



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 16 février 2022

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. Examen Inscription (CT) IDEFIRIX 11 mg (Imlifidase) (CT-19602) HANSA BIOPHARMA

M. Le P^r COCHAT, Président.- OK. On peut attaquer IDEFIRIX.

M^{me} GATTULLI, pour la HAS.- OK. Je fais rentrer l'expert et j'annonce les liens. Concernant ce dossier, il n'y a pas de déport. Concernant Marie-Noëlle Peraldi, il n'a pas été identifié de liens susceptibles à la mettre en situation de conflit d'intérêts.

(Marie-Noëlle Peraldi rejoint la séance)

M. Le P^r COCHAT, Président.- Bonjour Marie-Noëlle. Merci de nous rejoindre. Je te présente mes excuses d'emblée parce que je vais partir. J'ai eu une réunion et c'est Michel Clanet qui va prendre la présidence de la commission. On va examiner IDEFIRIX à la fois pour l'accès précoce et pour l'inscription dans le cadre du droit commun. On va écouter d'abord le chef de projet, ensuite toi, ensuite Patrick Niaudet, comme expert interne.

M. CLANET, Vice-Président.- On commence par l'accès précoce ou par le droit commun ?

M. Le P^r COCHAT, Président.- Dans l'ordre, c'est le droit commun.

M. CLANET, Vice-Président.- Très bien.

M. Le P^r COCHAT, Président.- Vous êtes d'accord Mesdames ? Sophie ?

M^{me} KELLEY, pour la HAS.- Oui.

Un chef de projet pour la HAS.- Bonjour à tous. Vous examinez aujourd'hui la demande d'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités, de la spécialité IDEFIRIX, 11 milligrammes, poudre pour solution à diluer pour perfusion. Il a obtenu une AMM conditionnelle en août 2020, qui a été renouvelée en 2021, dans le traitement de désensibilisation des patients adultes hyperimmunisés en attente d'une transplantation rénale ayant un *crossmatch* positif pour les antigènes d'un greffon disponible de donneurs décédés.

L'utilisation d'IDEFIRIX, qui doit être réservée aux patients ayant une probabilité faible d'être transplantés dans le cadre du système de répartition et d'attribution des greffons en vigueur, y compris dans le cadre des priorités et/ou programmes destinés aux patients hyperimmunisés.

Le laboratoire sollicite l'inscription d'IDEFIRIX dans un périmètre qui est restreint de l'indication de l'AMM, à savoir uniquement chez les patients non éligibles aux techniques expérimentales de désimmunisation actuellement utilisées, soit selon le laboratoire, lorsque ces tentatives de déshumanisation expérimentale ont échoué ; ou que le contexte clinique et immunologique ne permet pas d'anticiper une efficacité de ces tentatives de désimmunisation ; ou que l'extrême lourdeur des stratégies actuelles les rend incompatibles avec l'organisation du centre de transplantation.

Néanmoins, et pour rappel, la commission devra se prononcer dans l'entièreté de l'AMM.

A noter qu'en parallèle, le laboratoire a déposé une demande d'accès précoce dans ce même périmètre restreint de l'AMM, uniquement chez les patients non éligibles aux techniques expérimentales de désimmunisation. Comme vous l'a dit Monsieur Cochat, ce dossier vous sera présenté juste après.

Le principe actif d'IDEFIRIX, c'est l'implifidase. C'est une protéase à cystéine dérivée de l'enzyme dégradant les immunoglobulines G, qui clive les chaînes lourdes de toutes les sous-classes d'IgG humaines. IDEFIRIX a le statut de médicament orphelin et il s'administre sous forme d'une injection intraveineuse de 15 minutes dans les 24 heures précédant la transplantation et, au besoin, d'une seconde dose, peut être administrée dans les 24 heures suivant la première.

Il est à noter qu'IDEFIRIX a fait l'objet d'une ATU nominative pour un unique patient en 2019.

Cette demande d'inscription repose essentiellement sur des données non comparatives, qui sont issues de trois études ayant inclus des patients hyperimmunisés. Il y a l'étude 06, dite pivot, de phase II multicentrique, ouverte, d'une durée de six mois, qui avait pour objectif principal de démontrer l'efficacité d'IDEFIRIX pour obtenir une conversion du *crossmatch* de positif à négatif, en prégreffe chez 19 patients en échec d'une désimmunisation, non éligibles à une désimmunisation en raison du niveau de DSA.

Il y avait également l'étude 04, de phase I, II, ouverte, monocentrique, qui inclut 17 patients ayant subi des tentatives de désimmunisation et dont l'objectif principal était d'évaluer l'efficacité d'IDEFIRIX pour éliminer les anticorps dirigés quand les antigènes HLA du donneur.

Enfin, une étude observationnelle de suivi à cinq ans, dont seuls les résultats intermédiaires à trois ans sont disponibles. C'est une étude qui inclut l'ensemble des patients transplantés après traitement par IDEFIRIX, au cours de son développement clinique, à savoir dans les études 04, 06 et dans les études 02 et 03 de recherche de dose.

Il est également à noter que dans le cadre de l'AMM conditionnelle, des données supplémentaires sont attendues. Il s'agit notamment les résultats finaux de l'étude observationnelle de suivi à long terme qui sont attendus en 2023, et une étude d'efficacité post-autorisation qui est non comparative, mais qui inclura une cohorte de référence pour évaluer la survie du greffon. Les résultats à un an sont attendus en 2025, et les données de suivi à cinq ans en 2030.

Sur la base de toutes ces données, le laboratoire revendique un SMR important, une ASMR de niveau III et sollicite un intérêt de santé publique. Il estime la population cible à 184 patients par an.

Nous avons sollicité l'expertise du Professeur Marie-Noëlle Peraldi ainsi que le Professeur Patrick Niaudet. Pour information, nous n'avons pas reçu de contribution de patients. Je leur cède la parole.

M. CLANET, Vice-Président.- Madame Peraldi, vous avez la parole. On vous écoute.

M^{me} le P^r PERALDI.- Bonjour. La molécule elle-même concerne la transplantation rénale. De très nombreuses études ont montré qu'indépendamment du bénéfice de qualité de vie, la transplantation rénale a un bénéfice de gain de quantité de vie qui est très net. Comme vous pouvez le voir sur cette diapositive, vous avez en bleu l'espérance de vie de la population générale, en rouge l'espérance de vie quand on est transplanté et en vert l'espérance de vie quand on reste en dialyse. J'ai encadré la tranche d'âge 55-60 ans, parce que c'est la plus représentée sur la liste nationale d'attente.

Mais vous pouvez voir qu'à partir de 75, ou 80 ans, dans toutes les autres tranches d'âge, il y a un bénéfice de survie très net. Par exemple, dans celle que j'ai ciblée, la survie en dialyse est à 7 ans, et celle après transplantation dépasse 14 ans. Il y a un gain de survie indiscutable qui pousse un peu à favoriser évidemment la transplantation rénale.

La transplantation rénale pose aujourd'hui deux problèmes principaux. Le premier problème, c'est la pénurie d'organes. C'est un peu hors sujet ici, encore que cela y revient de fait.

Le deuxième problème est lié au développement des anticorps anti-HLA dirigés contre le greffon. Ces anticorps anti-HLA dirigés contre le donneur sont appelés DSA pour *donor specific antibody*. Ils peuvent apparaître soit après la transplantation rénale, soit préexister, ce qui est loin d'être exceptionnel. Ils préexistent du fait de transfusion qui, même si elles sont moins fréquentes qu'avant, sont toujours là à l'occasion, dans les suites de grossesse et dans les suites de transplantation.

J'insiste un peu sur la troisième situation, les transplantations antérieures, parce que sur la liste d'attente d'Ile-de-France, quand j'ai regardé en 2019, 19 % des patients attendaient une deuxième, une troisième voire une quatrième greffe. Avoir déjà eu des transplantations par le passé, ce n'est pas rare du tout. Quand on a eu des transplantations par le passé, on a développé des anticorps anti-HLA.

Ici, c'est juste un petit schéma explicatif pour dire que ces anticorps anti-HLA, après la transplantation rénale, vont évidemment circuler dans le capillaire rénal, venir se coller aux molécules HLA de classe 1 et HLA de classe 2, exprimés par les cellules endothéliales, activer le complément, activer la cellule endothéliale, donner éventuellement des microthromboses. L'ensemble de ces lésions correspond au rejet humoral. Quand on regarde toute une population de greffés, quel que soit son degré d'anticorps anti-HLA, l'incidence du rejet humoral est d'environ 12 ou 15 %. Elle est plus élevée quand les patients ont beaucoup d'anticorps anti-HLA. Surtout, on admet que ce rejet humoral est la cause de 40 % de perte de greffons. C'est donc quelque chose de relativement important.

Ces anticorps anti-HLA sont causes de rejet aigu humoral, puis de rejet chronique humoral, puis de perte du greffon, mais ils peuvent aussi rendre la transplantation impossible. Je voulais juste vous rappeler qu'avant toute transplantation, on fait un test du *crossmatch*. Ce *crossmatch* consiste à mettre en évidence le sérum du receveur avec des lymphocytes T et des lymphocytes B du donneur (coupure son 1.15.52) ajout du complément.

Si les anticorps anti-HLA sont présents, ils vont venir se coller sur les cellules, activer le complément, liser les cellules, alors le *crossmatch* est positif et la greffe est impossible. Évidemment (coupure son 1.16.07) présent, mais pas dirigé contre le donneur, le *crossmatch* est négatif et la greffe est possible.

Ces anticorps anti-HLA sont détectés de façon de plus en plus précise. Auparavant, cela restait exprimé en pourcentage de cellules, exprimé en différentes molécules. Là, la technique est bien différente puisque c'est une technique dite Luminex, où sur chaque bille, vous collez une molécule HLA recombinante et l'anticorps ne va reconnaître que celle-là. Avec cela, vous obtenez des anticorps anti-HLA très forts. A 6 000 ou 7 000, vous êtes à peu près sûr que le *crossmatch* est positif.

Ensuite, vous avez des anticorps moins forts et on met la barre souvent entre 2 000 et 3 000 selon les pays du monde où on est. Ils peuvent être également faiblement positifs et à ce moment-là, ils sont acceptables. Ils ne rendront pas le *crossmatch* positif, et sont assez peu responsables de rejet humoral, sauf s'ils augmentent. Ou vous avez une réactivité nulle et c'est ce qu'on appelle les antigènes permis.

La désensibilisation, c'est une vraie question d'actualité. Comme je l'ai dit tout à l'heure, c'est à cause de la précision des détectations des anticorps anti-HLA. En France, nous l'exprimons en taux de greffons incompatibles, le TGI. Dans les publications, c'est ce qu'on appelle le *Panel Reactive Antibodies* PRA, mais cela revient au même.

Quand vous avez un TGI à 99 %, cela veut dire que 99 % des greffons proposés à l'échelon national au cours des cinq dernières années, vous ne pouvez pas en bénéficier parce que vous avez des anticorps dirigés contre ces greffons. Quand on a 99 %, on est quasi un ingreffable, malgré la priorité hyperimmunisée donnée par l'Agence de biomédecine et malgré le programme dit Antigènes permis.

Mais tous les patients hyperimmunisés n'ont pas assez d'antigènes permis pour bénéficier du programme Antigènes permis.

C'est une situation fréquente et un peu désespérante. On le voit même dans le peu d'études liées à l'implifidase. Ce sont des patients qui attendent souvent entre 10 et 20 ans sur la liste d'attente.

La deuxième raison qui fait de la désensibilisation une question d'actualité, c'est que ce nombre de patients hyperimmunisés a de fait augmenté. Parce que les indications de transplantation se sont élargies, parce qu'il y a de plus en plus de greffes multiples, etc. A titre indicatif, ils étaient considérés comme étant de 8 % en 2009. Même si les techniques de détection n'étaient pas les mêmes, je ne sais pas si la comparaison est très propre. Actuellement, c'est au moins 20 %.

La définition de l'hyperimmunisé, c'est TGI supérieur ou égal à 85 %. La désensibilisation est aussi d'actualité à cause de la pénurie d'organes. Parce que probablement que s'il y avait des organes pour tout le monde, personne n'aurait envie de prendre le moindre risque, et de faire une transplantation plus risquée sur le plan du rejet. Mais la pénurie d'organes va en s'aggravant. Les patients en attente de transplantation ne cessent d'augmenter : 17 000 environ sur la liste d'attente actuellement. Le nombre de patients transplantés augmente doucement, mais c'est 17 000 versus 4 000.

Comme je l'ai dit tout à l'heure, la tranche d'âge la plus touchée, c'est 55-65 ans. Au 3 mars 2021, il n'y a pas longtemps, on admet qu'il y a 3,3 receveurs pour un seul greffon. Cette pénurie pousse aussi à faire des transplantations dans des situations plus difficiles.

Enfin, la désensibilisation existe aussi parce que le bénéfice de survie, que je vous ai montré dans les premières diapositives, est démontré, même chez les sujets hyperimmunisés. Ici, c'est une publication dans le *New England* où il y avait des patients immunisés. Au départ, ils sont 1 000, donc un effectif tout à fait satisfaisant. Vous voyez que la courbe jaune de ces patients immunisés est de toute façon très supérieure en termes de survie des patients à la courbe bleue des patients restés sur la liste d'attente.

Le transplantateur brûle d'envie de jouer avec un nombre considérable de molécules. Les nouveaux anticorps monoclonaux anti-CD20, qui ne sont peut-être pas très nouveaux pour les hématologues, dont j'ai vu les noms passer. Il y a les inhibiteurs du protéasome, les anticorps anti-plasmocytes, le blocage de l'IL-6, le blocage du complément et la molécule qui nous intéresse.

Quand on parle de désensibilisation ou de désimmunisation, les traitements utilisés figurent sur cette diapositive. Elle est ciblée sur les transplantations donneurs vivants, AB ou incompatibles. Il ne faut pas regarder le timing de façon très précise, mais les molécules ou les traitements y sont. Dans l'échange plasmatique, il y a le rituximab, il y a les immunoglobulines polyvalentes. Quand arrive la transplantation, il y a évidemment le traitement d'induction et le traitement immunosuppresseur au long cours. Ce n'est évidemment pas applicable aux donneurs décédés dans l'urgence.

Ces protocoles de désimmunisation, aujourd'hui, sont destinés à quatre sortes de patients, mais en fait que trois.

- La première, ce sont les patients qui vont bénéficier d'une transplantation AB ou incompatible avec un donneur vivant. C'est fait avant la transplantation.
- Les patients qui vont bénéficier d'une transplantation HLA incompatible, qui ont un ou deux DSA, rarement plus avec donneur vivant, et bien sûr un *crossmatch* négatif. Là aussi, on a tout le temps de faire le protocole de désimmunisation puisqu'il y a un donneur vivant, c'est une greffe programmée, etc.

- La troisième situation, ce sont les patients sur liste d'attente qui sont des patients hyperimmunisés, avec des TGI à 99 %, donc ingreffables, et ceux à qui on essayait d'enlever les anticorps.

En fait, c'est très peu pratiqué aujourd'hui. Je sais que certaines équipes qui ont pu le faire ne le font plus. On ne le fait plus pour deux raisons. La première, c'est que l'efficacité est très modérée malgré tout. La deuxième, c'est que le traitement est très lourd et assez mal supporté. Quand vous commencez à donner avant la greffe, avant même tout traitement immunosuppresseur du rituximab du bortézomib, une fois, deux fois, trois fois, chaque cure de bortézomib étant représentée par quatre injections, vous avez la neuropathie périphérique à tous les coups, la thrombopénie. Ce n'est pas une bonne solution.

De plus, l'efficacité est transitoire. Si vous faites cela en attendant une greffe de donneurs décédés, il faut que vous ayez un greffon compatible pendant que les anticorps ont bien diminué. Or, l'expérience montre que cela n'arrive pratiquement jamais. C'est très peu pratiqué. Les Américains continuent à le pratiquer en utilisant le rituximab, le bortézomib, la splénectomie, des traitements très lourds.

La dernière indication de la désimmunisation, et la plupart des équipes le font, c'est en traitement préventif du rejet humoral après une transplantation de donneur décédé. Vous avez fait une transplantation. Le *crossmatch* était négatif. Le patient a des anticorps anti-HLA. Vous avez fait le *crossmatch* avec le sérum le plus récent, datant de moins de trois mois, puisque tous les patients hyperimmunisés sont obligés d'envoyer au laboratoire HLA, un sérum datant de moins de trois mois. Mais il se trouve que le jour de la transplantation, l'anticorps anti-HLA est revenu.

Dans ces cas, vous appliquez le protocole que j'ai montré tout à l'heure entre J0 et J10 post-transplantation. D'ailleurs, cela marche très bien. Il y a plusieurs publications qui montrent que cela donne de très bons résultats.

Venons-en au sujet de la cystéine protéase. Elle coupe les IgG en FAB'2, en FC et empêche toute fixation du complément et toute cytotoxicité.

Le schéma utilisé, puisqu'il y a assez peu de littérature, ce sont des patients qui n'ont pas eu de désensibilisation avant, mais de toute façon, en France, on ne le fait pratiquement plus. Le jour de la greffe, le *crossmatch* est positif. Comme il est positif, vous allez donner la molécule. Cette molécule va transformer un *crossmatch* positif en *crossmatch* négatif. Ensuite, vous allez faire une induction que vous pourrez faire de façon relativement précoce, ou de façon retardée selon la molécule que vous utilisez. Puisque la thymoglobuline, qui est le traitement d'induction le plus utilisé à ma connaissance en France, vous ne pouvez pas le donner en même temps que l'implifidase, sinon, cela va couper toutes les immunoglobulines. Ensuite, vers le septième jour, vous donnez des immunoglobulines comme dans les autres protocoles, puis du rituximab. C'est ce qui a été publié dans l'étude de Jordan sur laquelle on va revenir.

Les études disponibles sont un peu étonnantes dans la mesure où elles concernent très peu d'effectifs. Ce sont des études non randomisées et le recul est relativement court. J'ai résumé ici les principales données. Comme on a discuté précédemment avec le chef de projet, on se perd un peu dans les chiffres. J'ai eu beaucoup de mal, même après les données complémentaires qu'on m'a fait parvenir, de m'y retrouver exactement dans les chiffres. Malgré tout, qu'on s'y retrouve ou pas, c'est pour passer de 23 à 25, ou de 17 à 18 ou de 33 à 39. De toute façon, on reste dans des effectifs très faibles.

Ce que l'on peut dire des études, c'est qu'elles ont vraiment concerné des patients très immunisés d'un système HLA, puisque vous voyez que ce sont des équivalents TGI tous supérieurs à 95 % et même qui frôlent les 100 %. Le *crossmatch* positif est bien devenu négatif, l'ischémie froide est un peu longue

par rapport à ce qu'on voit (inaudible 1.27.07) est d'environ 35-38 %, mais c'est un taux auquel on peut s'attendre dans une population à faible taux d'anticorps. Le suivi le plus long, c'est l'analyse *poolée* qui est sortie il y a à peine quelques mois. La survie des patients est de 100 % et la survie des greffons à trois ans est de 84 % satisfaisante dans cette population à très haut risque, malgré les très faibles effectifs.

Les effets indésirables, je ne sais pas trop les analyser parce que les infections décrites ne m'ont pas l'air très supérieures aux infections que l'on observe de toute façon, chez cette population assez lourdement traitée. On ne peut pas en dire grand-chose. Je ne dirais rien de bien ciblé par ailleurs.

La conclusion des études était tout de même de transformer un *crossmatch* positif en un *crossmatch* négatif. Cela a été atteint. Cela marche et c'est quelque chose d'unique en transplantation rénale depuis le quart de siècle que j'en fais. Les *crossmatch* ont été négatifs, cela m'a un peu gênée, mais je ne suis pas sûr que cela doive être gênant, mais qu'il s'agisse d'un *crossmatch* réalisé par *facts*, où on voit simplement l'image de l'anticorps se fixant sur la cellule (inaudible coupure 1.28.43), qu'il s'agisse d'un *crossmatch* en cytotoxicité, qui est un test fonctionnel et qui est un peu plus dur.

Il y a eu un seul cas de rejet hyperaigu, si on regroupe les études, mais c'était un rejet médié par les IgM, comme on le voit de façon très rare, c'est vraiment exceptionnel. La molécule n'a pas pu marcher de fait. L'incidence des rejets aigus est élevée, 35 à 40 %, mais je m'attendais de toute façon à au moins 30 % dans cette population. Ces rejets sont accessibles à un traitement, même si l'évolution vers le rejet humoral chronique est fréquente. Le traitement du rejet humoral aigu, ce n'est souvent pas du tout la disparition des lésions histologiques. On ne passe pas d'un rein où l'on voit des choses au microscope à un rein où on ne voit plus rien. Souvent on passe d'une inflammation de type 3 à une inflammation de type 1, etc. Ce n'est pas la guérison complète. Cela semble permettre une survie des greffons satisfaisante.

J'avoue que malgré des études un peu limitées, c'est tout de même une (inaudible coupure 1.29.58). D'abord, c'est un médicament unique dans le domaine de la greffe, puisqu'il ne va pas mieux traiter telle ou telle complication post-transplantation, mais permettre la transplantation elle-même chez des patients pas souvent greffable.

Il n'y a pas d'alternative à ce traitement.

On aurait pu s'attendre à un taux très élevé de rejets hyper aigus. C'est la crainte, parce que si le *crossmatch* positif est interdit pour la greffe, c'est parce qu'il se solde par un rejet que le chirurgien lui-même constate au bloc opératoire et enlève le rein immédiatement.

Le besoin médical n'est pas couvert par les autres traitements disponibles.

La technique est éventuellement applicable aux donneurs d'urgence, puisque toutes les autres techniques de désensibilisation nécessitent un certain temps, plusieurs échanges plasmatiques, etc.

Les effets de la molécule sont relativement courts dans le temps puisque (inaudible coupure 1.31.03) semaine où il y a une hypo-agammaglobulinémie majeure, puis cela remonte.

Comme je l'ai dit tout à l'heure, l'analyse des effets indésirables dans le peu d'études disponibles ne permet peut-être pas de conclure vraiment, mais cela ne me paraît pas très impressionnant par rapport à des patients qui en seront déjà, soit leur deuxième ou leur troisième transplantation, très hyperimmunisés et qui vont recevoir un traitement lourd par ailleurs.

Il y a eu l'AMM européenne et ce traitement de patients ingreffables, je trouve que cela augmente d'une certaine manière l'équité pour les quelques patients qui attendent depuis de très nombreuses années sur la liste d'attente.

Enfin, l'immunisation anti-implifidase, même si je trouve qu'elle n'est pas très clairement décrite dans les études, ne me semble pas poser un problème majeur.

(Inaudible coupure 1.32.06)

M. CLANET, Vice-Président.- Je vous demande de conclure.

M^{me} le P^r PERALDI.- (Inaudible coupure 1.32.19) des différences des anticorps anti-HLA, ce n'est jamais... D'accord, je vais conclure. La population cible est bien définie. Je me suis demandé pourquoi ce n'était pas du tout possible chez un donneur vivant qui a un anticorps anti-HLA contre son donneur. Je donne un avis plutôt favorable. Je vous remercie.

M. CLANET, Vice-Président.- Merci beaucoup. Je vais passer la parole à Patrick Niaudet.

M. NIAUDET, membre de la CT.- Merci Marie-Noëlle pour l'exposé complet. Je vais être assez bref. Je vais reprendre quelques points qui me paraissent plus importants, en particulier la durée d'ischémie froide entre le prélèvement et la greffe, dans la mesure où il est forcément allongé. Si on greffe avec un rein de donneur décédé, c'est prolongé à cause de la durée entre le *crossmatch*, qui devient négatif. Cela augmente le risque de reprise retardée de fonctions rénales. On sait que c'est un facteur favorisant le rejet humoral. D'ailleurs, tous les patients de ces études qui ont eu une reprise retardée de fonction ont eu un rejet humoral. Ceci s'explique aussi par les lésions d'ischémie reperfusion. C'est un point important.

Le deuxième point, c'est le fait que depuis qu'il y a une ATU avec ce produit, un seul patient a été transplanté avec ce protocole. Cela s'explique par le fait que les règles d'attribution des greffons au niveau de l'Agence de la biomédecine font que ces patients ne sont pas éligibles à la transplantation dans la mesure où ils ont des anticorps anti-HLA. La seule façon pour eux éventuellement de pouvoir être transplantés, c'est d'avoir un rein qui a été prélevé par l'équipe de transplantation, en sachant que le rein local, c'est-à-dire le deuxième rein, peut être conservé par l'équipe et transplanté. Cela va limiter considérablement l'accès. Cela veut dire que le prélèvement doit être fait par l'équipe, ce qui peut raccourcir la durée d'ischémie, mais qui va limiter le fait de greffer ces patients.

Pour cela, il faudrait éventuellement envisager un protocole d'études cliniques avec l'agence de la biomédecine pour qu'il y ait des possibilités de dérogation. Mais de toute façon, il faudra toujours que le prélèvement soit effectué de façon très proche par rapport au lieu de transplantation. C'est un problème important parce que je ne vois pas très bien à l'heure actuelle comment on va développer ce type de protocole.

Les résultats de ces études, qui sont assez favorables, reposent sur des transplantations qui ont été faites pour une grande partie avec des reins de donneurs vivants. Les résultats, probablement avec des reins de donneurs décédés, on peut imaginer qu'ils vont être moins favorables dans le long terme. Effectivement, avoir une survie des greffons à trois ans, c'est bien, mais ce n'est pas suffisant. On attend bien sûr les résultats à plus long terme.

Par rapport aux anticorps anti-implifidase. Cela ne pose pas réellement de problèmes, sauf qu'il peut y avoir des réactions au moment de l'injection, dans la mesure où beaucoup d'individus ont naturellement des anticorps anti-implifidase à la suite d'infection avec le microbe. Il faut surveiller cela

au moment de la perfusion. Mais de toute façon, si ces anticorps existent, ils vont être détruits rapidement à la fin de la perfusion. Cela n'a donc pas de retentissement sur l'efficacité de la perfusion.

À propos du traitement immunosuppresseur après la transplantation, on ne peut pas utiliser les thymoglobulines qui sont des IgG de lapin parce elles sont aussi détruites, comme l'a dit Marie-Noëlle. En principe, on doit pouvoir utiliser des anticorps anti-thymocytes de cheval, de lymphocytes de cheval, l'Adgam.

Le dernier point, mais qui est assez important, c'est le test du *crossmatch*. Vous avez vu que beaucoup de ces patients avaient des *crossmatch* positifs par la technique Luminex. Maintenant quand on regarde les tableaux dans l'étude pivot où il y avait 19 patients, seuls 2 des 19 patients avaient un *crossmatch* T positif en cytotoxicités, 11 sur 19 avaient un *crossmatch* en cytotoxicité sur les lymphocytes T négatif, et pour 6, ce test n'avait pas été effectué. Il est possible que les patients qui ont un *crossmatch* T positif en cytotoxicités soient beaucoup plus à risque après de faire des rejets humoraux éventuellement qui vont conduire à une perte de greffe. De ce point de vue, les études ne sont pas suffisantes pour être rassuré.

En conclusion, je pense que le SMR est important. C'est le seul traitement actuellement disponible pour permettre une transplantation de certains sujets hyperimmunisés qui n'ont pas pu avoir un protocole de désimmunisation. Néanmoins, il y a une incidence tout de même assez élevée de rejets humoraux, même s'ils sont réversibles sous traitement. Il y a un suivi limité à trois ans. L'inclusion de seulement deux patients qui ont un *crossmatch* T positif en lymphocytotoxicité limite un peu l'enthousiasme pour l'ASMR. J'hésite entre III et IV, mais pour le moment, ce serait plutôt IV.

M. CLANET, Vice-Président.- Merci Patrick. Madame Perady, vous pouvez peut-être commenter les points sur lesquels Patrick a mis l'accent.

M^{me} le P^r PERALDI.- Je peux en commenter certains. Je suis d'accord avec lui sur le *crossmatch*. D'ailleurs, je l'ai dit tout à l'heure, la technique du *crossmatch* me gêne un peu parce qu'effectivement, cela fait un peu peur. Maintenant, on peut se dire que dans les deux cas, c'est qu'il y a des anticorps en abondance contre le donneur et que de toute façon, ils seront coupés par la molécule.

Ce que je voulais dire juste, je suis tout à fait d'accord avec Patrick sur la difficulté de mise en place. Mais je me souviens qu'à un moment, il me semble que l'étude partait de Kremlin-Bicêtre, mais je n'ai pas réussi à me rappeler laquelle, il y avait un système de distribution transitoirement particulier pour un certain groupe de patients. Je ne sais pas si cela te rappelle quelque chose ?

M. NIAUDET, membre de la CT.- Oui, mais c'est dans le cadre d'un protocole qui va être discuté au niveau du Conseil scientifique à l'ABM. Il faut que tous ne participent pas à cela parce que cela ne va pas être simple à mettre en place.

M^{me} le P^r PERALDI.- Je suis d'accord, mais ce n'est pas un obstacle.

M. NIAUDET, membre de la CT.- Non, pas complètement. D'accord.

M^{me} le P^r PERALDI.- Ensuite, tu as dit qu'il y avait beaucoup de donneurs vivants. J'ai peut-être mal fait mon tableau et là, je n'ai plus tous les papiers sous les yeux, mais dans la publication du *New England*, il y a 2 donneurs vivants seulement sur les 25. Dans la publication de *transplantation*, il y en a 5 sur 13. Il y a tout de même une majorité de donneurs décédés dans toutes les études.

M. NIAUDET, membre de la CT.- OK, mais il y avait aussi des donneurs vivants. C'est sûr que ce serait éventuellement beaucoup plus simple comme protocole dans le cadre de transplantation de donneurs vivants.

M^{me} le P^r PERALDI.- Je suis d'accord, tout à fait.

Je n'ai pas grand-chose d'autre à ajouter. En fait, la difficulté, je trouve que c'est une molécule qu'on a envie d'utiliser dans une situation très ponctuelle et particulière. Avoir le droit de l'utiliser, cela me paraît très bien. Maintenant, c'est vrai qu'on est un peu limité par les données. Il y a l'expérience du Goutpasseur. Dans la maladie du Goutpasseur, dans la publication dans *Kidney*, sur 15 patients, je crois qu'il y en a 11 qui sont sevrés de dialyses dans une maladie où en général, ils courent tous à la dialyse et ils y restent, Patrick, tu es d'accord ?

M. NIAUDET, membre de la CT.- C'est une glomérulonéphrite avec des anticorps anti-membranes basales glomérulaires qui détruisent un rein en l'espace de 15 jours.

M. CLANET, Vice-Président.- Jean-Christophe Lega avait une question.

M. LEGA, membre de la CT.- Oui, merci beaucoup. C'est sur les alternatives, j'ai compris qu'il y avait des traitements qui permettaient la désensibilisation et qui sont nombreux, et une absorption répulsive IgIV, en association ou monothérapie. Il y a un traitement alternatif ou pas ? Autrement dit, imaginez-vous d'utiliser plusieurs lignes de traitement avant de les considérer comme non éligibles à la sensibilisation ?

M^{me} le P^r PERALDI.- En fait, sur la trentaine d'équipes de transplantation rénale adulte qui existent en France, peut-être qu'il y a encore une ou deux équipes qui continuent à faire ces techniques avant la greffe, mais à un moment, il y en a beaucoup qui ont arrêté. Par exemple à l'hôpital Saint-Louis où cela a été fait sur un nombre relativement important de patients, il n'y a pas beaucoup de perspectives, sauf si les nouvelles molécules que j'ai vaguement évoquées apportaient une efficacité supplémentaire. Sinon, on n'arrive pas vraiment sur le long terme à se débarrasser des anticorps. Ou il faudrait leur laisser jusqu'à la greffe, qui n'arrivera peut-être jamais, un traitement immunosuppresseur très lourd en plus. Personne ne l'a fait.

Ces traitements ne marchent pas bien parce qu'en plus, comme il est très difficile de leur trouver un greffon, si vous faites une désensibilisation pendant trois ou quatre ou six mois et qu'au moment où les anticorps sont bien bas, vous n'arrivez pas à trouver un greffon compatible, vous avez fait tout cela pour rien.

M. CLANET, Vice-Président.- Merci. J'avais cru comprendre effectivement que cela ne pouvait pas être considéré comme une vraie alternative puisque c'était réservé à quelques centres et que la majorité ne le faisait pas, et même que les quelques centres qui le faisaient auparavant n'en faisaient pratiquement plus. C'est ce que vous avez dit.

M^{me} le P^r PERALDI.-Exactement.

M. CLANET, Vice-Président.- Très bien. S'il n'y a pas d'autres questions ou commentaires, Madame Peraldi, je vais vous demander de vous déconnecter pour que nous puissions voter, et je vous redemanderai de rentrer pour la suite de l'évaluation du dossier dans le cadre de l'accès précoce. Merci beaucoup.

(Marie-Noëlle Peraldi quitte la séance)

M. CLANET, Vice-Président.- Y a-t-il éventuellement des commentaires particuliers, ou des questions ?

Je crois que les rapports ont été très complets. Je vais être obligatoirement, et je pense qu'Etienne va le faire avec moi, être l'interprète de notre néphrologue président, lorsque nous avons discuté en

Bureau hier. Pierre considérait effectivement que le SMR devait être important et nous le suivions là-dessus également.

Dans le choix entre l'ASMR III et l'ASMR IV, on a bien vu et entendu tes réserves, Patrick, mais Pierre était plutôt pour une ASMR III. Je me vois dans l'obligation de vous dire que le Bureau avait considéré un SMR important, une ASMR III. Par contre, pour l'ISP considères-tu, Patrick, qu'il y a une ISP ? Prévalence faible, impact supplémentaire sur la morbi-mortalité et absence de dégradation de parcours de santé ou de vie sur un besoin non couvert. Je pense que cela rentre dans l'ISP.

M. NIAUDET, membre de la CT.- Oui, avec ces critères, effectivement.

J'hésite pour l'ASMR, le problème, c'est que je ne sais pas si le nombre de patients qui vont pouvoir rentrer dans ce traitement... Cela va être très difficile, mais cela ne retire rien à la validité de ce produit.

M. CLANET, Vice-Président.- Cela influence-t-il l'ASMR ?

M. NIAUDET, membre de la CT.- Non, je ne pense pas que cela l'influence, effectivement. J'ai dit ce que j'en pensais par rapport.

M. MERCIER, membre de la CT.- Je peux poser une question ?

M. CLANET, Vice-Président.- J'ai vu que tu avais levé la main, Jean-Christophe.

M. MERCIER, membre de la CT.- Si j'ai bien compris, c'est quelque chose qui est vraiment innovant, le SMR important, je le suis complètement. Par contre, il n'y a pas vraiment de démonstration que ceci va prolonger de façon durable la durée de vie des greffons, et éventuellement des patients. En réalité, j'ai le sentiment que c'est un progrès incontestable, mais dans lequel il n'y a pas de démonstration définitive sur la mortalité du greffon, pour ne pas dire du patient. Je serai plus pour un IV et je suivrai plutôt ce que disait Patrick Niaudet.

M. NIAUDET, membre de la CT.- C'est le recul qui n'est tout de même pas très...

M. MERCIER, membre de la CT.- C'est la seule opinion que je pouvais émettre.

M. LEGA, membre de la CT.- Si je peux me permettre, le plan de développement n'est tout de même pas fantastique. Vous avez vu des comparateurs pertinents ? Je n'en sais rien.

M. NIAUDET, membre de la CT.- Il ne peut pas y avoir des comparateurs, parce qu'on est dans le cadre de patients pour lesquels il y a eu soit échec des protocoles de désimmunisation, soit qui ne sont pas éligibles à ces protocoles. Il n'y a aucune autre façon de les transplanter. Maintenant, les autres essais qui sont le traitement du rejet humoral après transplantation, là, il y a une étude en cours, mais c'est autre chose.

M. LEGA, membre de la CT.- Je comprends, mais par exemple, si vous êtes sur une étude mono bras avec un taux de succès, on pourrait dire : on va recruter X % de patients et se donner l'hypothèse que le taux de succès est de X, avec un tarif de confiance de Y, et si on l'atteint, on considère que la molécule est pertinente. Vous voyez ce que je veux dire ?

M. NIAUDET, membre de la CT.- Non.

M^{me} CHEVERT, membre de la CT.- Si on peut très bien calculer. Il est en train de dire qu'on aurait pu calculer une puissance pour détecter un bénéfice donné par rapport à un chiffre historique.

M. NIAUDET, membre de la CT.- Les chiffres historiques de transplantation, ce sont des rejets hyper aigus sur table,

M. LENGLINE, Vice-Président.- J'avais compris qu'il y avait 100 % de risques de rejets hyper aigus en cas d'augmentation avec un *crossmatch* positif.

M. NIAUDET, membre de la CT.- C'est cela, oui.

M^{me} CHEVERT, membre de la CT.- Oui, mais se satisfait-on du fait que par exemple tu passes de 100 % à 80 % ? Ce n'est pas grave. Cela justifie le fait qu'il n'y ait pas de groupe contrôle pour moi. Mais là où je rejoins Jean-Christophe, c'est sur le fait qu'ils auraient pu tout de même quantifier quelle valeur seuil ils voulaient atteindre en termes de rejet. Puisque là l'on nous dit qu'il y a 30 % de rejet humoral.

M. NIAUDET, membre de la CT.- Non, on ne parle pas du même type de rejet. Les transplantations rénales à *crossmatch* positif, c'est 100 % de rejets irréversibles, perte de greffons. Alors que, là, on est dans des rejets humoraux, 28 % dans le premier mois, qui sont réversibles avec le traitement.

M^{me} CHEVERT, membre de la CT.- Il faudrait peut-être s'en assurer. C'est ce que l'on disait tout à l'heure, sur le fait qu'il y a un bénéfice tout de même pour la survie du greffon, ou même que le rejet ne se chronicise pas, autre que simplement le fait que l'on a réussi à faire...

Un intervenant.- C'est le cas.

M. NIAUDET, membre de la CT.- On est d'accord. C'est ce que j'ai dit, c'est que le recul était limité à trois ans.

M^{me} CHEVERT, membre de la CT.- C'est ce que je voulais demander. Je croyais que l'AMM, c'était pour des reins de donneurs décédés uniquement ?

M. NIAUDET, membre de la CT.- Oui, pour le moment l'AMM, c'est les reins de donneur décédé.

M^{me} CHEVERT, membre de la CT.- Ont-ils plus une analyse des seuls receveurs qui ont reçu un rein de donneurs décédés. Y a-t-il une différence dans les résultats en fonction de l'origine du rein ?

M. NIAUDET, membre de la CT.- Je ne sais pas si le chef de projet veut répondre. Je ne sais pas si on arrive à le retrouver dans les études.

M. CLANET, Vice-Président.- Sylvie, j'entends tout de même que ces patients, s'il n'y a pas ce traitement, ne seront pas traités. Je crois qu'il y a un point qu'il faut prendre en considération.

M^{me} CHEVERT, membre de la CT.- Maintenant, s'ils sont traités, et qu'après, ils perdent leur rein au bout d'un an, on les a traités, mais pour pas grand-chose.

M. NIAUDET, membre de la CT.- Pour le moment, on est à trois ans.

Un chef de projet pour la HAS.- Il y a 84 % de survie à trois ans.

M^{me} CHEVERT, membre de la CT.- Pour tout le monde, il y avait un suivi de trois ans ?

M. NIAUDET, membre de la CT.- Non, pas tous.

M. CLANET, Vice-Président.- Je crois qu'il faut qu'on vote maintenant, on a fait le tour du sujet tel qu'il est actuellement.

Un chef de projet pour la HAS.- Juste vous rappeler deux éléments de contexte, vu les discussions. D'une part rappeler que c'est une AMM conditionnelle, de fait, donc c'est normal que vous posiez des questions, des données sont encore attendues plus long cours. A trois ans, effectivement, il y avait peut-être 60 %, je crois, 25 patients sur les 46 transplantés qui avaient eu une visite.

Autre chose à préciser, c'est également le périmètre de vote, Monsieur Clanet. Je ne sais pas si vous rappelez que le laboratoire souhaite un périmètre restreint. Je vous laisse décider dans quoi vous voulez voter. Eux souhaitaient uniquement les patients non éligibles aux techniques de désimmunisation. Il y a eu des discussions, à savoir si la population en miroir existe vraiment, mais c'est un autre point. Voilà pour le périmètre du vote.

M. CLANET, Vice-Président.- On avait décidé qu'on ne prenait pas restriction au périmètre demandé par le laboratoire, puisqu'une majorité de centres ne le fait plus. Je crois que c'était tout à fait clair. On peut y aller pour le vote. ISP, SMR, ASMR.

(Il est procédé au vote.)

M^{me} GATTULLI, pour la HAS.- Nous avons 20 voix pour la reconnaissance d'un ISP, 20 voix pour un SMR important. Nous avons 13 voix pour une ASMR IV et 7 voix pour une ASMR III. Donc, c'est un ISP, un SMR important et une ASMR IV.

Index

Nous vous informons que nous n'avons pas pu vérifier l'orthographe des termes suivants :

FAB'2.....	7	l'Adgam	10
faible taux d'anticorps.....	8	répulsimale	11
Goutpasseur	11		