



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 24 mai 2023

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. HEMGENIX 1 x 1013 copies de génome/mL (etranacogene dezaparvovec) (CT-20242) CSL BEHRING SA - Examen Inscription

M. Le Pr COCHAT, Président.- On commence d'emblée par HEMGENIX et on a comme expert Madame Sieltjes.

M^{me} KELLEY, pour la HAS.- On aura une audition patients également.

M. Le Pr COCHAT, Président.- On a les patients ? Dans ce cas, on commencerait par l'audition patients dès maintenant.

(Le Docteur Natalie Sieltjes, Carole Betsch et Nicolas Giraud rejoignent la séance.)

M. Le Pr COCHAT, Président.- Bonjour Madame Sieltjes, Bonjour Madame Betsch.

M^{me} KELLEY, pour la HAS.- Sur ce dossier, il n'y a pas de débat, et il n'a pas été identifié de lien susceptible de placer Madame Sieltjes en situation de conflit d'intérêts.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Vous êtes les premiers pour lesquels on modifie un peu l'ordre des interventions, parce qu'on a souhaité, dans tous les cas, situer un peu le cadre de la maladie pour les patients en premier. Ce qu'on aimerait, c'est que Madame Betsch puisse intervenir en premier et en présence justement de l'experte qui est Madame Sieltjes. Si vous êtes d'accord, Madame Betsch, on vous laisse la parole, pour 5 minutes.

M^{me} BETSCH.- C'est Nicolas Giraud, le Président qui va prendre la parole.

M. Le Pr COCHAT, Président. Attendez, excusez-nous un petit souci de rodage. Auparavant, on va présenter le dossier par la cheffe de projet, ensuite l'association.

Un chef de projet pour la HAS.- Merci. Bonjour à tous. Vous examinez aujourd'hui la demande d'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités, une demande d'accès précoce post-AMM de la spécialité HEMGENIX. Il s'agit de la première thérapie génique indiquée dans la prise en charge de l'hémophilie B, qui s'administre sous forme d'une dose unique par perfusion IV. HEMGENIX a obtenu une AMM conditionnelle en février 2022 dans le traitement de l'hémophilie B, c'est-à-dire un déficit congénital en facteur IX, sévère et modérément sévère chez les patients adultes sans antécédents d'inhibiteurs du facteur IX. HEMGENIX a une désignation de médicaments orphelins depuis 2018 et un statut de médicaments de thérapie innovante.

Concernant les revendications, le laboratoire sollicite l'inscription et l'accès précoce de HEMGENIX dans toute l'indication de l'AMM. Pour le droit commun, le laboratoire revendique un SMR important, une ASMR II, un intérêt de santé publique, et positionne HEMGENIX comme un traitement de première intention. Le laboratoire (*inaudible 0.07.20*) accès précoce.

Concernant la maladie et la stratégie thérapeutique, notre experte, le professeur Sieltjes, reviendra ultérieurement sur ces points.

Concernant les données disponibles, ces demandes d'inscription et d'accès précoces reposent toutes deux essentiellement sur les données issues de deux études cliniques en ouvert, mono-bras, ayant inclus des patients adultes atteints d'hémophilie B modérément sévère à sévère, c'est-à-dire un taux de facteur IX inférieur à 2 %. Il y avait une étude pivot de phase III de non-infériorité puis de supériorité *versus* une prophylaxie par facteur IX ayant inclus 54 patients et suivis à 24 mois ; et une étude de phase IIb, non comparative avec uniquement 3 patients suivis à trois ans.

Il y avait également des comparaisons indirectes *versus* deux concentrés de facteur IX qui n'ont pas été retenus. Le Professeur Chevret reviendra également par la suite sur ce point.

Concernant l'étude pivot ayant inclus 54 patients, il s'agissait d'une étude de phase III, mono-bras, conduite en ouvert, dont l'objectif était de démontrer la non-infériorité, puis la supériorité d'HEMGENIX sur 52 semaines suivant une période de stabilisation d'expression du facteur IX par rapport à une prophylaxie par facteur IX reçue durant une phase initiale de six mois.

Le critère de jugement principal de cette étude pivot a été la variation du taux de saignement annualisé, évaluée dans une analyse de non-infériorité qui comparait le taux moyen entre les mois 6 à 18, après l'administration de HEMGENIX avec le taux moyen pendant la phase initiale. Le TSA a diminué de 4,19 à 1,51, soit un ratio de 0,36 qui a démontré la non-infériorité par rapport à la prophylaxie par facteur IX.

Concernant les critères de jugement secondaire qui étaient hiérarchisés, une supériorité a été démontrée sur les huit premiers critères évalués à 18 mois. Le questionnaire d'activité physique était non significatif. Par rapport à ces critères de jugement secondaire, on note une supériorité du TSA à 18 mois. Une activité du taux de facteur VIII endogène, de 1,19 % à l'inclusion, puis à 36,9 % à 18 mois et 36,8 % à 24 mois. A 18 mois, on a une activité du facteur IX qui est restée dans une fourchette de l'hémophilie mineure.

Concernant la consommation moyenne annualisée de traitement par facteur IX, elle a baissé de 98 %. On note que 52 sur 54 patients ont cessé la prophylaxie par facteur IX. Concernant le taux d'injection annualisé en traitement, il a également diminué de 97 % et les résultats à 24 mois, comme vous le voyez, sont globalement similaires.

La qualité de vie a été évaluée de façon exploratoire.

Concernant la tolérance, il y avait clairement une hépatotoxicité avec une élévation des transaminases, avec près de 17 % des patients qui ont reçu des corticoïdes en réponse. Il y avait également une hypersensibilité à 12 % et un cas de carcinome hépatocellulaire qui a été développé à un an. Le Professeur Mallat reviendra probablement sur ce point.

Par rapport aux données à 24 mois, elles montrent un maintien de l'efficacité avec un arrêt de la prophylaxie chez 52 sur 54 patients.

Concernant le fait d'aucun saignement, on avait 26 % lors de la période initiale et 50 % à 24 mois.

Concernant l'étude de phase IIb, il s'agissait d'une étude non comparative mono-bras, avec un objectif de confirmer que HEMGENIX entraînait à un taux d'activité supérieur à 5 % du facteur IX, après six semaines de suivi. Par rapport au taux endogène de facteur IX à six semaines, il était de 30 % et il se stabilisait à trois ans, à 36,9 %. A trois ans, 2 parmi les 3 patients suivis ont arrêté la prophylaxie par facteur IX. Le TSA était de 0,22, avec aucun saignement pour 2 patients.

Dans le cadre de l'AMM conditionnelle, des données confirmatoires d'efficacité et de tolérance sont attendues dans la population de l'AMM. Le laboratoire devra soumettre les résultats finaux à 5 ans de suivi de l'étude de phase IIb et l'étude pivot, qui sont prévus respectivement en 2024 et 2025. Il devra également fournir un rapport intermédiaire à un an d'une étude observationnelle qui a un suivi prévu de 15 ans.

Concernant les experts, on a sollicité le Professeur Sieltjes, qui est notre experte hématologue, ainsi qu'en interne dans la commission, le Professeur Chevret et le Professeur Mallat. Comme dit initialement, une association a souhaité être entendue.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Très bien. Merci beaucoup, Clara. Nous allons passer la parole à Monsieur Giraud.

M. GIRAUD.- Bonjour à toutes et à tous. J'ai un problème technique, je suis désolé. Ma présentation reposait sur trois slides. Déjà une pour me présenter avec Carole Betsch, la directrice de l'AFH. Moi-même, je suis le président de l'Association française des hémophiles.

Une slide sur les conflits d'intérêts, sur les liens d'intérêt de l'association, et personnellement. Même si cela a été écrit dans la contribution, l'AFH a un budget réalisé en 2022 d'à peu près 990 000 euros, à peu près un million d'euros. Nous avons un support de onze compagnies pharmaceutiques, et je vais les nommer. Bayer : 3 %, Biomarin : 4,7 %, le soutien financier de CSL Behring : 8,1 %, LFB : 5,5 %, Novo Nordisk : 4,3 %, Octapharma : 3 %, Pfizer : 6,1 %, Roche : 6,6 %, Sanofi : 4 %, Solis : 6,3 %, Takeda : 2 %. C'est l'intérêt de l'AFH.

Au niveau personnel, je n'ai aucun lien d'intérêt avec ces compagnies pharmaceutiques, mais un lien d'intérêt très fort avec bien sûr l'AFH.

Ensuite, ma slide suivante, c'est vraiment pour engager la discussion et la présentation, c'était ce qui est marqué dans la contribution, notamment pour l'accès précoce : « La décision d'autoriser ou non l'accès précoce prise par la HAS, repose réglementairement sur quatre critères.

- Le premier critère est le caractère grave ou invalidant de la maladie traitée par le médicament pour lequel la demande d'autorisation précoce est faite.
- Le deuxième point, c'est l'absence de traitement approprié disponible.
- Le troisième : le caractère présumé innovant du médicament, notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent.
- Quatre, l'impossibilité de différer le traitement.

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

Nous avons fait une contribution. J'espère que vous avez eu le temps de la lire. Merci de l'audition, parce que c'est vrai que la discussion peut se caler sur ces quatre points. Le caractère grave, vous avez tout de même une expérience de l'hémophilie. En règle générale, c'est une maladie rare, grave, notamment pour les formes les plus sévères, où le portrait clinique est sévère, avec des saignements spontanés. Bien souvent, ces saignements spontanés se retrouvent dans les articulations, mais pas que, au niveau intracrânien aussi. Cela peut vraiment mettre en danger le pronostic vital de la personne selon la situation hémorragique aussi.

Il ne faut pas oublier que c'est une maladie rare, l'hémophilie, ou les maladies hémorragiques institutionnelles, ce qui repose sur des caractéristiques ou des études de petits nombres. Ce n'est pas évident de bien connaître la sécurité et l'efficacité des traitements dès le départ, parce que c'est fait sur des petits nombres. On voit très bien aussi que chaque patient a son profil physiologique et répond différemment sous chaque molécule, d'où l'intérêt pour les patients et les professionnels de santé d'avoir un panel de thérapeutiques et de pouvoir l'adapter au profil du patient, et essayer de répondre aux caractéristiques cliniques que présente le patient, pour optimiser une prise en charge.

L'absence de traitement approprié disponible aujourd'hui, ce n'est pas le cas. Dans l'hémophilie B, il y a des traitements et il y a même de très bons traitements puisqu'il y a une arrivée de facteurs à demi-vie allongée dans les années 2017-2018, avec une accessibilité vers le patient à deux échelles. C'est là aussi un souci pour l'association, mais aussi des discussions pour les patients et pour le laboratoire. Ça nous a traumatisés cet épisode d'accessibilité de la demi-vie allongée dans le domaine de l'hémophilie B.

Nous avons eu une première vague accessible en 2017, mais il y avait aussi une deuxième molécule. Et malgré une évaluation de la HAS, de la commission transparence, valide, il y a eu un très long délai pour l'accessibilité aux patients, due à la négociation du prix. La première molécule qui a été accessible aux patients, c'était ALPROLIX. La deuxième molécule, c'était IDELVION, qui est d'ailleurs commercialisée par CSL Behring.

C'est vrai que ça a été compliqué pour les patients d'avoir eu accès à cette deuxième molécule que récemment, après presque trois ans de négociation entre le laboratoire et le CEPS. On voit aujourd'hui que la majorité des patients en hémophilie B sont sous IDELVION. Malgré le fait qu'ALPROLIX avait pris ses parts de marché en 2018, on voit tout de même qu'il y a eu un switch assez massif des patients vers ALPROLIX, car l'efficacité semble meilleure et elle est avérée meilleure par les patients et par les professionnels de santé, comparé à ALPROLIX.

Il y a donc des alternatives.

Le caractère présumé innovant du médicament. Je pense que la thérapie génique, notamment pour l'hémophilie B, est tout de même une innovation importante, avec les données que nous avons aujourd'hui. Le taux de facteur IX est assez élevé, ça a été démontré dans les études, on arrive entre 30 et 40 %, ou 25 et 40 %, dans une fourchette d'hémophilie mineure. Mais

pas que, parce que ce qui est important aussi, c'est que ça reste là. On voit très bien que jusqu'à présent, dans les dernières innovations qui ont été faites dans l'hémophilie B avec la protéine Padua montre une stabilité de ce facteur IX dans le temps. C'est aussi extrêmement important. A l'AFH, nous pensons que sur ce sujet c'est une innovation importante et positive dans le temps.

Ensuite, je reviens sur ce sujet sur le point trois, éventuel comparateur cliniquement pertinent. Dans la contribution, il y avait un témoignage. Je ne sais pas si vous avez pu le lire. Cette personne n'était pas sur l'hémophilie B, puisqu'en France, il n'y a pas eu d'essais cliniques pour l'hémophilie B, mais elle est dans la thérapie génique pour l'hémophilie A. On voit très bien qu'il y a cliniquement aussi un comparateur par rapport à la mobilité au niveau articulaire, et au niveau douleur, une diminution très importante de la douleur, et une amélioration aussi importante de la mobilité au niveau des articulations.

Ensuite, l'impossibilité de différer le traitement. Je ne sais pas, c'est un peu compliqué pour l'AFH de répondre. On a des traitements très efficaces qui existent aujourd'hui. La thérapie génique est-elle essentielle aujourd'hui ? Je ne crois pas. Il y a de la comparaison, il y a de la disponibilité, donc il y a des traitements.

Mais je vais partager un exemple. Il y a deux ans à peu près, j'ai reçu un appel d'une épouse d'une personne hémophile qui a eu un saignement intracrânien et qui partait. C'était compliqué pour elle. Elle voulait un deuxième avis, elle voulait une écoute, un conseil. Je me pose la question, notamment avec le témoignage qui est exprimé de la personne, mais pas que, nous recevons beaucoup d'autres témoignages où il y a cette envie d'avoir accès à cette thérapie le plus rapidement possible pour alléger plein de contraintes. Le traitement prophylactique est un sujet, mais pas seulement. Il y a les douleurs aussi. Ces personnes, notamment dans des saignements intracrâniens, dans des situations extrêmement compliquées, ces thérapies pourraient-elles éviter cela ? Je n'ai pas la réponse.

Mais ce que les études montrent, c'est que ça va dans ce sens, et ça va au-delà des traitements disponibles, par rapport à une stabilité, par rapport à une efficacité. Il y a encore beaucoup de questions non répondues. Notre communauté, par son expérience des années 80 et de l'affaire du sang contaminé sur la sécurité, est extrêmement vigilante. L'AFH est très vigilante sur ce sujet. Les patients sont très vigilants sur ce sujet, mais de ce que nous entendons, de ce que nous avons comme témoignages, que ce soit en France...

Je rappelle tout de même qu'en France, nous avons un centre très important à Paris sur Necker, où il y a un nombre important d'inclusions dans les essais cliniques. Il y a des essais cliniques en France, pas dans tous les centres. C'est aussi un sujet. Pour avoir vraiment cette expertise, cette connaissance sur cette molécule tellement innovante, avons-nous les bons experts autour de la table par rapport à l'expérience de cette molécule ? Peut-on différer ou pas ce traitement extrêmement innovant avec des besoins réels, et avec des situations particulières qui peuvent amener à des drames ?

La communauté des patients est aussi bien consciente de tout ce qui n'est pas encore connu et de tout ce que pourrait éventuellement apporter la thérapie génique de façon peut-être moins positive. Mais il n'y a que le temps qui nous le dira sur ce sujet. Je me tais.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Très bien. Merci beaucoup. Je passe la parole à Madame Sieltjes.

M^{me} KELLEY, pour la HAS.- Je ne sais pas, il y a peut-être des questions.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Oui, il y a peut-être des questions de la part soit de Madame Sieltjes, soit des membres de la CT ?

M^{me} STIELTJES.- Peut-être qu'on pourra mettre toutes les questions à la fin quand on aura tous parlé.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Pas vraiment, parce que l'association ne va pas rester là, on va leur demander de partir.

M^{me} STIELTJES.- Je voulais juste faire une précision, c'est qu'on m'a présentée trois fois comme Professeur Sieltjes. Non, je suis simple docteur, qui n'a jamais manipulé de thérapie génique et qui semble à ce titre ne pas être tout à fait légitime comme expert. Je ne me suis pas opposée à ce quiconque soit expert à ma place, et c'est vrai que mes collègues de Necker ont peut-être été plus proches de patients inclus dans des essais cliniques. J'espère qu'ils ont été sollicités avant moi. Je ne leur ai pas soufflé la place parce que ce n'était pas du tout mon intention. J'ai essayé d'être objective et je ne suis pas sûre que d'avoir soi-même injecté la drogue vous rende obligatoirement absolument plus compétent. Cela donne une compétence sur le suivi, mais bon.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Merci pour ce commentaire, mais nous assumons le choix de nos experts. Je vous rassure. Etienne, tu veux intervenir par rapport à l'association ?

M. Le Dr LENGLINE, Vice-Président.- Oui. Je voulais bien poser une question à l'association. Merci pour votre contribution que j'ai lue. Vous faites mention d'une enquête que vous avez faite auprès de vos adhérents, mais j'ai l'impression qu'elle est encore en cours. On aura les résultats de cette enquête prochainement ? Parce qu'on pensait trouver les résultats, dans cette contribution, mais ce n'est pas le cas.

M. GIRAUD.- Non, cette enquête est terminée. Vous avez le lien. Les résultats ont été analysés et on va activer le lien. On est sur des sujets techniques et de communication pour rendre accessible cette enquête. On va s'activer pour que sous une semaine, l'ensemble des personnes puissent y avoir accès.

M. Le Dr LENGLINE, Vice-Président.- D'accord. Deuxième petite question, pour décider de l'accès précoce, on doit en effet juger sur le fait qu'il y ait ou non des traitements appropriés, sur la possibilité de différer le traitement. Vous avez dit à la fois qu'il existait des traitements appropriés et qu'on pouvait éventuellement différer le traitement. Pour vous, y a-t-il des situations particulières, ou des populations de patients pour qui il n'y aurait pas de traitement approprié, où on ne pourrait pas différer le traitement ? J'ai compris qu'il y avait une attente de la communauté. Identifiez-vous des patients pour qui il n'y aurait pas de traitement approprié ou la possibilité de ne pas différer le traitement ? Cela va être important pour nous pour ensuite évaluer l'autorisation de l'accès précoce.

M. GIRAUD.- Tout à fait. Merci pour cette question. Il y a une population aujourd'hui où il n'y a pas de traitement, ce sont les hémophiles B avec inhibiteur, mais cette thérapie ne couvre pas ce besoin. C'est une chose. Nous aurons une nouvelle discussion avec la demande d'accès précoce pour CONCIZUMAB. Nous allons redemander une audition dans les mois à venir, donc on pourra rediscuter de ce sujet à ce moment-là.

Ensuite, comme je le dis, c'est une maladie rare et il n'y a pas un profil type. On ne rentre pas tous dans une case, on ne rentre pas dans les cases justement. Il y a toujours des situations qui font que peut-être cette thérapie sera plus appropriée, répondra peut-être plus à un patient par rapport à un autre pour x ou y raisons.

Il est un peu difficile pour l'AFH de répondre à ça. Parce que si, ça va dans ce sens, la filière MHEMO et le centre de référence maladies hémorragiques rares et hémophilie se sont positionnés sur cela, a communiqué. Il y a un article que j'ai mis en lien d'ailleurs. Sur l'organisation, il y aura une RCP spécifique à la thérapie génique qui sera prévue. Cela se fera dans un cadre assez strict, et notamment dans l'accès précoce. Déjà ça va être une poignée de personnes. La cible, c'est 800 personnes hémophiles, sévères et modérées, mais ce n'est pas 800 personnes qui vont du jour au lendemain aller sur la thérapie génique, je ne pense pas du tout. Dans le cadre de l'accès précoce, si ça va dans ce sens, c'est une poignée de personnes, et on pourra les compter sur les doigts d'une main, voire deux mains grand maximum.

C'est un peu compliqué pour nous de répondre, mais encore une fois, il y a des situations. Il y a certains patients qui sont usés, qui ont un accès veineux compliqué, qui ont des articulations compliquées, qui ne veulent plus souffrir, qu'ils ne veulent plus attendre. Oui, il y a des personnes qui sont en attente forte par rapport à des situations cliniques, par rapport à un accès veineux. Cette souffrance, cette douleur qui est récurrente aussi, met en position un peu compliquée le patient d'être adhérent à son traitement.

Il y a une isolation de la personne aussi qui peut aussi rendre difficile son suivi, quoique la thérapie génique demandera un suivi encore bien plus important de ce qu'il est aujourd'hui. C'est aussi une compréhension des patients qui sont allés vers cette thérapie génique dans les essais cliniques. Il y a eu cette découverte, ils pensaient que c'était un *one shot* et que c'était fini. Mais, c'est un *one shot* et beaucoup plus de choses après, que c'était précédemment. C'est tout ce sujet de prise de décision partagée, d'accompagnement de la communauté des patients, des professionnels de santé aussi, de cette compréhension.

Nous avons aussi fait le sujet sur plus d'accompagnement psychologique, et nous comptons sur les autorités aussi pour appuyer sur ce sujet, appuyer aussi sur le recueil des données qui soient utilisées dans le paysage français par le recueil épidémiologique existant qui est France COAG, et pas que chaque industriel commence à avoir son recueil de données. Parce que si on s'éparpille, il y a trop d'enjeux dans la thérapie génique. Il faut vraiment se concentrer et avoir une vision large pour pouvoir être en capacité de réagir le plus rapidement, s'il y avait un constat d'effets secondaires non désirés.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Merci. Albert Trinh Duc, c'est une question pour Monsieur Giraud ?

M. Le Dr TRINH DUC, membre de la CT.- Oui, Monsieur Giraud, merci pour votre présentation. J'ai bien entendu aussi que compte tenu de l'histoire, votre histoire de la maladie, vous étiez très prudents quant aux événements indésirables et effets secondaires des médicaments. Dans la présentation qui a été faite, on voit bien qu'il y a des événements hépatiques notables, et Ariane Mallat nous dira si cela peut être imputé. Mais vous mettez tout de même un bémol quant à ces effets indésirables, puisque vous le disiez tout à l'heure, c'est du *one shot*. On ne sait pas combien de temps ils vont durer, si ces effets indésirables sont transitoires ou s'ils vont être prolongés, avec des conséquences que cela peut avoir.

M. GIRAUD.- Oui, complètement. Après, nous sommes un mouvement associatif. On porte cette voix. Après, il y a des engagements personnels. C'est une décision personnelle du patient, de son entourage, une prise de décision partagée. Pour nous, ce qui est important, c'est vraiment que l'information soit la plus objective possible. Parce que vous pouvez imaginer que les industriels tapent à la porte forte de l'AFH, tapent à la porte forte du CRH. Mais pour nous, tout outil qui va être utilisé, qui va être dans le processus de la prise de décision partagée doit être le plus objectif possible, le plus neutre possible, détaché d'un logo ou quoi que ce soit.

Cette prise de conscience de ces effets par rapport à la thérapie génique, comme vous dites sur les réactions hépatiques et autres, doit être bien comprise, doit être bien prise en compte, parce qu'il n'y a pas de retour en arrière. C'est surtout ça. On ne peut pas dire : je fais et si ça ne marche pas je reviens en arrière. Une fois que c'est fait, c'est fait, et les effets, il va falloir les assumer, les bons côtés, comme les mauvais côtés. C'est tout ce côté, cet accompagnement psychologique qui nous paraît super important dans le cadre où la personne est éligible.

Parce que ça aussi, il va y avoir beaucoup de personnes qui vont vouloir, mais qui ne seront pas éligibles. Là aussi, il y aura, je pense, un accompagnement nécessaire pour ces personnes qui ne pourront pas y avoir accès, malgré leur volonté, malgré leur engagement et leur souhait. C'est complexe.

C'est vrai que cette situation est complexe pour l'association parce que cette thérapie apporte cette part d'inconnu. Jusqu'à présent les thérapies existantes ont certes des parts d'inconnu, mais moins élevé que celle-ci.

M. Le Dr COCHAT, Président.- Merci beaucoup. Vous nous avez apporté des informations vraiment intéressantes. Je vous propose de nous laisser. On va discuter maintenant des aspects scientifiques du dossier. Merci pour votre contribution, et bonne journée.

M. GIRAUD.- Merci pour votre écoute et bonne réunion.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Merci encore.

(Carole Betsch et Nicolas Giraud quittent la séance.)

M. Le Pr COCHAT, Président.- Très bien. Madame Sieltjes, c'est à vous.

M^{me} STIELTJES. - Je commence comme toujours par un petit rappel de la maladie, même si je pense que je vous l'ai déjà asséné un bon nombre de fois. Je rappelle que l'hémophilie B est une maladie hémorragique constitutionnelle, héréditaire, due à un déficit en facteur IX, à transmission génétique récessive liée à l'X, qui touche essentiellement les garçons. La rareté de la maladie a été évoquée par Monsieur Giraud. Pour l'hémophilie B, c'est un cinquième des hémophilies, c'est-à-dire à peu près un garçon sur 25 nés à la naissance.

La sévérité de l'hémophilie est clairement liée aux types de mutations présentes sur le gène codant pour le facteur IX, qui détermine, soit une absence complète de facteur IX circulant, ce sont les formes sévères avec moins de 1 % de facteur IX dans le sang, les formes modérées avec 1 à 5 %, et les formes mineures avec plus de 5 %. La normale était autrefois fixée à 30 %. Maintenant, ce qui finalement, j'ai l'impression, se voit dans toutes les maladies, a été remonté à 40 %. Comme ça, on trouve encore plus de malades. Autrefois, on considérait que les gens n'étaient pas malades à 30 %. Bientôt, ce sera à 50 %.

Cette distinction très mathématique est parfaitement corrélée à la clinique. Cela a été bien retranscrit dans le PNDS DESMO aux hémophiles. D'ailleurs, autrefois aussi, on regroupait un peu les hémophiles sévères à moins de 2 %. La barre a été remise strictement à moins de 1 %. Effectivement, dès qu'on a un peu de facteurs circulants, la vie est totalement différente de celle de quelqu'un qui n'en a pas du tout.

Il est admis que dans les formes sévères, les patients saignent très tôt dans la vie, s'ils n'ont pas signé lors de l'accouchement par saignement intracéréal, le plus souvent, ce qui arrive tout de même que dans 1 à 4 % des cas, dans les formes sévères. Les saignements apparaîtront dès le début de l'âge de la marche, autour d'un an et c'est essentiellement les hémarthroses qui vont révéler la maladie. Les saignements intra-articulaires spontanés liés au déplacement d'un bébé, ce n'est pas très traumatique. Bien sûr, après, il y a tous les saignements traumatiques possibles et imaginables.

Dans les formes modérées ou mineures, les saignements sont beaucoup plus rarement spontanés. Ils sont en général liés à des traumatismes. C'est évident que quelqu'un qui a 1,5 % saignera pour des traumatismes plus faibles que quelqu'un qui a 12 %. Notons tout de même que dans l'hémophilie B modérée, c'est une chose que l'on voit au quotidien, qui était admise, avec des taux très bas de facteurs IX, les gens saignent beaucoup moins que dans l'hémophilie A à taux égal. Est-ce dû au fait que le facteur IX, c'est une enzyme et le facteur VIII est la co-enzyme ? Je ne sais pas pourquoi, mais enfin, il y a des hémophiles B à 3 % qui ne sont diagnostiqués qu'à un âge avancé. Je me souviens même d'un patient à moins de 2 % qui a été diagnostiqué à 72 ans. Mais les vrais hémophiles sévères passent rarement le cap de la première ou de la deuxième année de vie sans être diagnostiqués. C'était pour parler de la sévérité.

Puisque finalement, la population cible de cette thérapie, ils ont fait un peu la même chose que pour HEMLIBRA chez les hémophiles A, on aurait eu envie de cibler les sévères en priorité. Chaque fois, on a l'impression qu'on grappille un peu sur la catégorie à côté en disant que sûrement, dans les modérés, il y en a des modérés sévères. On peut toujours le dire, même si je pense qu'en général, un modéré est modéré.

Ensuite, tous ces patients, mais surtout les sévères, sont exposés effectivement à ce qu'était la première cause de décès avant l'apparition du sida et de l'hépatite, qui était l'hémorragie intracrânienne. Elle peut être fréquente, soit dans les toutes premières années de vie à la naissance, lors du traumatisme d'accouchement, jusqu'à l'âge de 10 ans, assez fréquente parce que les enfants tombent souvent sur la tête, ensuite, qui survient après 50 ans. Le deuxième pic, c'est après 50 ans, un peu comme dans la population générale, dans un contexte d'hypertension ou autre. Et bien sûr c'est à tout moment de la vie en post-traumatique, si le traumatisme n'est pas pris en cause et traité.

Dans l'hémophilie B, depuis quelques décennies, la recommandation, comme dans l'hémophilie A dans les formes sévères, c'est d'instaurer dès que possible une prophylaxie, c'est-à-dire des administrations régulières et répétées de facteur IX, pour finalement maintenir en permanence un certain taux de facteurs circulant et prévenir les saignements, transformer les gens au moins en hémophiles modérés qui ne saignent plus spontanément, le but étant de prévenir toutes hémarthroses, puisque les hémarthroses sont le déterminant essentiel du pronostic fonctionnel de cette maladie. Dans les pays où il n'y a pas de traitement, les enfants meurent très tôt, l'espérance de vie est inférieure à 10 ans, souvent par hémorragie cérébrale, ou sont de grands handicapés, même grabataires, avant l'âge de 10 ans.

C'est clair qu'en France, d'avoir un traitement qui permet de restaurer le facteur IX dans les situations à risque ou en prévention des saignements, ça révolutionne le pronostic vital, et le pronostic fonctionnel.

La prophylaxie, pendant très longtemps, au tout début, elle était faite par le sang total. Ce n'était pas de la prophylaxie. Puis, il y a eu du plasma frais congelé. On ne traitait que les accidents hémorragiques a posteriori, avec les séquelles éventuelles qu'ils laissaient. Puis, dès qu'on a pu avoir des concentrés d'abord de PPSB qui contiennent du facteur IX, puis des concentrés hautement purifiés de facteur IX, puis du facteur IX recombinant, la prophylaxie s'est beaucoup étendue, avec malheureusement le corollaire qu'a été les contaminations dans les années 80 par les deux virus connus. Depuis longtemps, on a aussi des facteurs IX recombinants ou des facteurs IX plasmatiques de très haute sécurité.

Et comme l'évoquait Monsieur Giraud, depuis cinq ou six ans, des facteurs IX à longue durée de vie permettent maintenant de faire des prophylaxies avec une injection intraveineuse tous les 7 à 15 jours. Alors qu'autrefois la prophylaxie pouvait nécessiter pour l'hémophilie B, deux injections par semaine, voire trois chez les enfants qui saignaient beaucoup, ou chez les gens qui saignaient beaucoup. Mais on pouvait être à deux injections par semaine pour être efficaces, et maintenant, on peut passer à deux injections par mois. Il y a tout de même eu une amélioration spectaculaire, notamment avec IDELVION qui a été évoqué par Monsieur Giraud. Effectivement, dans l'essai clinique, on voit qu'une injection tous les 15 jours maintient des taux résiduels assez élevés, c'est-à-dire le taux qu'on a juste avant l'injection suivante. Finalement, cela transforme l'hémophilie en quelque chose de quasi asymptomatique.

Je suis toujours étonnée de trouver chez ces gens en prophylaxie, encore quatre saignements en TSA, le taux de saignement annuel. Mais ce qui n'est pas très clair, c'est le recueil de ces

TSA. Dans les essais cliniques, quand il faut avoir beaucoup saigné pour entrer dans un essai clinique, on compte toutes les ecchymoses.

Pour en venir maintenant à la vision critique des essais cliniques qui ont été présentés tout à l'heure. Comme toujours, en termes de méthodologie, ce sont des essais avec très peu de patients, c'est évident, non randomisé. Je vais m'attacher surtout à l'essai de phase III, l'étude pivot qui est tout de même le support de cette AMM, pour laquelle on a globalement eu un recul de deux ans chez les 54 patients inclus. Dans les 54, il y en a un qui est décédé au bout de 15 mois après le traitement.

Ce qui apparaît qui est assez spectaculaire, c'est l'efficacité effectivement qui est assez remarquable. Surtout, je suis émerveillée par l'anticipation, c'est-à-dire dans le premier essai pour lequel le transgène était un gène sauvage du facteur IX, on avait effectivement une efficacité d'autres facteurs circulants, 5 à 10 % selon la dose injectée. Ce n'était pas énorme, mais qui était tout de même assez merveilleux. Quand je vous dis que les hémophiles à 5 ou 10 %, c'est tout de même très peu dans la vraie vie. Mais l'idée de remplacer le gène transecté par le gène Padua, qui est un variant qui, à quantité égale de protéines, est beaucoup plus actif, a eu l'effet escompté. Les gens qui ont le variant Padua ont 400 % de facteurs IX, là où les autres en ont 100 %.

Là, le fait de mettre le variant Padua a conduit effectivement à obtenir une bien meilleure efficacité de la thérapie, avec des taux qui peuvent être considérés comme ceux d'hémophile mineur ou de normal si on se référait à 40 ans en arrière. 50 à 40 %, mais bien sûr, ça va de 9 à plus de 50 %. L'efficacité, je crois qu'elle est remarquable et assez indiscutable.

Si bien sûr, on fait abstraction des deux échecs rapportés dans l'étude. L'un parce que le patient a fait une réaction allergique au cours de l'injection unique et n'a pu recevoir que 10 % de la dose. De ce fait, comme il y a vraiment un effet dose-réponse directe, il a eu une inefficacité totale. Le deuxième s'est avéré avoir, comme le vecteur utilisé est un adénovirus associé de sérotype 5, comme dans toutes ces études, il a été recherché au préalable les anticorps anti-AAV5, mais il y avait une résolution dans cette étude de ne pas tenir compte des résultats, ou de ne pas les transmettre au clinicien. Il s'est avéré que le seul patient qui n'a pas du tout répondu avait un titre en anti-AAV5 spontanément, très élevé initialement. Cela conduit à évoquer que l'on pourrait exclure de tels patients, mais on y reviendra peut-être tout à l'heure.

Finalement, en l'absence d'anticorps, en l'absence de réaction indésirable lors de l'injection, l'efficacité sur le plan clinique était corrélée à celle auto-obtenue, et montrait que les gens ne saignaient plus, n'avaient presque plus besoin de facteur IX. On est étonné de voir qu'il y a encore des saignements traités, mais ça peut être des chirurgies, des traumatismes, des patients qui, pendant 50 ans, se sont traités dès qu'ils ont mal et qui peuvent penser qu'ils saignent quand ils ont une douleur articulaire, ou peuvent se cogner et avoir encore peur, ou avoir des petits gestes chirurgicaux pour lesquels ils se feront du neuf en plus.

Ce qui a le plus attiré mon attention, et c'était évoqué aussi par Monsieur Giraud, c'était tout de même les effets indésirables d'une thérapie aussi innovante. Ce qui m'a un peu gênée, mais en même temps, je sais que les effets indésirables sont déjà en principe étudiés et le problème

et la question doivent être résolue par l'ANSM, je suis étonnée par la rapidité avec laquelle les effets indésirables graves ont été écartés. Le lien de causalité a été écarté assez facilement, je trouve. J'ai relevé dans l'essai de phase I, II, un patient, je vous avoue que je n'ai pas pu passer le temps d'aller voir tout à fond. C'est un patient qui aurait fait une myélopathie dans le cadre de la surveillance. Je ne sais pas, mais les myélopathies, ça ne survient pas tous les jours dans notre quotidien. Bien sûr, cela peut être fortuit, mais je trouve difficile d'écarter absolument tout de suite, sur 10 patients, le fait qu'il puisse y avoir un lien avec le traitement. J'avoue que je ne suis pas allé regarder de très près le cas du patient.

Ensuite, dans les 54 patients, la toxicité hépatique était attendue, elle était connue, liée aux adénovirus associés qui ont pour cible le foie. Elle était recherchée et anticipée. L'anticipation était déjà au niveau de l'inclusion des patients, puisque, après une étude poussée du foie qui allait jusqu'à la réalisation d'une élastométrie, le fibroscan ou éventuellement, je pense, le fibrotest, le test biologique qui renseigne de la même manière, ceux qui avaient une fibrose évoluée devaient être exclus. Ceux qui avaient des transaminases régulièrement augmentées devaient être exclus. Ceux qui avaient une hépatite à titre devaient être exclus. Bref, on avait essayé d'éliminer tous les patients à risque hépatique.

On observe tout de même 20 % de patients qui ont une élévation des transaminases, donc toxicité directe du foie. Cette élévation a été, c'est la première fois que j'entendais ce terme, qualifiée de transaminite dans le RCP. Je ne connaissais pas ce mot. J'en ai parlé à mon hépatologue qui ne connaissait pas vraiment non plus. C'est vrai que ça rend bénin ce symptôme. Mon hépatologue m'a dit : si les transaminases ne sont pas très augmentées, s'il n'y a pas de cholestase importante, ce n'est pas très grave. Ça peut refléter si c'est transitoire. Ce que j'ai trouvé le plus embêtant, c'est que finalement, dans 9 cas sur 54, ça s'est soldé par une corticothérapie qui était toujours supérieure à deux mois, et qui a pu aller jusqu'à six mois. Une telle corticothérapie, pour moi, c'est un effet indésirable. Il y avait des patients qui avaient jusqu'à 75 ans dans cette étude, six mois de corticoïdes, ça peut être très délétère, et ça peut avoir des effets indésirables importants. Donc la corticothérapie en soi, si la transaminite est considérée comme négligeable, la corticothérapie, pour moi, ne l'est pas.

Il y avait bien sûr cette observation d'hépatocarcinome. Alors là, qu'on explique a posteriori ce qui a permis de balayer le lien de causalité, alors là, je ne suis pas spécialiste, mais en recherchant s'il y avait l'ADN du facteur IX, si on le retrouvait dans la tumeur et dans le tissu autour de la tumeur. Ils ont trouvé le même pourcentage de cellules transectées. Ils en ont conclu qu'il n'y avait pas de preuve que le carcinome était dû à l'intégration du gène. Il y a un lien de temporalité. Par une recherche systématique, c'est à un an de l'administration qu'on a trouvé ce cancer, je veux bien le lien de causalité, mais il me semble difficile d'exclure complètement un lien de causalité.

Ensuite, on nous explique qu'en fait, ce patient avait des facteurs de risque, mais je croyais que l'on éliminait ces facteurs de risque.

- Le premier facteur de risque, c'est qu'il avait plus de 50 ans, comme on avait le droit de les traiter jusqu'à 75 ans, ce n'est pas un facteur de risque.
- Le deuxième, c'est que ce patient avait une stéatose hépatique, mais il ne devait pas

avoir entraîné de fibrose puisqu'il avait été *screené*.

- Le troisième, c'était qu'il buvait l'alcool. Je ne me souviens plus quelle quantité, mais enfin, je ne crois pas qu'on inclut dans de tels essais un patient qui est notoirement alcoolique, et je ne pense pas qu'il soit devenu un grand alcoolique en un an, sinon c'est un effet indésirable du vaccin.

Voilà pour les effets indésirables. Non, il y a tout de même eu un décès à 15 mois. Ce n'est pas de chance. C'était le patient plus âgé qui a reçu la thérapie. Je m'interroge un peu sur l'intérêt qu'il pourrait y avoir à faire une thérapie génique à un Monsieur de 75 ans.

Cela ne veut pas dire du tout qu'il ne faut pas traiter quelqu'un de 75 ans pour son hémophilie, mais dans mon expérience en clinique, des hémophiles sévères de 75 ans sont beaucoup plus invalidés par les séquelles de leur arthropathie hémophilique parce que quand ils sont nés, il n'y avait de traitement, que par des hémorragies à répétition. En général, même un Monsieur de 75 ans qui a eu une hémophilie sévère, il est tout raide, il est tout coincé dans ses articulations, il ne bouge plus, il a très mal partout souvent, il commence à avoir des problèmes cardiovasculaires comme d'autres, mais il ne saigne pas en continu sans arriver à se piquer. C'est tout de même rare.

J'aurais aimé connaître, je ne suis pas allée voir le détail, je ne sais pas s'il était bien détaillé d'ailleurs, du tableau clinique de ce patient qui a conduit à avoir une thérapie génique. Après, il est mort à 75 ans. Il était dans les normes de la durée de vie à notre époque. Mais il est mort de problèmes cardiaques. Là aussi, on vous dit oui, mais il avait une ACFA, il avait ci et ça. Mais s'il avait une ACFA, était-elle connue avant ? A-t-on pensé qu'en normalisant, il aurait peut-être relevé d'une anticoagulation, comme tout le monde ?

Enfin, je suis un peu embarrassée qu'a posteriori, on explique tous les effets indésirables. Ce n'est peut-être pas un effet indésirable du traitement, mais il faut se questionner sur normaliser brusquement une coagulation de personnes dont on sait que toute leur vie, une hémophilie sévère a conduit chez eux, par exemple le risque thrombotique. Le risque d'infarctus du myocarde était connu pour être deux fois moindre chez les hémophiles sévères que dans la population générale.

Ce chiffre, qui est intéressant, a été basé sur des grosses études épidémiologiques nationales de la fin du vingtième siècle, que depuis qu'on fait de la prophylaxie à tour de bras, on n'a peut-être plus ce même bénéfice. Mais enfin tout de même d'aller corriger complètement quelqu'un à un âge avancé, alors que les facteurs de risque, par ailleurs, s'accumulent, cela pose des questions. Même si ce n'est pas vraiment un effet indésirable, cela fait varier la balance bénéfice-risque. Voilà ce que je pouvais dire pour mon appréciation des effets indésirables.

Ensuite, je crois que l'on ne parle pas tout de suite de l'accès précoce.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Oui, on fera d'abord le droit commun ensuite l'accès précoce, mais vous pouvez donner des éléments d'accès précoce, dès maintenant.

M^{me} STIELTJES.- Déjà pour parler de l'accès tout court. Je suis arrivée dans l'hémophilie peu après les histoires de sang contaminé, etc. J'ai bien compris que les patients avaient été très frustrés à l'époque, c'était une autre manière de fonctionner en médecine, de ne pas avoir été partie prenante dans la discussion sur le rapport bénéfice-risque : faites une prophylaxie, il n'y a pas de risque. Or, la prophylaxie, compte tenu du virus dont nous n'avions pas toujours connaissance à l'époque d'ailleurs... Là, je pense qu'il y a tout de même de gros éléments à prendre en compte, et qu'il faudrait qu'ils soient très clairement présentés aux patients quand on leur proposera la thérapie génique. Vous avez compris que ce sera très médecin dépendant, et que personnellement, j'aurais beaucoup de mal à être très enthousiaste pour la proposer, quand je suis beaucoup plus enthousiaste pour les traitements actuellement disponibles et bien efficaces.

Maintenant, il y a une certaine catégorie de patients chez qui la prophylaxie peut être très difficile à mettre en œuvre. J'ai tout de même du mal à croire que des patients n'arrivent pas à se piquer en intraveineuse trois fois par mois, à être piqués, même s'il le faut. Parce que si c'est plus de deux fois par semaine, on peut très bien programmer un professionnel de santé trois fois par mois. Si vraiment on en est à poser un porte-a-sat pour ça, ce qui arrive très rarement chez les adultes, là on pourrait mettre en balance avec la thérapie génique, je pense.

Ou des patients qui disent toujours saigner malgré une prophylaxie bien conduite. Là, ça va à l'inverse de tout ce qu'on a vu dans les protocoles qui ont conduit à la mise sur le marché d'ALPROLIX et d'IDELVION.

Mais c'est vrai que le fait de discuter avec des collègues peut parfois être intéressant. J'ai un collègue avec qui je m'entends très bien qui travaille un peu pareil, qui m'a dit j'ai un patient hémophile qui a beau se perfuser correctement, qui a des taux résiduels de facteurs à plus de 20-15 %, mais qui me dit qu'il saigne tout le temps dans ses articulations. J'ai du mal à le comprendre. J'espère que la thérapie génique marchera. Mais elle me dit qu'il sera candidat à la thérapie génique.

Je pense qu'il peut y avoir des patients qui disent : le facteur IX ne marche pas chez moi, alors que je ne sais pas si le facteur IX induit par thérapie génique marchera. Ça peut être une indication. Je vois que dans ma cohorte de patients, je dois avoir une soixantaine d'hémophiles B, 15 à 20 hémophiles sévères. J'en ai un qui me demande à chaque fois sur la thérapie génique. Il a une espèce de vision de la guérison de l'hémophilie. Ce patient est perfusé, il a des problèmes d'abords veineux. On le perfuse chez nous tous les dix jours. C'est une mise de contrainte, mais il aime bien aussi venir à l'hôpital. Je lui expliquerai aussi tout de même à ce patient qui a été contaminé par le VIH, l'hépatite C, qui a guéri, l'hépatite C, qui a un VIH sous traitement. Je lui expliquerai que l'on a des doutes sur un éventuel problème hépatique. Le fait qu'il faudra peut-être le mettre aux corticoïdes. Je ne sais pas s'il persévéra.

Voilà c'est pour essayer de vous donner mon point de vue de clinicien sur l'arrivée de cette nouvelle thérapie pour laquelle je suis tout de même... Ce qui est spectaculaire, c'est la première thérapie curative de cette maladie, avec un recul de cinq ans chez 10 patients, de trois ans chez 3 patients, dont un décédé d'ailleurs depuis, et de deux ans chez 54 patients.

Je vous remercie. J'ai peut-être oublié des choses, mais je suis prête à répondre à vos questions.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Très bien. Merci. C'est clair. Il y aura peut-être des questions, en effet. Je vais laisser la parole à Ariane Mallat, justement pour discuter de cette toxicité hépatique.

M^{me} Le Pr MALLAT, membre de la CT.- Merci Pierre. Je vais revenir sur les aspects hépatiques qui ont déjà été largement détaillés par Madame Sieltjes. Assez rapidement sur les élévations de transaminases. Dans ces deux études, qui représentent un petit nombre de traitements, puisqu'il y a 57 patients suivis, ont été observées des élévations de transaminase, mais qui restent tout à fait minimales, de grade 1 dans la majorité des cas, grade 2 : un cas et grade 3 : un cas.

En sachant qu'est défini une élévation de transaminase dans le protocole, soit deux fois *baseline*. Ce qui pour nous, hépatologues, est vraiment très modeste, soit à la limite supérieure de la normale, ce qui est également pour nous très modeste. J'y reviendrai à propos de la discussion des indications de corticothérapie, mais c'est un sujet pour tous les produits de thérapie génique qui sont développés dans l'hémophilie A, comme la CT a pu le voir récemment.

Donc 20 % des cas, c'est relativement peu, comparé à d'autres produits de thérapie génique développés dans l'hémophilie, mais c'est tout de même 20 % des cas. Effectivement, comme l'a souligné Madame Sieltjes, 16 % des patients ont reçu des corticothérapies prolongées. Il faut savoir que ces corticothérapies, l'objectif n'est pas vraiment uniquement de prévenir une réaction hépatotoxique, mais d'assurer le maintien d'une expression du transgène à un niveau effectif. Puisque dans un certain nombre de cas, et notamment dans des études expérimentales, ont été décrites des diminutions d'expression du transgène, lorsqu'il y a une élévation de transaminases.

Ceci dit, tout cela n'est pas très bien prouvé en clinique, et il y a un grand flou qui reste. Ce qui a été souligné dans des revues récentes, notamment des revues coécrites par des hématologues et des hépatologues, c'est que les indications de la corticothérapie et les protocoles de corticothérapie sont certainement un domaine dans lequel des recherches supplémentaires doivent être menées. En tout cas, pour ce qui me concerne, et au vu de ces élévations de transaminases tout à fait minimales, le risque semble très limité.

Le protocole de corticothérapie est clairement décrit dans le RCP, son utilité au seuil de transaminase qui sont les indications est questionnable, mais c'est ce que l'on a vu dans les autres produits de thérapie génique.

Je voudrais surtout insister sur le cas de carcinome hépatocellulaire, parce que j'ai été un peu gênée à la lecture du dossier qui, comme l'a souligné Madame Sieltjes, écartait le lien de causalité possible entre ce cas de carcinome hépatocellulaire et l'administration du transgène. J'ai donc demandé à ce que l'on puisse accéder aux trois rapports d'experts indépendants qui ont été sollicités par le laboratoire après la survenue de ce cas de carcinome hépatocellulaire.

et l'analyse moléculaire d'échantillon de tumeur (*inaudible 0.59.13*) tumorale qui avait été confiée à un organisme indépendant.

Ceci m'a permis de reconstituer l'observation, qui n'était pas du tout détaillée. Je suis vraiment très gênée parce que le laboratoire insistait beaucoup sur les très nombreux facteurs de risque du patient qui a développé ce carcinome hépatocellulaire, en indiquant qu'il avait eu une hépatite C, une hépatite B, qu'il buvait de l'alcool, qu'il avait une. Quand on voit l'observation, il a un antécédent d'hépatite B guérie très ancien stéatopathie dysmétabolique. Il a eu une hépatite C, mais pour laquelle le bilan pré-thérapeutique, avant l'administration d'antiviraux directs a bien montré qu'il n'avait pas de cirrhose, en tout cas avec les critères habituels n'incluant pas une histologie. Mais on sait qu'une histologie, de toute façon, peut être prise en défaut. Il a une consommation d'alcool qui était tout à fait modérée puisqu'elle est qualifiée de 50 à 70 grammes par semaine. Quant à la stéatopathie dysmétabolique, sur la biopsie, il y a 5 % de stéatose.

On voit que les éléments présents dans l'observation ne correspondent pas tout à fait à la description qui en est faite dans le dossier. C'est le premier point.

Le deuxième point, c'est l'analyse moléculaire du génome qui effectivement a montré une intégration du vecteur à la fois dans les échantillons tumoraux et dans le foie péri-tumoral qui d'ailleurs n'était pas cirrhotique. Ces sites d'intégration étaient en petit nombre et il n'y avait pas de site d'intégration dominant.

Les analyses moléculaires ont également montré qu'il y avait la présence de variants somatiques qui ont été décrits antérieurement dans le carcinome hépatocellulaire, à la fois dans les échantillons de tumeurs et dans le foie non tumoral.

Les trois experts ont conclu, sur la base de ces éléments, qu'il n'y avait pas d'éléments significatifs indiquant que l'intégration du vecteur pouvait être à l'origine du développement de ce carcinome hépatocellulaire et que le patient avait un certain nombre de facteurs de risque de carcinome hépatocellulaire.

Mon opinion n'est pas tout à fait la même. Concernant effectivement les éléments moléculaires, il n'y a pas d'éléments probants, donc la question reste ouverte. Concernant la présence de facteurs de risque de ce patient, je trouve qu'ils ont été très largement surestimés au regard des données de la littérature. Il y a notamment dans le rapport des experts, un certain nombre de développements sur le lien possible entre le traitement trois ans avant l'administration du transgène par antiviraux directs, traitement de l'hépatite C et l'émergence de CHC. C'est un sujet qui a été largement débattu dans la littérature au cours des dix dernières années, et les études de cohortes prospectives ont complètement réfuté ce lien.

Pour conclure, compte tenu de tout ce que je viens de vous dire, on ne peut absolument pas écarter le risque théorique de carcinogenèse hépatique. On ne peut pas l'estimer précisément dans l'état actuel des données, puisqu'il n'y a que deux ans de recul. Il me paraît absolument essentiel que ce risque puisse être réévalué par la CT, dans un délai qui peut être discuté. Et il me paraît également indispensable de réserver l'administration du produit aux patients qui ont le profil défini dans l'étude qui a été détaillée par Madame Sieltjes, c'est-à-dire des

patients qui n'ont pas une fibrose hépatique avancée, avec un seuil de fibroscan inférieur à la (*inaudible 1.03.20*), des patients qui n'ont pas d'infection virale D, C active.

Surtout, ce qui me paraît encore plus important, c'est que la CT recommande une surveillance régulière, semestrielle, par échographie du foie des patients qui vont recevoir ce transgène, de façon à avoir plus d'éléments. Deuxièmement, s'ils surviennent des carcinomes hépatocellulaires, avoir une politique de dépistage efficace. Parce que, pour l'instant, dans le RCP, il est recommandé à un dépistage annuel et qu'il a été largement montré dans la littérature qu'un dépistage annuel du carcinome hépatocellulaire ne permet pas de dépister les lésions, si elles émergent, à un stade (*inaudible 1.04.06*).

Je ne reviendrai pas sur quelques éléments dans le RCP que j'ai relevés, qui me paraissent tout à fait ambigus, mais cela pourrait aussi être l'objet d'une remarque dans le PV de la commission. Parce que je trouve que la façon dont les risques sont expliqués dans le RCP est un peu légère au regard du doute qui persiste tout de même, quant au lien de causalité entre ce carcinome hépatocellulaire apparu un an après l'administration du transgène, et l'intégration du vecteur.

Je vous remercie et je peux répondre à votre question, si j'y en a.

M. Le Pr COCHAT, Président. - Merci Ariane. Sylvie.

M^{me} Le Pr CHEVRET, membre de la CT. - Je vais essayer d'aller vite. Comme c'est une étude mono-bras et qui se veut tout de même une étude pivot pour ce médicament, je me suis inspirée tout de même beaucoup du papier que l'on a lu récemment, qui a été publié par l'EMA le 17 avril dernier, concernant ses essais pivots non comparatifs. C'est un peu particulier ici parce qu'il y a tout de même une comparaison. C'est non randomisé via une comparaison avant et après.

La première chose sur laquelle je voulais revenir, c'est la justification du schéma. C'est au laboratoire de justifier l'absence de randomisation. Je ne l'ai pas vu clairement. Ce qui m'a étonnée essentiellement, c'est le fait que c'est un objectif qui a été choisi de non-infériorité, ce que j'ai trouvé un peu surprenant pour un traitement qui se veut curatif par rapport à un traitement qui ne l'est pas. Il y a en plus un choix de bornes de non-infériorité qui était, je vous le rappelle sur le rapport des taux annualisés de saignement de 1,8, ce qui correspond à une augmentation de presque 2 de ce taux avant et après traitement.

Pour en avoir parlé avec des experts du domaine, j'ai cru comprendre, et peut-être que l'expert voudra revenir là-dessus, c'est : comme ces populations avaient tout de même des taux de saignement très faibles, cela revient à des nombres de sujets avec événements qui restent, paraît-il, acceptables. Mais j'ai trouvé que c'était tout de même peu justifié dans le document, sauf bien sûr, encore une fois, à avoir permis une justification d'effectifs faible.

Le suivi est resté court. Là, c'est aussi quelque chose sur lequel l'EMA insiste et nous aussi. Ce qu'on a vu avec l'expert, c'est que l'évaluation de la tolérance est risquée sur ces études, avec un suivi court. Ce qui doit être mis en avant, je pense, dans cette étude.

La deuxième chose que je voulais dire, c'était le fait que les résultats vont s'appliquer aux malades traités qui ont été sélectionnés tout de même, comme l'a dit le chef de projet. Après, on est parti de 74 sujets *screenés*. Dans la période de *led in*, il y en avait 67, et on en a perdu 13 en cours de route pour des raisons de comorbidité, ou d'infection, ou de retrait de consentement, sans que clairement, j'ai compris pourquoi on les avait inclus s'ils avaient déjà des critères de non-éligibilité.

La deuxième chose, c'est que le critère de jugement qui est comparatif, il a fait une comparaison entre un taux annualisé de saignement mesuré à chaque fois sur des périodes courtes, soit d'un an post-traitement ou de six mois avant traitement. Mais pour la période post-traitement, les six premiers mois dits de période de stabilisation ont été supprimés. Je trouvais que c'était aussi un peu un peu bizarre de se mettre dans la position la plus favorable pour le traitement, puisqu'on attend tout de même une période de latence de six mois avant de considérer que le traitement agit. Cela m'a étonnée, vous n'avez pas trop parlé de ça, je voulais savoir ce que vous en pensiez.

J'ai cru comprendre aussi que la population était possiblement hétérogène, et notamment que la notion d'hémorragie chez ces patients pouvait dépendre tout de même de leur âge, de leur activité physique, notamment sportive, et qu'il pouvait y avoir aussi des difficultés pour les patients à faire, c'est pour cela que c'est une question à l'expert, la différence entre justement ces douleurs aux genoux liées à des hémarthroses antérieures et des vrais saignements récurrents. Je me suis demandé si cela pouvait avoir joué également, dans la mesure où c'est un essai aussi en ouvert.

Enfin, bien sûr, l'EMA insiste beaucoup comme nous sur les modifications post hoc des protocoles, en mettant en avant que ces essais devraient être encore plus propres que les essais randomisés habituels. Et là, je dois avouer qu'il y a tout de même eu 6 amendements, dont 5 après le début des inclusions, qui ont conduit tout de même à modifier le critère de jugement principal, à modifier l'objectif principal. Ce n'est pas rare dans ce type d'études, on va le revoir encore aujourd'hui à plusieurs reprises. Mais cela mérite tout de même d'être souligné pour tout de même se demander aussi dans quelle mesure on n'introduit pas aussi des biais d'évaluation.

J'ai dit la majorité sur l'essai. Après, il y a les comparaisons indirectes.

Ce qui m'a étonnée, c'est qu'il y ait une revue de la littérature avec beaucoup de données sur les traitements potentiels qui sont proposés, l'ALPROLIX, le BENEFIX, le REFIXIA ou IDELVION, à ces malades. À chaque fois qu'ils ont été mesurés sur des études, parfois randomisées, d'ailleurs, ce qui m'a aussi interpellée sur l'absence de possibilité de randomisation ici. Les effectifs bien sûr sont faibles. On a vu qu'il y avait 54 patients traités, et dans les études publiées sur les contrôles potentiels, les effectifs varient de 17 à 63. On est vraiment dans des situations où ce type de méthode est tout de même très peu robuste, à la limite de leurs possibilités d'utilisation.

Il y en a deux qui sont présentées, mais la première ne va pas jusqu'au bout, qui conduit à comparer le traitement à IDELVION et qui n'aboutit pas à des comparaisons très valides

puisqu'on a des effectifs très faibles, et qui montrent une supériorité bien sûr du traitement, quels que soient les traitements antérieurs.

La deuxième utilise cette fois-ci des données non individuelles à travers une méthode ajustée indirecte par appariement, la fameuse MAIC non ancrée. La première, c'est *versus* ALPROLIX, mais on a 51 malades *versus* 32 de l'autre côté. La deuxième, c'est *versus* REFIXIA qui conduit à comparer cette fois-ci 51 malades, je n'ai pas trop compris pourquoi tout d'un coup, on en a perdu 3, et 29 malades du groupe REFIXIA.

A chaque fois, il y a un problème aussi de l'absence de prise en compte des facteurs potentiellement pronostiques, puisque sur les 10 qui sont listés par les experts, au mieux, 3 sont retenus dans ces comparaisons. Et il persiste des différences après pondération, notamment sur les traitements antérieurs, voire même le TSA antérieur, qui n'ont pas été équilibrés et qui limitent leur interprétation.

J'ai essayé de faire vite, mais je crois que le chef de projet avait déjà dit le peu d'informations que l'on pouvait tirer sur ces comparaisons indirectes.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Merci beaucoup. Comme vous le voyez, on est très en retard pour gérer le temps au mieux. Il y a des questions pour Madame Sieltjes dans ce que tu viens de dire, Sylvie, je lui donnerai la parole après. Mais peut-être qu'avant, il serait intéressant d'avoir l'avis de Madame Matko de l'ANSM.

M^{me} MATKO, ANSM.- Bonjour à tous. Je vais peut-être revenir un peu sur la vision de l'EMA concernant l'hépatocarcinome qui a été observé, parce que je pense que c'est ce qui soulève le plus d'interrogations aujourd'hui. C'est vrai que lors de l'évaluation, l'expertise indépendante des trois hépatologues qui a été citée et les analyses moléculaires ont, pour l'EMA, permis en effet de confirmer un peu le fait que le phénomène n'était pas lié à une mutagenèse insertionnelle classique, comme on peut le redouter le plus avec ce type de traitement. Certes, peut-être qu'on ne peut pas exclure totalement la thérapie génique en tant que facteur de risque, mais en tous les cas, un lien fort n'a pu être établi entre cet hépatocarcinome et le traitement. Notamment, je crois que la présence des réarrangements chromosomiques qui étaient observés chez le patient était pour l'ensemble des experts un facteur de risque et tout de même assez essentiel. Cela peut expliquer l'apparition.

Après, c'est vrai qu'il y a la notion de *timing* entre l'injection qui peut un peu porter la question. Mais en tous les cas, clairement, cela n'a pas été retenu. Toutes les analyses qui ont été faites, dans lesquelles on regarde le nombre de gènes qui se sont intégrés dans les cellules tumorales *versus* les cellules non tumorales, on n'observe pas de surexpression du gène Padua dans les cellules tumorales. Il n'y a pas de clonalité. Il y a ce réarrangement chromosomique. Toutes ces enquêtes moléculaires n'ont pas permis d'objectiver un lien suffisamment fort qui puisse être retenu pour la causalité de l'hépatocarcinome. Après, je ne fais que reporter l'avis de l'EMA.

Des questions ont été posées vraiment, ce sujet a été exploré aux différents tours d'évaluation et c'est vrai que les conclusions ont été que le produit n'était pas impliqué. Même si le laboratoire, dans sa présentation, surjoue un peu les facteurs de risque, ce ne sont pas

forcément ces éléments qui ont été principalement suivis par les experts de l'EMEA, mais plus le bilan complet avec les analyses moléculaires qui elles, ne permettent pas d'objectiver en tous les cas un lien entre le traitement et l'apparition de cette tumeur.

M. Le Pr COCHAT, Président. - Merci. Pour la suite, je propose que Madame Sieltjes rebondisse sur les commentaires de Sylvie. Ensuite, il y a trois questions, Serge, Hugues et Patrick. Ensuite on arrêtera. Madame Sieltjes.

M^{me} STIELTJES. - Je vais essayer d'être succincte. Madame Chevret, bravo, parce que vous avez vu des tas de choses qui parfois m'avaient accroché l'esprit et que j'ai laissé passer.

Les fameux six mois pendant lesquels on ne parle de rien, ce qui est même surprenant, parce que pendant ces six mois, le taux de facteur IX est corrigé très vite, donc l'efficacité est rapide. A-t-on des événements indésirables à ce moment-là ? Je ne sais pas, ce sont les périodes de corticothérapie, je ne sais pas. Mais c'est vrai que j'ai tout de suite accepté cette vision qui était : on ne va regarder que de 7 à 18 mois. J'ai rarement vu ça effectivement, dans un traitement. On a suivi les gens scrupuleusement pendant six mois. Ensuite, omerta. Ensuite je n'ai aucun élément, mais effectivement, c'est très suspect. On aimerait bien avoir le détail de ces six premiers mois et pourquoi on n'en a pas parlé.

Il y a aussi une chose qui m'avait gênée, quand vous le dites, c'était le fait qu'on comparait à une prophylaxie. Depuis quelque temps, dans quelques essais, c'est assez intéressant effectivement de suivre les patients avec leur traitement habituel, comme on n'a pas d'essai randomisé, puis de les comparer par rapport à eux-mêmes, une fois le traitement changé. Tout cela est en ouvert, le patient sait ce qu'il reçoit, a demandé un traitement qui devrait lui faire du bien. Tout est très biaisé mais au moins, on a une période de comparaison.

Ce qui m'a gênée, c'est que dans cet essai, il fallait que les patients soient mis en prophylaxie avant pour postuler à la thérapie génique. Je trouve que c'est un gros biais parce que je n'ai pas eu le courage, là aussi, de voir si l'information était donnée, de quel était le traitement courant de ces patients, notamment le monsieur 75 ans. Dans les six mois avant de démarrer la prophylaxie, qui lui a permis d'accéder à la thérapie génique, quel était son traitement ? Était-il en prophylaxie ? J'ai bien compris pourquoi on a imposé la prophylaxie sur les six mois. C'était pour montrer une diminution spectaculaire de la consommation en facteurs IX, puisqu'en prophylaxie, vous consommez énormément. Mais si ça se trouve, ces patients, six mois avant d'être inclus dans l'étude, étaient à la demande et se perfusaient deux fois par an. Je ne sais pas, ce n'était pas clair. Je crois qu'il y a une petite allusion qui est faite. C'est peut-être des gens qui saignaient beaucoup.

Comme je vous le dis, dans les hémophiles modérés qui étaient tout de même, je crois, une dizaine dans l'effectif...

M^{me} Le Pr CHEVRET, membre de la CT. - Pratiquement 20 % avaient une forme sévère.

M^{me} STIELTJES. - C'est ça, donc 10 des 54 J'aurais bien aimé, mais je vous avoue qu'il m'aurait fallu un mois pour aller tout décortiquer, aller regarder exactement quel était leur profil avant l'inclusion dans l'étude.

M^{me} Le Pr CHEVRET, membre de la CT.- J'avais juste noté qu'il y en avait un quart qui n'ont pas saigné du tout pendant la période...

M^{me} STIELTJES.-... précédant l'inclusion ?

M^{me} Le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Oui.

M^{me} STIELTJES.- Vous voyez, on avait un TSA de 0 et curieusement, on les met en prophylaxie, et là, le TSA moyen est de 4. Et le TSA que vous évoquez sur la difficulté de ce critère que l'on évoque dans tous les essais cliniques de l'hémophilie malheureusement, c'est bien sûr que c'est un critère extrêmement subjectif, puisque c'est le patient qui juge qu'il saigne et qui va se perfuser.

Ce qui fait que sans doute il y en a qui ont fait des injections inutiles une fois transectées, si je puis dire. Mais c'est ce qui fait aussi que bien sûr, on ne sait pas de quoi on parle, et que quand un patient veut être inclus et qu'on lui dit qu'il faut saigner pas mal pour avoir droit à l'accès, il peut tout compter, tout et n'importe quoi. Ce sont les limites éternelles des essais thérapeutiques de l'hémophilie.

Au moins, dans cet essai, on avait le critère taux de facteurs IX, *a priori*. Sauf si ce facteur IX s'avérait être absolument inefficace, mais ça m'étonnerait. Comme c'est du facteur IX coagulant qu'on dose, en général, un taux normal permet de coaguler normalement. Je suis même étonnée qu'il y ait encore des saignements chez des gens qui étaient tous supérieurs à 9 %, honnêtement. Je crois que c'était par une surestimation des saignements.

M^{me} Le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Ce qui m'avait interpellée aussi, c'est que quand on fait une comparaison avant/après, on suppose que l'état du patient, ou du moins son risque de saignement, est homogène indépendamment du traitement. C'est-à-dire qu'il est exposé de la même façon dans sa vie, indépendamment de tout traitement, il a la même activité physique.

Ça m'a étonnée de qu'on a entendu depuis ce matin sur cette maladie, c'est que j'ai l'impression qu'il y a tout de même une grande hétérogénéité des patients. Je me demandais s'il y a aussi une hétérogénéité dans le temps pour un même patient. Le risque d'enseignement est-il stable pour un individu ? Il me semblait tout de même qu'il dépendait de ce qu'il faisait.

M^{me} STIELTJES.- Bien sûr. Oui, là, on était sur une population d'adultes. Ce n'est pas tout à fait pareil que les enfants qui évoluent beaucoup en âge et en activité, mais comme je vous l'ai dit, la population est extrêmement hétérogène. Parce qu'un hémophile de 72 ans, physiquement, vous voyez qu'il est hémophile, il est tout cassé. Il a des articulations toutes tordues. Il est tout coincé. Un hémophile de 20 ans qui a eu de la prophylaxie depuis l'enfance. Il est comme tout le monde, on ne voit rien. Lui, peut-être que s'il va faire un stage de surf en été, il prend des risques et qu'effectivement, quand il faisait ses études et qu'il ne faisait pas sport, il en prenait moins. Mais l'hétérogénéité est plus liée à l'âge.

Par contre, le problème aussi de ce critère TSA, c'est qu'il est décliné sous 36 formes. Il y a le TSA spontané, le taux de saignement traité, ce qui semble être le plus pertinent, celui qui a nécessité une injection de plus que celle du traitement de fond. C'est peut-être le seul qui est pertinent. Le taux de saignement spontané, traité sur articulation. Un type de 68 ans qui a mal au genou, parfois, il se traite parce qu'il a une crise, et on ne ponctionne pas pour voir si c'est du sang ou une poussée d'arthrose.

Le fait de décliner sans arrêt et comme chaque fois en analyse d'étude, on ne sait jamais si on parle du TSA, du TSA traité, etc., c'est très pénible. Ce qui est sûr, c'est qu'en gros, une fois guéri, ils ne saignent. J'espère qu'ils ne font pas tous des hépatocarcinomes.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Merci. Serge Kouzan.

M. Le Dr KOUZAN, membre de la CT.- Je vais essayer d'être très rapide. J'avais trois questions. La première, c'est si l'adénovirus dans pour l'hémophilie IX, c'est le même que celui de l'hémophilie VIII. C'est-à-dire y aura-t-il aussi après des diminutions des taux de production ? Première question.

La deuxième question, c'est pour Ariane Mallat qui disait qu'il fallait absolument appliquer les filtres pour écrémer les patients ayant des antécédents hépatiques. Mais si je comprends bien, le patient pour lequel il a été trouvé a posteriori 40 000 facteurs de risques hépatiques est tout de même passé au travers de ce filtre. Ma question c'est si le filtre actuel sera efficace ou faut-il rajouter d'autres critères ?

La troisième question, c'est pour Madame Matko. Elle parlait de réarrangement chromosomique. Est-ce un problème à avoir avec les hépatopathies chroniques dans ce cas de carcinogenèse ou qu'est-ce que c'est ces arrangements chromosomiques ? Est-ce pertinent pour les futurs patients ?

M. Le Pr COCHAT, Président.- Assez rapidement, Madame Sieltjes, Ariane Mallat et Madame Matko.

M^{me} STIELTJES.- Je ne sais pas si vous parlez de l'écémage du patient. Je ne sais pas si c'est à moi que se pose la question. Clairement, ce patient repasserait au filtre. Il serait de nouveau candidat à la thérapie génique.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Non, je crois que c'était plutôt sur les anticorps.

M. Le Dr KOUZAN, membre de la CT.- Le virus.

M^{me} STIELTJES.- Je vous avoue que je ne me suis pas encore penché sur le dossier, mais je crois que c'est la V5 aussi. Par contre, là, je serai plus optimiste, curieusement sur la stabilité, puisque certes sur 10 patients, et avec le transgène sauvage, on a des taux parfaitement stables, cinq ans. Globalement, on n'a pas l'impression qu'il y ait une baisse du taux sur les périodes d'observation, qui restent encore très limitées, surtout pour la majorité des patients.

Il est possible que cela n'évolue pas pareil pour les deux thérapies géniques. Je vous avoue que je ne me suis pas beaucoup penché sur la A. Tout à l'air, plus difficile dans l'hémophilie A

pour l'efficacité. On peut dire que là, on a la chance de ce variant hyperactif, mais que je n'ai pas vu de tendance à la décroissance. Mais on n'a pas beaucoup de recul, donc j'ai du mal à vous dire.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Merci. Ariane.

M^{me} Le Pr MALLAT, membre de la CT.- Très rapidement. Non, je ne pense pas qu'il faille rajouter des filtres, parce que comme je l'ai dit, les facteurs de risque mis en avant par le laboratoire ont été largement surjoués. Aujourd'hui, les contre-indications qui sont indiquées dans le RCP, c'est une fibrose avancée définie par le fibroscan, et des infections virales B et C actives, c'est-à-dire non maîtrisées par le traitement.

Je ne pense pas qu'il faille mettre en contre-indication des patients ayant des antécédents guéris d'hépatite C ou d'hépatite B, parce que comme je crois, je l'ai dit tout à l'heure, lorsque ces infections virales sont contrôlées, le risque de carcinome hépatocellulaire chute considérablement et cela a été très largement démontré.

Un petit commentaire avant de laisser la parole à l'ANSM. Juste sur les réarrangements chromosomiques. J'ai pris l'avis de Jean-Charles Hinaut, qui travaille sur le carcinome hépatocellulaire, sur les mécanismes de la carcinogenèse et qui a notamment publié un papier il y a une dizaine d'années sur le rôle de l'AAV2 sauvage dans la carcinogenèse hépatique. Il connaît bien. Je lui ai demandé son avis sur ces réarrangements chromosomiques et sur les intégrations qui avaient été mises en évidence.

Il répond comme les experts, c'est-à-dire qu'il n'y a pas d'éléments probants, d'éléments forts en faveur d'un lien de causalité, mais il est extrêmement prudent sur l'absence de risques compte tenu d'une intégration, et du petit nombre de patients, et de tout ce qui a été dit en amont.

M^{me} MATKO, ANSM.- Pour ma part, je suis vraiment désolée, je ne suis pas une spécialiste des réarrangements chromosomiques, je ne sais pas s'ils sont liés aux hépatites ou autre chose, ou si c'est le profil du patient. Je sais que c'est quelque chose qui a été constaté qui n'est pas lié à la thérapie génique, mais vraiment, je suis désolée, je ne connais pas la genèse. Je sais qu'il y avait une duplication d'un chromosome et certaines mutations qui sont bien connues pour être facteurs de risque d'hépatocarcinomes, mais je n'en sais pas plus. Désolée.

M^{me} MALLAT, membre de la CT.- Il faut peut-être compléter en disant que ces réarrangements chromosomiques ont essentiellement été décrits dans des échantillons de carcinomes hépatocellulaires d'étiologie variée. On sait qu'il y a des mutations dans les tumeurs du foie et dans les poumons.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Merci. Hugues Blondon.

M. Le Dr BLONDON, membre de la CT.- Bonjour. C'est une question aussi pour Ariane. Pour rebondir sur ce qu'elle vient de dire et prolonger un peu la question de Serge Kouzan. On sait que le virus de l'hépatite B s'intègre dans le génome des hépatocytes et je me pose tout de même la question de savoir si, compte tenu de ce cas de carcinome hépatocellulaire et des

inconnues sur l'intégration potentielle de l'adénovirus, ne faut-il pas, de façon prudentielle, réserver le traitement à des patients qui n'auraient aucun marqueur de l'hépatite B, en dehors du problème de la fibrose et du risque sur les hépatopathies fibrosantes ?

M^{me} MALLAT, membre de la CT.- Je ne suis pas allée jusque-là. C'est une question, ça peut être discuté. Je ne suis pas allée jusque-là. Ce que je peux dire, c'est que dans le cas qui a été décrit, il n'a pas été démontré lors de l'analyse moléculaire d'intégration du virus du génome parent du VHB.

Par ailleurs, il y a de très nombreuses données dans la littérature qui indiquent que quand une infection virale B est guérie, c'est-à-dire qu'il y a une séroconversion anti-HBs, c'était le cas ici, le risque de carcinome hépatocellulaire résiduel existe, mais il est tout de même très faible.

M. Le Pr COCHAT, Président.- OK. Merci. Patrick Niaudet.

M. Le Dr NIAUDET, membre de la CT.- Je me posais la question, par rapport à des dossiers que l'on a vus récemment, en particulier ZOLGENSMA, de savoir si ces patients avaient été correctement suivis sur le plan thrombopénie hémolyse. Étant donné le faible nombre de patients, on ne pouvait pas éliminer la possibilité de voir apparaître des cas de microangiopathies. Est-ce évoqué ou on n'en parle pas ?

M^{me} STIELTJES.- Je crois qu'ils avaient des numérations très régulières, au début. Je vous avoue que je n'ai plus le tableau en tête. Il faudrait que je revoie le tableau de suivi. Avec les transaminases et contrôles, il n'y avait pas de découvertes. Non, il n'y avait pas eu de recherche spécifique là-dessus.

M. Le Pr COCHAT, Président.- OK Très bien. Merci beaucoup, Madame Sieltjes, on vous remercie beaucoup pour vos présentations et vos réponses à nos questions. On vous souhaite une bonne journée. Merci au revoir.

(Le Docteur Natalie Sieltjes quitte la séance.)

M. Le Pr COCHAT, Président.- Très bien. J'espère que vous n'avez pas d'autres questions ou commentaires, parce qu'on est vraiment très en retard, sauf majeurs et décisionnels. OK. Dans ce cas, on va faire comme pour tous les accès précoces post-AMM. On va faire le droit commun d'abord et l'accès précoce ensuite.

Pour le droit commun, le bureau proposait un SMR important et une ASMR, la discussion était entre III ou IV, suite aux différents points qui devaient être discutés, notamment par Ariane. Bien entendu, quelle que soit l'évaluation que l'on fera, il faudra bien mentionner tout ce qu'Ariane a signalé sur le suivi hépatique et sur la fréquence de suivi hépatique. La question de l'ISP se pose aussi, notamment eu égard à l'allègement thérapeutique que cela représente.

J'ai tout de même bien noté ce que nous a dit Madame Sieltjes sur le fait que pas mal de facteurs IX maintenant permettaient des injections tous les 15 jours, et que la lourdeur dont on parlait initialement, et notamment dont on avait parlé pour l'hépatite A, quand on parlait de deux à cinq fois par semaine parfois, est tout de même clairement améliorée. Sur ces différents éléments, je vous propose de voter l'ISP, le SMR et l'ASMR.

M. Le Dr BLONDON, membre de la CT.- Peut-on évoquer la conditionnalité comme pour l'AMM ?

M. Le Pr COCHAT, Président.- Déjà, il y a l'AMM conditionnelle, la conditionnalité est là déjà. Et la conditionnalité, il faut la baser sur quelque chose, la conditionnalité serait sur quoi, sur quel élément ?

M. Le Dr BLONDON, membre de la CT.- Sur le suivi et les données à cinq ans de l'étude.

M. Le Pr COCHAT, Président.- C'est un peu déjà ce qui est demandé par l'AMM. Il faut apporter des éléments différents de la conditionnalité de l'AMM, sinon cela n'a pas beaucoup d'intérêt. L'AMM était conditionnelle, notamment sur les résultats finaux à cinq ans et sur les résultats de l'analyse intermédiaire de suivi d'un an des 50 premiers patients recrutés et inclus dans l'étude CSL 222, etc.

Il faut qu'on le revoie, c'est sûr. Il faut inclure de le revoir, peut-être même avant cinq ans. Je dirais peut-être trois ans. Parce que dans cinq ans, on aura forcément une révision liée à cette conditionnalité de l'AMM, mais on peut prévoir de le revoir de notre côté à trois ans.

M^{me} KELLEY, pour la HAS.- Cela fait partie des points à valider, effectivement, avec vous.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Sur cette base, je vous propose de démarrer le vote.

M^{me} KELLEY, pour la HAS.- Juste une précision : vous voulez voter dans toute l'indication de l'AMM, ou voulez-vous le restreindre à certains patients ?

M. Le Pr COCHAT, Président.- Et quels patients ?

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Je ne vois pas comment on peut les choisir vraiment, d'après ce qu'on a entendu.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Surtout que les patients peuvent être différents pour leur propre (inaudible 1.32.36). Donc c'est difficile.

Un chef de projet, pour la HAS.- Il faut peut-être rajouter la prise de décision partagée.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Oui, décision partagée.

Un chef de projet, pour la HAS.- C'est ce qu'on voulait.

Un intervenant.- RCP nationale.

M. Le Dr KOUZAN, membre de la CT.- Y aura-t-il une restriction à une RCP ? Une obligation de RCP spécialisée ?

M. Le Pr COCHAT, Président.- Oui, je pense qu'il faut une RCP aussi.

M^{me} KELLEY, pour la HAS.- Dans la diapositive qui vous est présentée, on vous a listé tout un tas de questions qui restent en suspens, dont la RCP incluant l'hépatologue. On se posait la

question du suivi hépatique mentionné par Ariane Mallat. Pour une réévaluation, vous parlez d'un délai de trois ans, et par rapport aux demandes de données, de façon obligatoire, il y a les données qui sont attendues dans le cadre de l'AMM conditionnelle. Après, potentiellement, souhaitez-vous un suivi des patients français ?

M. Le Pr COCHAT, Président.- Oui, tout à fait d'accord avec les recommandations proposées.

M^{me} KELLEY, pour la HAS.- Et une prise de décision partagée avec les patients ?

Un chef de projet, pour la HAS.- Oui, très bien.

Un chef de projet, pour la HAS.- Sachant que ce serait le réseau France COAG qui avait été identifié pour le suivi des patients français.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Oui, et c'était aussi ce qu'a exprimé le patient. OK.

M. Le Dr NIAUDET, membre de la CT.- Le dépistage échographique, c'est semestriel ou trimestriel ? Parce que j'ai cru comprendre qu'Ariane avait parlé de trimestriel.

M^{me} Le Pr MALLAT, membre de la CT.- Si j'ai dit trimestriel, c'est un lapsus, c'était semestriel.

Un chef de projet, pour la HAS.- On est d'accord, mais on pourra en rediscuter ? Madame Mallat, cela va un peu plus loin. Ce serait les recommandations du RCP, c'est-à-dire pour tous les patients traités, et non pas uniquement ceux qui présenteraient des facteurs de risque de carcinome.

M^{me} Le Pr MALLAT, membre de la CT.- Je pense que c'est indispensable. Oui, parce qu'il y a un certain nombre de facteurs de risques qui ne sont pas complètement et sur lesquels il n'est pas complètement évident de trancher.

Un chef de projet, pour la HAS.- OK. Merci.

M^{me} Le Pr MALLAT, membre de la CT.- Et incluant un hépatologue, ou un hépato-gastro-entérologue.

M. Le Pr COCHAT, Président.- OK. Très bien.

M^{me} KELLEY, pour la HAS.- ISP, SMR, ASMR.

M. Le Dr LENGLINE, Vice-Président.- Juste, on peut préciser contre quoi on vote l'ASMR ?

M. Le Pr COCHAT, Président.- Contre la prophylaxie.

M. Le Dr LENGLINE, Vice-Président.- Contre la prophylaxie, je veux juste que ce soit bien précisé, puisque ce n'est pas le cas. Ils demandent dans la stratégie.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Oui, prophylaxie, je pense.

M. Le Dr LENGLINE, Vice-Président.- C'est logique vu que la comparaison qui a été faite est plutôt...

M. Le Pr COCHAT, Président.- Indirecte, mais vis-à-vis de la prophylaxie.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} KELLEY, pour la HAS.- On a 21 votants, 13 voix pour un ISP, 7 voix contre, 1 abstention. Pour le SMR, 19 voix pour un SMR important, 1 voix pour un SMR modéré, 1 abstention. Pour l'ASMR *versus* la prophylaxie, nous avons 15 voix pour une ASMR IV, 4 pour une ASMR III, 1 pour une ASMR II et 1 abstention.

C'est donc un produit qui a un ISP, un SMR important, une ASMR IV *versus* la prophylaxie.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Très bien. Merci. On a beaucoup de retard.

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

Index

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

DESMO	11	transecté
Jean-Charles Hinault	25	transectées
led in	20	

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