. Les endocrinologues avaient demandé une chirurgie bariatrique. Les chirurgiens l'ont refusée, car l'amaigrissement est un facteur de risque important de déclenchement de crise. J'ai proposé la mise sous givosiran préventive.

Le débat est sans doute assez ouvert. Un élément nous a perturbés, une étude que nous avons menée pour le dépistage des complications chroniques des patients porphyriques. Nous avons posé la question : combien de fois par an avez-vous des symptômes aussi sévères que lors de la crise inaugurale que vous avez présentée ? Près de la moitié des patients ont répondu qu'ils avaient au moins une fois par an ce type de douleur. Nous recommençons un questionnaire plus précis, car cela semble excessif. Nous avons quelques doutes sur le fait d'avoir peut-être sous-estimé le nombre de patients avec des crises sévères. Je serais surpris. Les praticiens qui s'en

occupent devraient revenir vers nous pour les aider à la prise en charge, ce qui n'est pas le cas a priori.

Sur le registre, cela va être mis en place. C'est en train d'être développé par le laboratoire Alnylam. C'est recommandé par l'EMA. Il faudra suivre sur le long terme les patients. En termes de bénéfices et en termes d'incidents, de safety. Cela se met en place et c'est indispensable.

Une information, les patients qui étaient dans la phase 1-2 sont maintenant traités depuis trois ans par givosiran. L'amélioration au fil du temps se confirme avec des patients sans crise sur les 16 patients.

Sur les signaux de safety mentionnés, c'est très important, et c'est un point qui me semble vraiment requérir beaucoup de vigilance. Pour les transaminases, les chiffres les plus récents sur les données qui ont été obtenues à partir des gènes de base, les derniers, en février en particulier, nous sommes à un peu plus de 15 % de patients qui vont faire une augmentation de transaminases. C'est étrange. Je n'ai aucune idée de comment cela marche. C'est entre le troisième et le sixième mois, sans récurrence.

Nous arrêtons le traitement ou nous baissons un peu la posologie, et puis nous remontons à une posologie normale et cela ne récidive pas. Dans l'ATU nominative, nous avons la patiente 1 qui a fait une augmentation des transaminases, des ALAT, à 25 fois la limite supérieure de la normale. C'est revenu à la normale en un mois et demi. Nous avons réinjecté la patiente et elle n'a pas augmenté ses transaminases.

M^{me} le Dr DEGOS. - Elle n'est pas biopsiée.

M. le Pr GOUYA. - Elle est à Toulon, à Sainte-Anne. Le professeur Faivre n'a pas jugé utile de la biopsier.

Pour le signal de rein, c'est à prendre en considération. Parmi les deux patientes qui ont présenté un effet adverse sérieux, et qui ont été hospitalisées, une est française. C'est la patiente n° 2. Elle a 35 ans. Elle avait une fonction rénale déjà altérée. C'est un problème fréquent parmi les patients ayant une porphyrie intermittente. Ce sont des atteintes tubulo-interstitielles et micro-artérielles. Cette dame a fait une poussée d'insuffisance rénale aiguë justifiant une hospitalisation et une biopsie, réalisée par Nicolas Pallet à l'HEGP. Elle n'avait que des lésions habituelles des atteintes tubulo-interstitielles et micro-artérielles. Il n'y avait pas d'atteinte évoquant une réaction immunologique ou inflammatoire au niveau du rein.

La dame a récupéré, elle a retrouvé des valeurs de créatinine qui étaient celles d'avant l'inclusion dans ENVISION. Actuellement, sa créatinine fait le yo-yo, sans évolution tendancielle négative.

Sur la moitié des patients sous médicament, il y a une petite dégradation de la fonction rénale avec une baisse du débit de filtration glomérulaire, et une petite augmentation de la créatinine sanguine, qui semble se stabiliser et de ne pas se dégrader plus sur le long terme. C'est un signal à surveiller. Je ne peux pas garantir qu'il n'y ait pas quelque chose sur le plus long terme.

La question qui est intéressante, puisque la dégradation de la fonction rénale est considérée comme la conséquence de la toxicité de l'ALA au niveau rénal, est de savoir si la baisse de la production d'ALA sur le plus long terme ne peut pas avoir d'effet bénéfique. Il n'y a pas de démonstration.

Enfin, et cela n'a pas été mentionné par le laboratoire, car ils ont commencé leur exposé à partir de la phase ouverte issue de la phase 1-2, il y a eu un décès dans la phase 1-2. Une jeune femme de 32 est décédée d'une pancréatite aiguë, qui avait des antécédents de pancréatite chronique. Le médicament n'a pas été impliqué dans le déclenchement de cette poussée de cette pancréatite aiguë létale, puisqu'elle est décédée.

Plusieurs patients ont eu les enzymes pancréatiques et ont fait un peu le yo-yo parmi les patients de ENVISION. Parmi l'ATU, le deuxième patient que nous avons inclus a fait une poussée de pancréatite biologique, sans symptômes. Il a été pris en charge par les hépato-gastro-entérologues de l'hôpital. Un avis a été pris auprès de Philippe Lévy. Le patient a été suivi durant quelque temps. Sa lipase est montée à plus de 1 000. Nous avons attendu avant de réinjecter après avis du pancréatologue et des hépato-gastro-entérologues. Nous avons réinjecté, c'est remonté à plus de 1 000. À chaque fois, Philippe Lévy dit qu'il n'y a pas de symptômes.

Nous sommes un peu mal à l'aise. Ce patient avait déjà la lipase qui faisait le yo-yo avant d'être sous givosiran. Il est injecté quand la lipase est normale. Les valeurs n'ont jamais été aussi élevées chez ce patient. Il y a un signal de safety qui justifie une bonne surveillance des patients et une distribution du médicament auprès de gens qui vont faire attention à ces signaux pour ne pas prendre de risque inconsidéré.

M. LE PRÉSIDENT.- Merci. Jean-Christophe, veux-tu ajouter quelque chose ou poser une question ?

M. Le Pr MERCIER.- Non, le grand plaisir est d'avoir travaillé sur le dossier, d'avoir pu correspondre avec Laurent. Cela m'a donné une opportunité fantastique de découvrir la maladie et d'aller plus loin dans la connaissance. Je souhaite citer une de ses phrases de conclusion de son rapport : « C'est une rupture thérapeutique que peu de praticiens ont la chance de rencontrer dans une vie professionnelle. »

Nous pouvons l'imaginer. C'est un plaisir de voir un tel dossier qui a cherché à corriger la physiopathologie de cette maladie par une thérapeutique innovante et moderne.

M. LE PRÉSIDENT.- C'est vrai. Merci. Cela a été souligné par l'expert. Dans les premiers mots, il a dit que nous avions « un abord physiopathologique » pour traiter la maladie, et la traiter de façon spectaculaire. Nous sommes très en retard, mais il y a la place pour quelques questions.

M. le Dr BLONDON.- Une question rapide. L'effet du médicament est spectaculaire sur le nombre de crises. J'ai vu que, dans cette pathologie, il y avait également des manifestations neurologiques chroniques de type polyneuropathie. Le médicament influence-t-il l'histoire naturelle sur le plan de cette pathologie ?

M. le P^r GOUYA.- À ce jour, nous n'avons pas d'élément de réponse. Nous en avons sur la qualité de vie, avec une amélioration très franche, qui est stable dans le temps et qui s'amplifie. Sur la polyneuropathie, je serais surpris. Le plus souvent, les lésions neurologiques résiduelles observées sont le fruit de crises initiales diagnostiquées et traitées un peu tard avec des déficits moteurs, chez qui nous avons des atteintes axonales sévères. Les gens ont des gouttières, des déficits sur les releveurs au niveau des mains.

Une patiente de ENVISION avait un déficit sur les releveurs résiduels de sa crise inaugurale qui n'étaient pas encore constitués. Au testing, c'était 1 ou 1,2. La dernière fois, la dame m'a dit : « Regardez, les doigts remontent ». Le testing s'est un peu amélioré. C'est à prendre avec beaucoup de précautions.

M. LE PRÉSIDENT.- S'il n'y a pas d'autre question, nous vous libérons et vous remercions. Vous êtes passionné et passionnant. Nous avons eu de beaux dossiers.

(L'expert quitte la visioconférence.)

M. le P^r CLANET.- Je voudrais faire un commentaire sur la neuropathie. Dans les poussées graves de porphyrie aiguë intermittente, pendant la phase aiguë, il y a une telle toxicité, une neuropathie axonale s'installe comme un Guillain-Barré grave. Si le patient a installé des séquelles, il va les garder. La récupération se fera difficilement. L'effet sur une neuropathie de la récurrence des crises ne pourra se voir que dans un suivi prolongé.

M. LE PRÉSIDENT.- Oui, autant, nous pouvons les prévenir, autant, nous ne pouvons pas les guérir.

M. le P^r GUILLOT.- J'ai deux questions. Je pense que le dossier est assez limpide. J'ai deux problèmes. D'une part, l'AMM est très large. C'est un peu la question de Michel. Il faut quand même mieux préciser l'indication ou pas. Nous avons vu qu'il y avait des formes assez variables.

Par ailleurs, c'est quand même l'incertitude sur le long terme du maintien de l'efficacité de ce type d'approche par ARN interférent. Ce sont mes deux questions qui me permettraient d'affiner mon vote.

M. le P^r CLANET.- Je suis tout à fait d'accord sur le sujet. Il faut vraiment restreindre à ce petit groupe de patients qui a des crises récurrentes. Il l'a bien analysé dans ENVISION. Le reste des indications proposées, il faudrait quelques études complémentaires pour démontrer que c'est efficace.

Enfin, sur le long terme, nous sommes bien d'accord que nous avons besoin d'avoir, comme pour toutes ces nouvelles innovations, en particulier ces ARN interférents, beaucoup de recul pour nous faire une idée plus précise de l'efficacité dans une maladie héréditaire. C'est d'accord.

Une ASMR II et un SMR important me paraissent, comme pour l'hémine, corrects.

M. LE PRÉSIDENT.- Il a spécifié qu'il y avait plusieurs groupes, avec des plus sévères, trois ou quatre crises par an, une à trois crises par an. Nous ne pouvons pas entrer dans le détail. Si l'on dit « crise récurrente », cela suffit.

M. le P^r CLANET.- Nous avons des données dans une étude, cela correspond aux patients de ENVISION. Il faut coller aux données que nous avons.

M. LE PRÉSIDENT.- D'accord.

M. le P^r CLANET.- Je ne sais pas ce qu'en pensent Jean-Christophe et [REDACTED] ? Le reste donnerait lieu à des études observationnelles.

M. le P^r DUFOUR.- J'ai une remarque dans le champ de prescription. Il faut peut-être laisser une certaine liberté pour ces centres experts dans certaines circonstances. Il nous a rappelé le patient qui devait être opéré et pour lequel il a prescrit. Cela entre dans les cas particuliers. Il ne faut pas être fermé et il faut des discussions au cas par cas dans les centres de référence. Il a parlé des cancers à opérer. Il y a probablement des circonstances où l'on peut aller au-delà.

M. le P^r CLANET.- Je rappelle qu'il faudra sans doute, même si ce n'est pas le sujet, faire une étude médico-économique de ces médicaments. Je rappelle qu'aux États-Unis, le prix est extrêmement élevé.

M^{me} le D^r DEGOS.- Du moment qu'il a une ASME supérieur à III, il l'a automatiquement. Ce n'est pas la peine de le dire.

M. LE PRÉSIDENT.- Je suis sensible à la remarque de Patrick. À partir du moment où les prescriptions seront faites en centre de référence, où le produit sera disponible, faut-il souligner que des cas particuliers pourront bénéficier de ce traitement ?

(Conversations croisées.)

M. le P^r DUFOUR.- Le problème, c'était de ne pas fermer complètement sur une indication précise, s'il n'y a rien au-delà.

M^{me} le D^r DEGOS.- Quel est le nombre de crises par an dans l'étude ?

[REDACTED], pour la HAS.- Huit crises par an.

M. le P^r GUILLOT.- « Deux crises de porphyrie nécessitant une hospitalisation ».

[REDACTED], pour la HAS.- Sur six mois.

M^{me} le D^r DEGOS.- Soit quatre par an.

[REDACTED], pour la HAS.- Cela correspond aux crises récurrentes. Pour rebondir sur ce que disait Michel, l'expert est d'accord sur le fait que l'indication est très large, mais il est favorable à ce que

ce ne soit pas restreint uniquement aux crises récurrentes, soit plus de quatre par an, mais qu'il y ait aussi les crises intermittentes, moins de quatre par an, mais il y en a plusieurs dans l'année, et aux patients avec des comorbidités, comme il l'a dit.

M. le P^r CLANET.- Le taux moyen de crises était de 12,50 dans le groupe placebo.

[REDACTED], pour la HAS.- Il y a une question sur une éventuelle restriction, cela n'a pas été évoqué, sur la population pédiatrique. Quand j'ai discuté avec l'expert, il était plus favorable à la restriction sur l'âge, parce qu'il n'y a pas eu de patient pédiatrique dans l'étude. L'efficacité, nous ne savons pas si elle est extrapolable, et encore moins la tolérance. Il y avait une potentielle restriction sur l'âge, plutôt que sur le nombre de crises, selon l'expert.

M. le P^r CLANET.- C'est là où il faut avoir une discussion. Je ne sais pas combien il y a de patients dans l'adolescence. Les neuropathies surviennent et s'aggravent au fur et à mesure des crises. Si nous voulons éviter, à l'âge adulte, si cela commence à l'adolescence, une neuropathie grave, il faut les traiter.

[REDACTED], pour la HAS.- Avant l'adolescence, cela n'existe pas, selon l'expert. Un patient français a reçu le givosiran, de moins de 18 ans, de 16 ou 17 ans.

M. le P^r CLANET.- Je ne sais pas répondre sur le nombre de patients dans l'adolescence.

M. LE PRÉSIDENT.- Les questions justifient le caractère large de l'AMM. Devons-nous restreindre ? Nous nous posons la question. Que souhaitez-vous ?

M. le P^r CLANET.- Il faut une restriction sur les patients avec crises récurrentes fréquentes le justifiant.

M. LE PRÉSIDENT.- Nous disons « crise récurrente ».

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- L'AMM est très large. Les critères d'inclusion sont plus restreints. Parfois, vous faites un SMR uniquement, si nous reprenons les critères, c'est : « Ayant une maladie documentée de porphyrie aiguë avec une maladie active et au moins deux crises de porphyrie nécessitant une hospitalisation, une visite médicale urgente ou un traitement par hémine IV à domicile au cours des six mois précédant le screening. » Cela couvre les cas de plus de quatre crises par an et les cas particuliers avec moins de crises, mais qui sont dans des situations qui ont été décrites par l'expert. Vous pouvez coller aux critères d'inclusion de l'étude.

M^{me} le D^r DEGOS.- Ce serait bien.

M. le P^r CLANET.- Oui.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Vous le faites dans ces situations. Je ne vois pas de consensus qui émerge sur l'exclusion des patients de 12 à 18 ans. L'AMM est large aujourd'hui. Vous pouvez aussi recommander que ce traitement soit possible chez les patients à partir de 18 ans, faute de données chez la tranche d'âge 12-18 ans.

M^{me} le D^r DEGOS.- Il faut peut-être encourager de futures études en 12-18 ans.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Vous pouvez le demander aussi.

M. LE PRÉSIDENT.- Recommander, c'est sûr, mais nous n'autorisons pas de 12 à 18 ans.

M^{me} le D^r DEGOS.- Nous recommandons et cela laisse ouvert, si besoin.

M. Le P^r MERCIER.- Voici la réponse de Laurent Gouya, puisque je lui posais la question sur les enfants : « Les crises neuro-viscérales avant la puberté sont exceptionnelles. Nous en avons identifié une chez un jeune garçon de huit ans. J'ai demandé à Jean-Charles s'il y a des précisions. »

M. LE PRÉSIDENT.- Nous pouvons passer au vote en partant du principe que l'on va se caler sur les critères d'inclusion de l'essai clinique, avec une restriction de 12 à 18 ans, et sur le nombre de crises.

Nous n'avons pas parlé d'ISP, mais le laboratoire a demandé un ISP. Nous sommes dans un cas de maladie grave, de traitement extrêmement efficace. Je n'ai plus les autres critères en tête. Cela autorise un ISP.

M. Le P^r MERCIER.- Et le parcours de soins est considérablement modifié. Au lieu d'être hospitalisé pour l'hémine, c'est une injection en ADJ, ou à domicile, en sous-cutané.

M. LE PRÉSIDENT.- Nous votons ISP, SMR et ASMR.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Dans le périmètre restreint, puisque nous ferons voter le miroir après.

(Il est procédé au vote par appel nominal.)

Résultat du vote :

ISP : unanimité

SMR important : 20 voix

ASMR I : 20 voix

M. LE PRÉSIDENT.- Ai-je coupé la parole à Bernard ?

M. le P^r GUILLOT.- Non, je me serais manifesté.

M. LE PRÉSIDENT.- Nous passons au miroir.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Oui, ce sont les patients entre 12 et 18 ans et ceux qui ne répondent pas aux critères d'inclusion de l'étude rappelée précédemment.

M. le P^r DUFOUR.- Dans le miroir, mettons-nous les cas exceptionnels qui doivent être opérés pour lesquels nous pouvons faire le traitement ? C'est un élément important. Nous restons dans les critères prévus et un patient qui doit avoir une chirurgie bariatrique, c'est non.

M. LE PRÉSIDENT.- Pouvons-nous le mettre quelque part ?

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Oui, dans la stratégie thérapeutique.

(Il est procédé au vote par appel nominal.)

Résultat du vote :

SMR insuffisant : unanimité — 20 voix

M. LE PRÉSIDENT.- Un mode de rédaction sera assez précis. Je pense que nous avons tout vu.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Nous vous le soumettrons à l'adoption la semaine prochaine, le 3. Nous ajoutons votre demande de suivi, notamment des patients à un peu plus long terme. Une étude est prévue dans le cadre du PGR. Nous pourrions peut-être nous coller dessus. Nous avons noté votre demande de suivi et votre demande de précision dans la stratégie thérapeutique.

M. LE PRÉSIDENT.- Ce sont les événements indésirables que nous recherchons, notamment hépatiques et rénaux. Nous le citerons.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Nous mettrons dans la stratégie l'importance de la surveillance de la fonction hépatique.

M. le P^r CLANET.- Et l'indication dans les centres de référence, pour avoir un suivi correct.

[REDACTED], pour la HAS.- C'est prévu dans le RCP, que le traitement doit être instauré sous la supervision des centres de référence. Tous les risques cités sont prévus dans l'étude dans le cadre du PGR avec un registre, pour suivre la tolérance à long terme, notamment chez les patients pédiatriques, etc.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Nous allons l'endosser et le rappeler dans vos conclusions. Nous vous le faisons adopter le 3.

M. LE PRÉSIDENT.- D'accord. C'est un produit superbe. Nous avons beaucoup de chance de l'avoir évalué. C'est formidable.