
QUESTIONNAIRE

Questionnaire pour la contribution des associations d'usagers

Évaluation d'un médicament en vue
du remboursement et/ou pour
une demande d'autorisation d'accès
précoce

Sommaire

Introduction	3
NOTE IMPORTANTE	4
Informations administratives (contact, financement) destinées à la HAS.	5
Médicament sur lequel porte cette contribution	10
1. Questionnaire – Partie A	11
1.1. Impacts de la maladie sur la qualité de vie	11
1.1.1. Impacts de la maladie sur les patients	11
1.1.2. Impacts de la maladie sur les proches ou les aidants	14
1.2. Les traitements actuellement disponibles (en dehors du médicament évalué)	15
1.3. Le médicament évalué	16
1.3.1. Vos commentaires sur l'indication demandée par laboratoire	16
1.3.2. Si vous avez une expérience avec le médicament étudié (sinon passez à la rubrique suivante)	17
1.3.2.1. Avantages constatés lors de l'usage du médicament étudié par rapport aux autres traitements utilisés actuellement :	17
1.3.2.2. Inconvénients constatés du médicament étudié par rapport aux autres médicaments utilisés actuellement	17
1.3.3. Si vous n'avez pas d'expérience avec le médicament évalué : quelles sont vos attentes et vos craintes ?	18
1.3.3.1. Vos attentes pour le médicament étudié dans cette évaluation	18
1.3.3.2. Vos craintes concernant le médicament étudié dans cette évaluation	18
2. Questionnaire – Partie B (Dossiers accès précoces uniquement)	19
2.1. Votre position concernant les critères de l'autorisation d'accès précoce	19
2.2. Votre position sur les données à recueillir par les patients au cas où l'accès précoce au médicament serait accordé	22
2.2.1. Les données et informations qu'il est important de recueillir	23
2.2.2. Votre avis sur le protocole d'utilisation thérapeutique - Recueil de données	23
3. Questionnaire – Partie C : Demande d'audition	25
4. Questionnaire – Partie D : Synthèse	26
5. Questionnaire – Partie E : Vos autres remarques	27
6. Questionnaire – Partie F : Méthodes	28

Introduction

La Commission de la transparence de la HAS a notamment pour mission de rendre des avis :

- en vue du remboursement sur demande des fabricants de médicaments. Ces avis « en vue du remboursement », favorables ou défavorables, sont transmis au Ministère de la Santé qui devra en décider.
- au sujet des demandes d'autorisation d'accès précoce, également à la demande des industriels, pour une prise en charge immédiate et intégrale d'un produit qui n'est pas encore remboursé. C'est sur la base de cet avis que le Collège de la HAS émet la décision finale.

La HAS dispose de toutes les données médico-scientifiques, mais ne peut pas par elle-même donner les arguments de réflexion du point de vue des patients ou usagers concernés.

C'est pourquoi vous êtes invité(e)s à contribuer aux évaluations.

La Commission d'évaluation économique et de santé publique rend un avis économique sur certains de ces médicaments. La présente contribution lui sera transmise systématiquement.

L'équipe du « service engagement des usagers » se tient toujours à votre disposition pour toute question ou échange. Contact : contact.contribution@has-sante.fr / 01 55 93 71 18.



Toutes les associations ou groupes représentant les usagers du système de santé peuvent utiliser ce questionnaire.

Vous pouvez consulter les informations publiées destinées aux associations et de patients et d'usagers sur la page internet dédiée du site internet de la HAS.

Lors des premières fois, il peut être utile de recevoir des explications : il y a toujours un interlocuteur dédié pour vous répondre, vous orienter ou échanger avec vous par mail (contact.contribution@has-sante.fr) ou par téléphone (01 55 93 71 18). C'est le service Engagement des usagers qui vous répondra : il s'agit d'une équipe qui est à votre écoute.

Pour des informations détaillées sur les principes d'évaluation des médicaments par la Commission de la transparence, vous pouvez consulter les doctrines d'évaluation [en vue du remboursement](#) et [en vue d'une autorisation d'accès précoce](#). Cette lecture spécialisée n'est pas nécessaire pour remplir ce questionnaire.

NB : pour simplifier la lecture, le masculin est utilisé dans les phrases de ce questionnaire – ceci est simplement une convention de rédaction dans le présent document. [La HAS promeut l'inclusion et l'égalité sur tous les plans, y compris de genre et de sexe](#).

Note importante

Les questions de ce formulaire ne sont pas contraignantes. Elles ont pour but de vous orienter si vous les trouvez pertinentes.

Si vous le souhaitez, vous pouvez n'utiliser que les cadres « Autres » qui peuvent être agrandis autant que nécessaire.

Seules les questions de la partie administrative tout au début de ce questionnaire sont obligatoires

Médicament sur lequel porte cette contribution

Nom commercial :

HEMGENIX

Dénomination commune internationale (DCI) :

ETRANACOGENE DEZAPARVOVEC

Indication pour l'évaluation d'un médicament en vue de remboursement ou d'autorisation d'accès précoce :

Traitement de l'hémophilie B (déficit congénital en facteur IX) sévère et modérément sévère chez les patients adultes sans antécédents d'inhibiteurs du facteur IX

Cette contribution porte sur une évaluation (cocher la case correspondante ou les deux cases le cas échéant) :

Pour mémoire, cette information figure en regard du nom du médicament sur la page dédiée aux contributions sur le site de la HAS.

- ☒ En vue du remboursement de droit commun
- ☒ Pour une demande d'autorisation d'accès précoce

1. Questionnaire – Partie A

1.1. Impacts de la maladie sur la qualité de vie

1.1.1. Impacts de la maladie sur les patients



Vous pouvez aborder les thèmes ci-dessous s'ils vous semblent pertinents, et ajouter autant d'aspects ou de paramètres qu'il faudrait prendre en considération

Vous pouvez hiérarchiser les thèmes, vous pouvez qualifier leur gravité en utilisant une échelle de 1 (moins grave) à 5 (le plus grave)

Vous pouvez détailler les impacts en séparant des 'groupes', par exemple homme/femme, enfant/adulte, etc. :

- *Fatigue intellectuelle ou physique*
- *Activités de la vie quotidienne*
- *Mobilité/déplacement*
- *Chez l'enfant : impact sur la croissance et le développement psychomoteur – Scolarité, activités sportives et ludiques, etc.*
- *Vie professionnelle – Capacité de travail*
- *Vie affective*
- *Vie sexuelle*
- *Vie sociale*
- *Impacts psychologiques*
- *Douleur*
- *Aspects financiers*
- *Autres aspects*

Quels sont les impacts de la maladie sur les patients ?

L'indication ici correspond aux patients adultes atteints d'hémophilie B (déficit congénital en facteur IX) sans inhibiteur anti-facteur IX qui ont une forme sévère et modérément sévère (FIX < 5%) avec un phénotype hémorragique sévère

Ce phénotype hémorragique correspond en de très nombreux points à l'hémophilie B sévère sans inhibiteur (FIX < 1%). En effet la classification en hémophilie sévère-moderée-mineure correspond à un dosage biologique mais ne correspond pas au phénotype. L'hémophilie modérée peut correspondre soit à un phénotype sévère soit à un phénotype mineur. Ainsi, la communauté emploie que très rarement la description clinique d'un profil type « modérément sévère ».

Ainsi, deux contraintes importantes sont présentes pour les hémophiles B qui ont un phénotype hémorragique sévère sans inhibiteurs :

- La courte durée d'action des traitements nécessitant des injections répétées
- Une voie d'abord intraveineuse.



L'impact sur la qualité de vie des patients varie selon l'âge.

Enfance et adolescence : un impact social important

Diagnostic et traitements

Selon le rapport 2021 de FranceCoag le diagnostic d'hémophilie B modérée pour 47% des cas se fait avant l'âge des 18 mois. Sur les 100% des diagnostics, 42% des dépistages se font suite à des antécédents familiaux et 45% des dépistages se font suite à un épisode hémorragique. Dans un cas sur trois des personnes diagnostiquées il n'existe pas d'antécédents connus dans la famille.

Pour les phénotypes les plus sévères, est mis en place un traitement préventif visant à éviter les saignements nommé prophylaxie. Les accidents hémorragiques (saignement articulaire : hémarthroses et hématomes) peuvent être présents malgré les traitements. La prophylaxie est recommandée pour toute la population pédiatrique ayant un phénotype sévère.

Les schémas de traitement vont de 1 à 2 injections intraveineuses par semaine.

Pour les phénotypes moins sévères, un traitement à la demande est appliqué en cas d'accident hémorragique ou d'intervention chirurgicale.

Le choix de mise en place d'une prophylaxie dépend d'une décision partagée entre le médecin spécialiste, le patient et son entourage.

L'accès veineux pour les jeunes enfants pose un problème. La répétition dans le temps rend l'abord difficile pour les enfants. Les oppositions des enfants aux injections sont considérées comme un enjeu majeur pour l'AFH et des professionnels de santé.

Enjeux psychosociaux

L'intégration scolaire est, en principe, normale si elle est préparée. Certains enfants rencontrent des difficultés, notamment des refus de prise en charge liées aux représentations de l'hémophilie par les encadrants : enfants non acceptés en cantine scolaire, en voyage scolaire, aux enseignements d'éducation physique, en club de sport.

Certains parents préfèrent arrêter leur activité professionnelle pour élever leurs enfants.

Au moment de l'adolescence, la lourdeur du traitement, la remise en question / le déni de la maladie chronique et le regard des autres mènent les adolescents à des relations conflictuelles et à une construction de soi perturbée. C'est à ce moment que certains refusent le suivi médical et la prise de traitements conduisant à un risque pour la santé important.

Adultes : apprendre à gérer les aléas de santé

La répétition des accidents hémorragiques articulaires ainsi que des micro-saignements invisibles mène à des troubles fonctionnels majeurs dits arthropathies. Vers 30 ans un certain nombre de patient présente au moins une atteinte articulaire. Cela se traduit par des douleurs chroniques, des difficultés de marche, une forte consommation d'antalgiques et d'anti-inflammatoires. La pose de prothèse de genou ou de cheville est assez répandue dans la population hémophile B sans inhibiteur avec un phénotype sévère avant l'âge de 40 ans.

De nombreux patients n'ont pas connu d'accidents hémorragiques au cours de l'enfance mais présentent des atteintes articulaires adultes liés à des micro-saignements. Le défi de demain sera de contrôler ces micro-saignements. Des études démontrent que pour ne pas avoir de saignement spontané dans les articulations il est nécessaire de maintenir un taux de facteur de coagulation supérieur à 15%.

Bien que la Reconnaissance en Qualité de Travailleur Handicapé (RQTH) permette le maintien en emploi, la multiplication des arrêts de travail peut mener à une précarisation de l'emploi et des reconversions professionnelles pour une partie des personnes concernées.

Néanmoins, la qualité de vie sous les traitements actuels permet à ces personnes de construire une famille et d'avoir des enfants.

Seniors : des pathologies du vieillissement difficile à prendre en soin

Une grande partie des plus de cinquante ans vivent avec des comorbidités associées : VIH et / ou VHC le plus souvent guéri mais qui laisse des séquelles importantes.

Les atteintes articulaires mènent à des troubles de sédentarité : surpoids, diabète et troubles cardio-vasculaires.

Les troubles cardio-vasculaires nécessitant des interventions chirurgicales lourdes. Elles posent un défi pour la régulation de la coagulation durant le temps opératoire et post-opératoire.

A tout âge : un impact fort du mode d'injection intraveineux

La difficulté de la répétition des injections tout au long de la vie est lourde à supporter. 80% de l'ensemble des hémophiles sévères sont sous un régime prophylactique et 20% sous un régime à la demande.

A ce jour, il n'existe que la voie intra-veineuse comme voie d'abord. Elle est ressentie comme un frein au suivi à long terme de la prophylaxie voir mène à des arrêts de traitement.

Connaissez-vous des questionnaires de recueil de données de qualité de vie ou d'autres mesures rapportés par les patients¹ qui vous semblent adaptés pour cette maladie ?

☐ Non

☒ Oui, lesquels ?

¹ Parfois appelés PROMs. Les '*Patient reported outcomes measures*' sont des questionnaires remplis par les patients eux-mêmes ou leurs proches pour mesurer des résultats de soins. Les PROMs permettent de détecter des changements de l'état de santé du patient, quelle que soit sa pathologie. Les questionnaires utilisés peuvent être génériques, utilisables quelle que soit la pathologie, ou spécifiques d'une pathologie.

1.1.2. Impacts de la maladie sur les proches ou les aidants



Vous pouvez aborder les thèmes ci-dessous s'ils vous semblent pertinents, et ajouter autant d'aspects ou de paramètres qu'il faudrait prendre en considération

Vous pouvez hiérarchiser les thèmes, vous pouvez qualifier leur gravité en utilisant une échelle de 1 (moins grave) à 5 (le plus grave)

Vous pouvez détailler les impacts en séparant des « groupes », par exemple homme/femme, enfant/adulte, etc.

- *Fatigue intellectuelle ou physique*
- *Activités de la vie quotidienne*
- *Mobilité/déplacement*
- *Problématique spécifique aux maladies génétiques impactant d'autres membres de la famille*
- *Vie professionnelle – Capacité de travail*
- *Vie affective*
- *Vie sexuelle*
- *Vie sociale*
- *Impacts psychologiques*
- *Aspects financiers*
- *Autres aspects*

Quels sont les impacts de la maladie sur les proches ou les aidants ?

Parents : la difficulté de tout gérer

L'arrivée d'un enfant hémophile dans une fratrie bouleverse les familles. Elle augmente les divorces et entraîne des situations d'échec professionnel des parents. L'annonce du diagnostic reste un choc malgré la qualité de vie nettement supérieure aujourd'hui des enfants à naître comparativement à il y a 10 ans ou plus.

Adulte : une résilience de l'entourage nécessaire

L'âge adulte s'accompagne, pour un hémophile, de douleurs chroniques articulaires et de périodes inflammatoires exacerbées. La fatigue, les syndromes dépressifs et les divorces sont nombreux.

Seniors : prendre sur soi les comorbidités

Le vieillissement de la population hémophile est récent, avant ils mourraient. Beaucoup doivent découvrir avec leur entourage, une vie hyper-médicalisée. La prise en compte du VIH et du VHC entraîne une multiplication des acteurs de soins.

1.2. Les traitements actuellement disponibles (en dehors du médicament évalué)



Les informations demandées ici sont importantes pour la Commission de la transparence car elle évalue les nouveaux produits comparativement aux options thérapeutiques déjà disponibles. Les avis en vue du remboursement comportent notamment une gradation du progrès thérapeutique apporté par un nouveau médicament au regard des traitements actuellement disponibles ou de la prise en charge habituelle. C'est ce que l'on appelle « l'Amélioration du Service Médical Rendu » (ASMR). L'ASMR comporte cinq niveaux allant de « absente » (ASMR V) à « majeure » (ASMR I).



Merci de décrire principalement les traitements qui ont la même indication que le produit évalué (même maladie, même âge, même objectif, traitement donné au même stade d'évolution, par exemple en première intention ou après échec d'un autre traitement, etc.).

Donner une brève description de ces traitements, de leurs avantages et inconvénients, et de leur impact sur la qualité de vie (effets bénéfiques ou indésirables, facilité ou difficulté d'usage) et sur le parcours de soins du patient (hospitalisation, déplacements hors du domicile, fréquence des bilans liés au suivi du traitement, etc...).

Quels sont les traitements actuels utilisés dans l'indication mentionnée pour ce dossier ? Par exemple, médicaments, dispositifs médicaux, rééducation, soins supports, soutien psychologique, etc.

Les hémophiles B qui ont un phénotype hémorragique sévère sans inhibiteurs sont traités par la substitution en protéine Facteur IX déficitaire de façon préventive (prophylaxie) ou curative (à la demande).

Aujourd'hui 3 gammes de médicaments dérivés du sang et analogues recombinants coexistent :

- Les produits plasmatiques ;
- Les recombinants issus de génie génétique depuis 1993 dits « facteurs conventionnels » ;
- Les recombinants dits « facteurs longue durée d'action » depuis 2017 : leur durée de vie est entre 4 et 5 fois plus longue que les facteurs conventionnels.

Quels sont les avantages des traitements actuellement disponibles ?

Avec les traitements actuellement disponibles il est facile de mesurer le taux d'activité du facteur IX pour garantir une couverture adéquate est proposé au patient, soit pour ses activités quotidiennes ou lors d'intervention chirurgicale.

Quels sont les inconvénients des traitements actuellement disponibles ?

La difficulté de la répétition des injections par voie intra-veineuse tout au long de la vie est lourde à supporter

Quels sont les arguments qui vous permettraient de dire que les traitements actuellement proposés dans cette indication ne couvrent pas tous vos besoins ?

L'arrivée récente des facteurs longue durée d'action a réduit la prise de médicament passant 1 à 3 injections par semaine à 1 injection par semaine, une tous les dix jours, une tous les quatorze jours voire une tous les 21 jours pour un certain profil de patients. Cependant la durée de la demie vie du médicament entraîne une répétition d'injections ce qui rend à long terme une difficulté d'abord veineux.

Les traitements prophylactiques protègent de nombreux saignements mais ne protègent pas de micro-saignements articulaires. A long terme l'apparition d'arthropathie hémophilique est une comorbidité à gérer.

La logistique à gérer la conservation et le transport des médicaments pour un déplacement de longue durée professionnel ou personnel est complexe à mettre en place.

1.3. Le médicament évalué



Les catégories ci-dessous sont proposées à titre indicatif, elles peuvent être utilisées dans certaines questions. Il n'est pas nécessaire de les remplir toutes. L'important est de nous signaler les 3 améliorations ou inconvénients principaux qui peuvent porter sur l'une ou l'autre de ces catégories, par exemple sur :

- l'état de santé de la personne concernée, sa guérison, sa durée de vie si maladie grave ;*
- la qualité de vie (notamment impact sur la fatigue intellectuelle ou physique, les activités de la vie quotidienne, la mobilité et les déplacements, la vie professionnelle ou les capacités de travail, la vie affective, la vie sexuelle, la vie sociale ou d'autres aspects à préciser. Dans le cadre de la pédiatrie, il pourrait s'agir notamment de la croissance, la scolarité, des activités ludiques et sportives ;*
- la qualité de vie de ses proches ;*
- l'usage de ce traitement ;*
- le parcours de santé et de vie du patient ;*
- autres : n'hésitez pas à ajouter tout autre élément que vous souhaitez.*

1.3.1. Vos commentaires sur l'indication demandée par laboratoire

Le libellé de l'indication demandée (ce qui désigne les patients concernés) par le laboratoire vous semble-t-il adéquat ? Toute la population des patients concernés est-elle bien incluse dans ce libellé ? D'autres groupes de patients devraient-ils figurer ? Merci de justifier votre réponse.

Cadre de réponse (vous pouvez agrandir).



Si votre avis s'appuie sur l'expérience de personnes ayant utilisé ce traitement remplir la rubrique « Si vous avez une expérience... » ci-dessous (§ 1.3.2).

Si vous ne connaissez pas de patients ayant utilisé ce traitement, ne remplir que la rubrique « Si vous n'avez pas d'expérience... » (§ 1.3.3).

Vous pouvez laisser vide l'une ou l'autre de ces rubriques.

1.3.2. Si vous avez une expérience avec le médicament étudié (sinon passez à la rubrique suivante)

1.3.2.1. Avantages constatés lors de l'usage du médicament étudié par rapport aux autres traitements utilisés actuellement :

Quelles sont les principales améliorations constatées par rapport aux traitements actuels ?



Exemples d'amélioration (cette liste ne donne que quelques exemples possibles) : moins d'effets secondaires, plus d'efficacité sur un aspect de la maladie, fréquence ou mode d'administration plus confortable, etc.

Attention : Je réponds à la question 1.3.1 dans cette case car il m'est impossible de répondre dans la case au-dessus.

Le libellé de l'indication demandée (ce qui désigne les patients concernés) par le laboratoire vous semble-t-il adéquat ? Toute la population des patients concernés est-elle bien incluse dans ce libellé ? D'autres groupes de patients devraient-ils figurer ?

« Traitement de l'hémophilie B (déficit congénital en facteur IX) sévère et modérément sévère chez les patients adultes sans antécédents d'inhibiteurs du facteur IX »

Cette indication inclut tous les patients qui sont concernées pour la grande majorité à des injections prophylactiques répétées tout au long de leur vie d'adulte. C'est un fardeau réel qui expose les patients à une adhérence au traitement moins optimale et à terme l'apparition de dégradations articulaires irréversibles. Le libellé de l'indication nous semble adéquat.

1.3.2.2. Inconvénients constatés du médicament étudié par rapport aux autres médicaments utilisés actuellement

Quels sont les principaux inconvénients constatés avec le médicament étudié, notamment par rapport à ceux des traitements actuels ?

1.3.3. Si vous n'avez pas d'expérience avec le médicament évalué : quelles sont vos attentes et vos craintes ?

1.3.3.1. Vos attentes pour le médicament étudié dans cette évaluation



Exemples d'attentes (cette liste ne donne que quelques exemples possibles) : moins d'effets secondaire, plus d'efficacité sur un aspect de la maladie, fréquence ou mode d'administration plus confortable, etc.

Quelles sont les principales améliorations attendues par rapport aux traitements actuels ?

- Atteindre un niveau normal ou sub-normal de FIX
- Obtenir une expression durable du facteur de coagulation
- Arrêt des traitements prophylactiques
- Obtenir des résultats prévisibles pour chaque patient
- Avoir peu de variabilité entre les différents patients
- Avoir une diminution de la douleur
- Avoir une activité physique soutenue
- Avoir une mobilité plus élevée
- Avoir une possibilité de retraitement en cas d'échec

NA

1.3.3.2. Vos craintes concernant le médicament étudié dans cette évaluation

Quelles sont les principales craintes concernant ce médicament, notamment par rapport aux traitements actuels ?

- C'est un médicament accessible que sous certaines conditions aux hommes adultes de + 18 ans
- L'expression du facteur de coagulation est à un niveau normal ou sub-normal mais pas pour tous les patients
- La diminution de l'expression du FIX au cours du temps (qui semble stable avec le recul actuel)
- Les résultats ne sont pas prévisibles pour chaque patient
- Grande variabilité d'expression entre les différents patients
- Pas de possibilité de retraitement en cas d'échec
- Les effets secondaires à court terme notamment au niveau hépatique concernent un certain nombre de patients mais semblent être assez maîtrisés
- Les effets secondaires à long terme, le risque d'insertion du vecteur dans le génome et ceux qui pourraient exister et que l'on ne connaît pas actuellement ne peuvent être estimés car le recul est insuffisant

2. Questionnaire – Partie B (Dossiers accès précoces uniquement)



Cette partie concerne uniquement les demandes d'autorisation d'accès précoce

Si votre contribution concerne un avis en vue du remboursement, merci de passer directement à la partie C « Synthèse ».



La décision d'autoriser ou non l'accès précoce prise par la HAS repose réglementairement sur quatre critères :

- 1. le caractère rare, grave ou invalidant de la maladie traitée par le médicament pour lequel la demande d'autorisation précoce est faite.*
- 2. l'absence de traitement approprié disponible.*
- 3. le caractère présumé innovant du médicament, notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent.*
- 4. l'impossibilité de différer le traitement.*

C'est pourquoi nous vous invitons dans cette rubrique à vous positionner sur ces questions.



Vous pouvez utiliser les champs « autres » d'une manière libre pour vous exprimer.

2.1. Votre position concernant les critères de l'autorisation d'accès précoce

Quels sont les arguments qui vous permettraient de dire que la maladie pour laquelle ce médicament est évalué est invalidante et/ou grave ?

Voir section 1.1.1 plus haut

Quels sont les arguments qui vous permettraient de dire que les traitements actuellement proposés dans cette indication ne sont pas appropriés ?

Voir section 1.2 plus haut

Répétition d'injections intraveineuse pour un traitement prophylactique

Dégradations articulaires sur le long terme

Douleurs articulaires très fréquentes

Quelles sont les arguments principaux qui vous permettent de dire que le médicament étudié vous semble innovant par rapport aux traitements actuels ?



Cette question porte sur le caractère innovant de l'usage du produit pour lequel la demande d'autorisation d'accès précoce est demandée.

Le caractère innovant du produit dans l'indication demandée repose notamment² sur deux points :

- l'apport d'un changement substantiel en matière d'efficacité y compris sur la qualité de vie, de tolérance, de praticité ou de commodité d'emploi ou de parcours de soins ;*
- la couverture d'un besoin médical non ou insuffisamment couvert (ex. : usage adapté pour les enfants).*

Voici l'article d'un témoignage d'un patient sous Thérapie génique qui paraîtra dans la revue trimestrielle de l'AFH « AFH La revue » en septembre prochain.

Cet article traduit les nombreux témoignages de patients qui sont en essais cliniques de thérapie génique en France. Mais tous sont conscients que cette innovation thérapeutique apporte également son lot de questions sans réponses et d'incertitudes sur la sécurité de ce médicament.

Thérapie génique : un témoignage

La thérapie génique supprime-t-elle toutes les douleurs et pour toujours ? En lisant ce témoignage, vous ne le saurez pas vraiment. Simplement parce qu'il est trop tôt pour le dire. Tout juste un instantané. Partons simplement d'une description succincte et subjective de la maladie dans laquelle peut-être certains se retrouveront, pour évoquer une sorte « d'après provisoire »...Oui, l'idée principale est que tout cela, c'est encore un peu flou.

Petit flash-back. Être né hémophile surprend, questionne et contraint. La découverte de la différence d'avec les autres, l'interrogation « pourquoi » qui croise sa pâle réponse médicale, la douleur qui rappelle qui commande... Reste à construire entre ces écueils sa vie en commun avec la maladie. Mais parfois s'autoriser, aux moments durs, à imaginer la guérison.

Vue de mon expérience, oui, la vie quotidienne est bien supportable : quand tout se déroule bien, il suffit de s'injecter les facteurs manquants. Bien sûr, les accidents douloureux rappellent à l'ordre. Puis ils s'éloignent et leur souvenir se réfugie dans une zone verrouillée de la mémoire. Impossible d'y accéder, on croit alors oublier. Seul l'épisode suivant ramène au même point que le précédent. Avec la précision d'un géomètre, il réactive simultanément la douleur et son souvenir. Pour ressortir mentalement essoré d'une hémarthrose. Alternent alors les instants sereins et cet entre-deux, constitué des douleurs dites mécaniques – arthrose ou arthrite, le débat est-il enfin tranché ? – qui font le lit de la condition de malade chronique.

² Pour plus de détails, consulter le § 2.4.2 du document : [Autorisation d'accès précoce aux médicaments : doctrine d'évaluation de la HAS](#)

Connaissez-vous ce radar intérieur qui tourne 24 H sur 24 à scanner vos articulations et autres points faibles, à anticiper des micro-saignements indétectables par l'échelle de la seule douleur... Qui tourne à détecter des états d'esprits susceptibles de finir en hémarthrose spontanée. Pas de défaillance possible. De cette maladie, je dirais qu'elle éprouve plus qu'elle ne fatigue.

Dans ces moments d'ailleurs, nos proches nous scannent. A nous voir nous tenir un bras, à lever le pied, à traîner notre carcasse, à grogner... Attentionnés, mais aussi protecteurs d'eux-mêmes, ils nous incitent à l'injection.

Saignement, traitements et entourage, nous avons atteint un pont d'équilibre. En avion, « nous avons atteint la vitesse de croisière » annoncerait un commandant de bord. Parlons innovation maintenant. Le progrès scientifique s'invite à bord. Années 90, premiers essais de traitement des bébés bulles par thérapie génique. Des médecins triomphalistes nous promettent alors guérisons et merveilles. Mais l'apparition de leucémies refroidit les esprits. Les chercheurs y retournent. Passent 30 ans. Aujourd'hui, les thérapies géniques sont de retour : hémophilie B, puis A, différents essais, divers stades d'avancement.

Se préparer à « une TG » prend du temps

Pour moi, les thérapies géniques prennent corps lors du congrès de l'AFH de Nancy en 2018. Un déclic qui m'a fait choisir ce cheminement incertain plutôt que d'autres nouveaux traitements alors en cours d'évaluation. Ma décision est donc prise : je candidaterai à un essai thérapeutique. Entre-temps, je demeurerai sous les traitements les plus anciens.

Bien évidemment, les délais sont longs et je n'ai aucune garantie d'intégrer un tel essai. J'aurai donc le temps d'y réfléchir. Et, régulièrement, presque de façon obsessionnelle, je navigue dans une chambre noire dont les 4 points cardinaux sont l'espoir et l'appréhension, la curiosité et le désir de contribuer au progrès. En écho, guidé par une faible lumière, je balance entre :

- Des instants jubilatoires : vivre sans maladie ? Vivre sans traitement ? Et pour quelle durée ?
- Des moments anxiogènes : et si la thérapie échouait ? Et si elle s'avérait toxique ?
- Et lorsque je m'éloigne de ma situation, quelle place donner aux proches ? Disons-le, entre des enthousiastes en attente de résultats magiques et des terrifiés craignant le pire... De toute façon, l'évidence tient au fait que c'est à moi seul que revient la décision.

Les délais d'acceptation m'ont paru longs. Ceux entre les examens d'entrée conditionnant l'éligibilité et leurs résultats favorables, plus encore. A croire que l'impatience submerge l'hésitation. Nous voici maintenant dans la chambre d'hôpital. Solennels, les soignants portent la poche de la transfusion comme une offrande. Elle est transparente et l'élixir, translucide. Dans ces moments intenses, pour se protéger des émotions, on se laisse happer par des détails : franchement, pour une telle innovation, la couleur n'est pas à la hauteur. Jaune fluo m'aurait davantage convenu. La transfusion durera six heures, l'hospitalisation deux jours. Dès les premiers examens, le gène s'avère être implanté en moi. Mon taux de facteur est déjà détectable.

Le radar intérieur, en sommeil

Premier « effet TG » : plus d'hémarthroses. Je ne me tiens plus les coudes en fronçant les sourcils. Je ne consacre plus de temps infinis à négocier aux cours de longs monologues intérieurs, des délais avec ma cheville, mon genou, ma hanche, mon coude ou mon poignet... Le radar s'est mis en sommeil. Étonné, l'esprit et le corps se libèrent avec étonnement, avec prudence, avec lenteur.

D'ailleurs, mes articulations ne me parlent plus : elles manifestent l'indifférence hautaine du chat repus. J'exagère : elles craquent, grincent, crissent, couinent, geignent. Mais de douleurs mécaniques. En parallèle, je le dis

encore plus prudemment, elles sembleraient récupérer en mobilité ces articulations. Était-ce attendu comme bénéfice secondaire ? Faudra que j'en parle lors de la prochaine visite à l'hôpital.

Sans les petites roues

Second « effet TG » : un nouvel équilibre physique. Comme si j'apprenais à marcher sans canne. La canne n'était autre que ces facteurs avec lesquels j'appréhendais chaque instant de ma vie. Maintenant, dans une heure, au cas où. Tellement rassurants. La canne a disparu. Elle était pourtant mon allié, mon réel point d'appui. Pour le dire autrement, cette image d'enfance : les premiers tours de vélo sans les petites roues. Oui, c'est puéril. Mais il s'agit bien d'un nouvel équilibre en cours. Physique comme psychique. Ces temps-ci, lorsque je marche en ville, je ne me protège plus des chocs en repliant les épaules. Je marche c'est tout. En esprit, je titube encore.

Un essai thérapeutique est quelque peu contraignant. Au cours de l'année suivant l'administration de la « TG », mes veines ont été autant sollicitées qu'en prophylaxie. Mais pour des prélèvements sanguins. Vérifier mon taux de facteur, mon bilan hépatique, les deux paramètres sur lesquels l'équipe médicale m'a tenu très régulièrement au courant. L'équipe se dit d'ailleurs satisfaite des chiffres traduisant ma composition sanguine.

Je suggère ici qu'une TG, c'est très personnel et ça se prépare. J'ai écouté ceux qui m'ont dit que leur passage sous emicizumab³ les avait privés de leur identité d'hémophile. Je m'en suis inspiré pour imaginer la vie d'après. Oui, à ce jour j'ai quitté la maladie telle que je l'ai vécue jusqu'ici. Mais non, à ce jour, je n'ai pas quitté la chronicité. Mais je la regarde un peu de l'extérieur. Et elle m'apparaît comme une fragmentation de soi qui, rétrospectivement, exige une folle énergie quotidienne pour demeurer entier.

Je ne me considère donc pas guéri, mais plutôt en rémission. Pour la vie ? On l'ignore. Pour quelques années ? On l'ignore ! C'est donc à nous d'arbitrer. En ce qui me concerne, même si cela ne durait pas, j'aurai vécu ces moments neufs. Et si survenaient d'éventuels effets indésirables que l'on ignorerait à ce jour ? Même réponse très personnelle : l'hésitation est demeurée à la maison, moi je sors me promener en ville avec, que je le veuille ou non, ancré tout au fond, un imaginaire de guérison.

2.2. Votre position sur les données à recueillir par les patients au cas où l'accès précoce au médicament serait accordé



Il est essentiel pendant l'accès précoce d'observer avec attention l'utilisation et les effets du médicament pour mieux le connaître et évaluer son efficacité et ses effets indésirables en « vie réelle ».

Les données relatives à l'utilisation et aux effets du médicament sont collectées auprès des patients de deux façons :

- par le médecin durant les consultations : le médecin prescripteur de ce médicament posera des questions aux patients sur l'état dans lequel ils se sentent avec le traitement ;*
- par les patients eux-mêmes entre les consultations : les patients (et/ou leurs proches dans certains cas) recevront un ou plusieurs questionnaires en ligne ou sous format papier afin de recueillir eux-mêmes des données de santé et plus particulièrement de qualité de vie. Ces questionnaires de qualité de vie doivent*

³ Traitement innovant de l'hémophilie ayant déjà changé la qualité de vie des patients.

être remplis par les patients eux-mêmes, sans interprétation du médecin ou de tierces personnes.

La façon dont cette surveillance et cette collecte de données sont organisées est décrite en détail dans un document spécifique nommé « Protocole d'utilisation thérapeutique – Recueil de données », ou : PUT-RD.

Nous vous invitons à nous donner votre avis sur les données ou informations qu'il serait pertinent de recueillir du point de vue des patients et/ou des aidants.



Dans cette rubrique, nous vous demandons d'exprimer les types de données ainsi que la façon de les recueillir qui sont les plus pertinentes de votre point de vue. Il n'est pas utile de mentionner les données purement médicales telles que les paramètres biologiques.

2.2.1. Les données et informations qu'il est important de recueillir

Quels sont les informations essentielles que les patients pourraient recueillir eux-mêmes pour aider à mieux connaître (qualitativement et/ou quantitativement) l'efficacité et la sécurité du traitement évalué ?

L'AFH a participé avec le registre épidémiologique FranceCoag et le centre de référence hémophilie aux différentes données à recueillir pour les patients sous thérapie génique. Tous patients sous TG devra être inclus obligatoirement dans FranceCoag pour permettre un suivi à vie des données avec déclaration de tous évènements indésirables. Un suivi articulaire avec une évaluation complète de départ avant TG devra être aussi inclus. Un partage de données avec le registre de fédération mondiale de l'hémophile est essentiel pour avoir une vision plus large de la TG dans le monde pour être en capacité de détecter plus rapidement d'éventuels problèmes car cette thérapeutique innovante sera dans un premier temps limitée à un petit nombre de patients.

Quelles sont les conditions à réunir pour que les patients collectent au mieux les informations demandées (recueil au domicile, avec l'aide d'un soignant à l'hôpital, recueil par les proches, recueil avec l'aide d'un patient expert, combinaison de plusieurs modalités de recueil, etc. ?)

.

2.2.2. Votre avis sur le protocole d'utilisation thérapeutique - Recueil de données



La soumission d'un « protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil de données » (PUT-RD) est une obligation légale pour le laboratoire pharmaceutique qui soumet une

demande d'accès précoce. Ces données d'utilisation vont renforcer les connaissances sur le médicament en pratique clinique habituelle.

Le PUT-RD a notamment pour vocation la collecte de données et la surveillance des patients ; il doit mentionner ce qui sera collecté à cette fin⁴.



Le PUT-RD n'est pas publié sur notre site. La HAS peut décider de le transmettre tel qu'il a été rédigé par l'industriel lors du son dépôt de dossier aux associations de patients constitués en personne morale.

Si vous souhaitez consulter ce document pour le commenter dans cette rubrique, merci de nous adresser un mail de demande à contact.contribution@has-sante.fr. La consultation du document est soumise à la signature d'un engagement de confidentialité, et ne sera approuvée que pour les associations constituées en entité morale. La transmission du document se fait en général sous 72h.

Avez-vous consulté le projet de protocole d'utilisation thérapeutique – Recueil de données ?

☐ Oui

☒ Non

Avez-vous des commentaires ou des compléments relatifs au protocole d'utilisation thérapeutique – Recueil de données ?

L'outil de recueil de données en France doit être FranceCoag et chaque industriel responsable de sa thérapie génique doit organiser ce recueil avec Francecoag. Même s'il lui est demandé au niveau européen ou mondial d'avoir son propre recueil de données. Cela devra se mettre en place au travers de FranceCoag.

⁴ Également appelées « variables d'intérêt »

3. Questionnaire – Partie C : Demande d'audition



La Commission de la transparence peut décider d'auditionner une ou des associations ou groupes d'utilisateurs lors de l'examen de la demande.

Vous pouvez ici manifester votre intérêt pour une telle audition (en plus de cette contribution écrite).

ATTENTION : Les auditions devant la commission de la transparence sont ordinairement accordées dans le cadre des autorisations d'accès précoce ; elles sont exceptionnelles dans le cadre du remboursement.

Souhaitez-vous être auditionné ?

☒ Oui

☐ Non

Pour quelles raisons ?

Il est difficile d'exprimer et de communiquer tous les enjeux de l'AFH à travers ce document sans aucune interprétation par les différents lecteurs. Une conversation de 10 minutes peut éclaircir les idées exprimées et la compréhension du document.

Au sens plus large, l'accès à la thérapie génique dans le domaine de l'hémophilie en France mérite que tous les acteurs se parlent et échangent sur les points suivants afin de trouver le bon équilibre :

- Il existe des alternatives thérapeutiques
- Cette innovation thérapeutique apporte de grands espoirs mais un certain nombre de questions sur la sécurité et l'efficacité sont non encore répondues
- La demande des patients est importantes car il reste encore beaucoup de problématiques non couverts par les thérapeutiques existantes et certains parlent de rémission avec la TG
- Une demande de remboursement par les industriels avec un tarif très élevé qui met le système budgétaire de santé actuel dans une position difficile à répondre

4. Questionnaire – Partie D : Synthèse



Listez les points les plus importants de votre contribution. Par exemple :

- Les plus grandes difficultés du vécu avec la maladie sont ...
- Les thérapeutiques actuellement disponibles sont (in) adéquates parce que ...
- Le médicament étudié répond (peu) aux besoins et attentes des patients parce que ...
- Les besoins thérapeutiques non couverts les plus importants sont ...

Cette liste n'est bien entendue pas limitative.

L'arrivée de cette thérapeutique dans une population où il existe des thérapeutiques innovantes mais moins que pour l'hémophilie A, principalement sur le mode d'injection, apporte une attente importante des patients. Une enquête auprès des patients a été menée par l'AFH et le Centre de Référence en Hémophilie (CRH) avec un soutien méthodologique de Moi Patient et Cemka https://moipatient.fr/mes-data/etude/therapie_genique

137 patients ont répondu. Cela représente 3,5% de la cible à la thérapie génique. Les résultats montrent que 30% des patients veulent avoir accès à la TG dès que disponible. Mais en même temps que 40% des répondants à l'enquête ne sont pas du tout informés sur la thérapie génique.

C'est un enjeu important pour l'AFH et le CRH de préparer et informer les patients et les professionnels de santé à la thérapie génique avec un processus de prise de décision partagée réelle. Un article sur l'organisation du parcours des soins en France vient de paraître dans la revue Hématologie.

https://www.jle.com/en/revues/hma/e-docs/modele_hub_amp_spoke_en_france_organisation_des_soins_et_parcours_des_patients_pour_la_therapie_genique_de_lhemophilie_330385/article.phtml

L'accompagnement psychologique du patient est un enjeu majeur pour l'AFH car pas tous les centres spécialisés en hémophilie ont un psychologue inclus dans une équipe pluridisciplinaire. L'éligibilité à la thérapie génique, avec des critères biologiques spécifiques, va rendre potentiellement des patients mécontents car ils n'auront pas la possibilité de bénéficier de la TG, alors qu'ils sont volontaires. À l'inverse un patient volontaire et éligible doit être bien conscient de toute la partie inconnue sur la thérapie génique (non expression du facteur de coagulation, rejet du vecteur, problème hépatique à court terme et long terme, effet secondaire due à des traitements supplémentaires, diminution de l'expression de facteur de coagulation, retour au traitement prophylactique, potentiel développement de maladies cancéreuses...)

5. Questionnaire – Partie E : Vos autres remarques



Si vous souhaitez compléter les informations que vous jugez utiles pour la Commission de la transparence, merci d'utiliser cette partie de façon libre.

6. Questionnaire – Partie F : Méthodes

Méthodes utilisées pour renseigner ce questionnaire



Indiquer la méthode utilisée pour renseigner les différentes parties de ce questionnaire (par exemple enquête, réseaux sociaux, groupe de travail, témoignages, entretiens qualitatifs de patients ou de proches ayant eu accès aux traitements lors d'essais cliniques, appels téléphonique, nombre de participants, échanges internationaux avec des associations de pays où le traitement est déjà commercialisé, avec les périodes concernées).

Selon quelles méthodes avez-vous renseigné les chapitres sur l'impact de la maladie et les traitements actuellement disponibles ?

Discussion avec la communauté médicale et de patient au quotidien

Selon quelles méthodes avez-vous recueilli l'expérience des patients avec ce traitement ?

Idem

Quelles sont les personnes qui ont contribué significativement à la rédaction de la contribution ?

Nicolas Giraud, Président de l'Association Française des Hémophiles

Carol Betsch, Directrice Générale de l'AFH

Gaëtan Duport, Responsable groupe de travail médicaments de l'AFH

L'association a-t-elle reçu des aides extérieures pour soutenir sa contribution ? Si oui, lesquelles ?

Non

Pouvez-vous nous donner une estimation du temps qui a été nécessaire pour rédiger cette contribution ?

10 heures

Avez-vous rencontré des difficultés pour remplir ce questionnaire, et si oui, lesquelles ?

Remerciements

Nous vous remercions vivement pour votre apport et votre temps passé. Nous les savons importants. Votre contribution sera prise en compte par la Commission de la transparence. Elle sera distribuée à tous les membres de cette dernière au même titre que les autres pièces du dossier, et fera l'objet d'une présentation orale par les membres des commissions nommés en qualité de membres adhérents d'une association d'utilisateurs avant les délibérations.

Conception du questionnaire

Ce questionnaire a été construit en collaboration avec des représentants associatifs via un groupe de travail dédié. Pour plus d'information, [cliquez ici](#).

Retrouvez tous nos travaux sur
www.has-sante.fr

