



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 20 décembre 2023

AVERTISSEMENT

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

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

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

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

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

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

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

1. Examen Pré-AMM - Première demande : EXAGAMGLOGENE AUTOTEMCEL (β -thalassémie dépendante des transfusions (TDT)) (CT AP-262) - VERTEX PHARMACEUTICALS

M. le P^r COCHAT, Président.- On passe à EXA-CEL. Bonjour Corinne. Arnaud, bonjour. On va examiner le dossier EXA-CEL qui va nous être présenté par notre chef de projet. Ensuite, on va auditionner l'association SOS GLOBI, puis on vous passera la parole, Corinne Pondarré et Arnaud Hot comme experts. On aura une expertise méthodologique par Sylvie Chevret, membre de la commission.

M^{me} LUZIO.- Sur ce dossier, il n'y a pas de déport et il n'a pas été identifié de liens susceptibles de placer le Professeur Pondarré et le Professeur Hot en situation de conflit d'intérêts.

Une chef de projet, pour la HAS.- Vous examinez aujourd'hui une demande d'accès précoce pré-AMM de la spécialité EXAGAMGLOGENE AUTOTEMCEL ou EXA-CEL dans la β -thalassémie majeure. L'EXA-CEL est une thérapie génique qui s'administre par voie intraveineuse et qui permet de remplacer l'hémoglobine β manquante par de l'hémoglobine fœtale. Elle s'assimile à une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques, elle va nécessiter une préparation avant l'administration du produit avec mobilisation aphasère et un conditionnement, en l'occurrence par du BUSULFAN. L'ANSM a rendu un B/R positif dans l'indication du traitement de la β -thalassémie dépendante des transfusions chez des patients âgés de plus de 12 ans éligibles à une greffe de cellules souches hématopoïétiques et pour lesquels nous n'avons pas de donneur apparenté HLA compatible.

Pour ce qui est de la stratégie thérapeutique, je laisserai nos experts la détailler. Pour les patients concernés par notre AP, la prise en charge repose sur un programme transfusionnel.

On dispose des données de deux études, une étude pivot et une étude de suivi.

Étude pivot CLIMB-111

C'est une étude de phase I/II/III simple bras pour laquelle on avait un suivi de deux ans. 59 patients âgés de 12 à 35 ans ont été inclus. Ils étaient tous atteints de β -thalassémie dépendante des transfusions, éligibles à une greffe et n'avaient pas de donneurs apparentés compatibles. Plusieurs analyses intermédiaires étaient prévues au protocole. Le laboratoire nous a fournis la seconde analyse intermédiaire et une analyse intermédiaire non prévue au protocole faite à la demande de l'IMA et qui date d'avril 2023.

Le critère de jugement principal, c'était la proportion de patients atteignant une indépendance transfusionnelle pendant 12 mois, définie par une concentration d'hémoglobines ≥ 9 g/dL calculée à l'aide d'une moyenne pondérée pendant au moins 12 consécutifs et sans transfusion. 24 patients ont atteint cette indépendance transfusionnelle sur les 27 évaluables, soit 89 % des patients. C'est un résultat confirmé par l'analyse intermédiaire demandée par l'EMA où on avait un peu plus de patients avec 42 patients évaluables. L'analyse pour la qualité de vie était exploratoire.

En termes de tolérance, la majorité des EI est survenue pendant la phase de conditionnement liée au BUSULFAN, dont un EI grave qui a engagé le pronostic vital. 35 % des patients ont eu au moins un événement indésirable grave. La plus fréquente, c'était la maladie veino-occlusive hépatique. Et deux EI graves potentiellement imputés à l'EXA-CEL chez deux patients, une lymphohistiocytose hémophagocytaire et une prise de greffe retardée.

Étude de suivi CLIMB-131

C'est une étude de cohorte dont l'objectif principal était d'évaluer la tolérance de l'EXA-CEL jusqu'à 15 ans chez des patients qui avaient reçu l'EXA-CEL dans le cadre d'une des études du programme clinique de développement du produit, dont l'étude CLIMB-111. À la date d'extraction d'avril 2023, 23 patients ont été inclus dans la sous-population des patients β -thalassémiques. Le suivi restait encore limité, donc la majorité des patients avait entre deux et trois ans de suivi au total. Ils ont tous maintenu l'indépendance transfusionnelle et des concentrations d'hémoglobine totale et fœtale pendant cette période de suivi additionnel. On n'a pas observé de nouveaux signaux de tolérance.

Les prochaines étapes pour le plan de développement, ça va être l'analyse finale des deux études dont je viens de vous parler. Pour ce qui est du PUT-RD, il y a une demande de recueil renforcé des données par l'une de nos experts, le Professeur Pondarré, proposition qui a été instruite en interne et sur laquelle Professeur Pondarré pourra revenir, ainsi que la cellule de données en vie réelle.

Au total, on observe un taux de succès très important en termes d'indépendance transfusionnelle. Cependant, plusieurs questions qui se soulèvent :

- Par rapport au seuil d'efficacité cible à atteindre pour l'hémoglobine en termes d'indépendance transfusionnelle, c'est un point sur lequel le Professeur Pondarré reviendra tout à l'heure. Ce sont des résultats qui reposent sur une seule étude d'efficacité qui pose un certain nombre de questions méthodologiques sur lesquelles le Professeur Chevret reviendra également tout à l'heure.
- La problématique de la tolérance liée au conditionnement par BUSULFAN.
- La restriction du périmètre de cet AP aux patients 12-35 ans dans la mesure où on n'a aucune donnée au-delà de 35 ans.
- Le recueil renforcé du PUTRD.

Pour l'évaluation de ce dossier, nous avons fait appel au Professeur Pondarré pour l'expertise en pédiatrie, au Professeur Hot pour l'expertise chez les adultes, au Professeur Chevret pour l'expertise en statistique. Nous aurons également l'audition de l'association SOS GLOBI.

M. le P^r COCHAT, Président.- Merci. On va faire rentrer les représentants de l'association. Bonjour Madame Abiba. Nous sommes réunis aujourd'hui pour examiner le dossier EXA-CEL qui vient de nous être présenté par notre chef de projet. On va vous écouter pendant cinq

minutes maximum pour laisser un petit peu de temps pour des questions éventuelles.

M^{me} ABIBA.- Très bien. Je vais vous présenter dans un premier temps l'impact de la maladie et le parcours de soins dans la β -thalassémie majeure. Dans un deuxième point, les paramètres de qualité de vie. Et dans un dernier point, l'expérience des traitements dans le prisme de la qualité de vie de la β -thalassémie majeure.

Au niveau de l'impact de la maladie sur le corps, on a fait une slide avec un condensé des symptômes, de l'impact de cette pathologie sur le corps. C'est une maladie incurable et chronique provoquée par une anémie sévère avec la dégradation de l'état général et des organes vitaux. On peut aussi voir une importante asthénie chez ces patients, une fatigabilité constante et permanente, des problèmes d'alimentation, une perte d'appétit liée au traitement et à la dégradation de cette pathologie, de l'irritabilité, des retards de croissance chez les plus jeunes. Un état fébrile quasi tout le temps étant donné que les patients sont immunodéprimés, donc ils sont plus assujettis aux infections, ce qui provoque beaucoup de passages aux urgences et la plupart du temps des transfusions également puisque la fièvre fait chuter le taux d'hémoglobine.

On peut constater une faiblesse musculaire, de l'hépatosplénomégalie et de l'ostéoporose précoce sachant que l'ostéoporose est une pathologie qui se voit chez les plus âgés. C'est compliqué chez les plus jeunes. Il y a des complications endocriniennes, des problèmes de croissance et des pubertés tardives, un problème qui se rajoute à l'adolescence, et des déformations squelettiques du corps dues aux transfusions visibles au niveau du visage et du corps.

Les poly-transfusions provoquent des réactions transfusionnelles la plupart du temps et la création d'anticorps contre les propres globules rouges du patient, ce qui se rajoute à la β -thalassémie. Il n'y a pas de traitement pour la β -thalassémie, il n'y a qu'un traitement palliatif qui sont les transfusions. À force de transfuser le patient, ça provoque des anticorps contre ses propres globules rouges.

Cela provoque également une surcharge en fer importante, fer qui se cumule sur les organes vitaux. Il y a un chélateur de fer pour diminuer cette surcharge en fer, mais cela entraîne aussi des effets secondaires sur le corps.

Les complications cardiaques restent la principale cause de décès pour le patient.

Au niveau du parcours de soins, les patients sont unanimes, c'est un parcours du combattant parce que trouver un centre de référence avec un professionnel de santé qui connaît la pathologie, qui est aiguë par rapport au parcours de soins de cette pathologie, est très compliquée puisqu'il n'y a pas beaucoup de professionnels de santé qui connaissent cette pathologie, donc ils ne connaissent pas le traitement. Par exemple, pour une personne qui vit à la campagne, ça va être compliqué de se faire suivre par un professionnel de santé au courant de cette pathologie. Il faut habiter à côté d'un centre de référence pour être suivi correctement et avoir les traitements adéquats.

Au niveau de l'impact de la β -thalassémie dans la qualité de vie, l'espérance de vie chez ces

patients diminue par rapport aux personnes lambda. Il y a d'importants impacts biologiques, physiologiques et sociaux. On peut voir des troubles du comportement psychologique et social puisque tous ces troubles ont une incidence sur la vie en général.

Les transfusions répétées sont chronophages et très douloureuses. Elles ont un impact sur la vie professionnelle, la vie scolaire et la vie sociale. Il est très compliqué aujourd'hui de trouver un employeur qui couvre les absences répétées du patient. Un patient s'absente au moins une fois par mois, voire une fois toutes les deux semaines ou les trois semaines, cela dépend de son rythme de transfusion, plus les examens complémentaires qu'il a à faire. Souvent, quand on entend les patients, ils ne disent pas qu'ils sont malades. Ils prennent sur leurs jours de congé.

Au niveau de la vie scolaire, c'est de l'absentéisme répété puisque les transfusions se font en hôpital de jour, donc la semaine. On n'a pas forcément de la place le mercredi, donc beaucoup de retard scolaire. Au niveau de la vie sociale, le patient a toujours une asthénie importante, donc une vie sociale amoindrie.

Au niveau du handicap, cette maladie est clairement un handicap. On a du mal à la faire reconnaître au niveau de la société parce que c'est un handicap invisible. Je vous donne un exemple. Quand on va faire les courses, il y a beaucoup de monde à la caisse. On prend la caisse avec la carte prioritaire et c'est très compliqué pour les gens de comprendre pourquoi on fait la queue à cette caisse alors que le handicap ne se voit pas.

Il y a un plan d'action d'accompagnement individualisé à l'école, mais il est très compliqué à faire suivre et respecté par le corps enseignant puisque c'est une maladie méconnue. Il faut prendre le temps d'expliquer et le PAI n'est pas toujours respecté du fait de cette méconnaissance de la pathologie.

Nous voulions aussi parler du dossier MDPH, (Maison départementale des personnes handicapées) parce que la plupart des patients ont un vrai problème pour faire reconnaître leur handicap à la MDPH. La décision est souvent négative dans un premier temps. La première fois, elle est refusée. Il faut toujours justifier par des examens médicaux. Il faut se battre pour que cette maladie soit reconnue alors qu'elle fait partie de la liste des pathologies auprès de la CPAM. C'est pareil, c'est encore un parcours du combattant.

M. le P^r COCHAT, Président. - Je vais vous arrêter là, Madame, parce qu'on est déjà à huit minutes et on est un petit peu contraint par le temps. Ce qui est très important, vous l'avez dit, parce que ce qu'on entend de vous, c'est surtout le fardeau de la maladie et les retombées sur la qualité de vie, et vous l'avez très bien exprimé. Merci.

Je ne sais pas s'il y a des questions parmi les membres de la CT, j'en ai une. Vous savez qu'aujourd'hui, on parle d'un traitement qui est une thérapie génique. Comment vous percevez l'arrivée d'un traitement comme ça au niveau des associations de patients ?

M^{me} ABIBA. - C'est la révolution. C'est clair que tous les patients attendent la thérapie génique puisque les patients n'ont pas d'issue. C'est une maladie chronique dégénérative. C'est une vie de souffrance pour les patients puisqu'ils n'ont pas de qualité de vie, ils sont tout le temps

à l'hôpital. C'est un vrai espoir pour les patients aujourd'hui. La différence entre une personne qui a le cancer par exemple et une β -thalassémie, je fais un comparatif assez violent, c'est que la personne qui a un cancer aura des soins palliatifs quand son état va se dégrader, il va guérir ou pas. Par contre, le patient qui a une β -thalassémie aura des soins palliatifs, mais il va se dégrader au fur et à mesure du temps. Ça va durer plus longtemps, mais il ne va jamais guérir puisqu'il n'y a pas de soins curatifs. C'est là qu'on attend la thérapie génique avec impatience. J'espère que la plupart des patients auront accès à ce soin, à cette guérison puisqu'il faut que les organes soient en bonne santé. Dans cette pathologie, plus on attend, plus les organes sont dégradés et moins on aura accès à cette thérapie.

M. le P^r COCHAT, Président.- C'est tôt pour parler de guérison, je pense. Il y a une question de Michel Clanet.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Bonjour Madame. Merci de votre présentation. Est-ce qu'au niveau de l'association, vous avez un retour des personnes qui ont été greffées ?

M^{me} ABIBA.- J'en ai une qui a reçu une greffe de la moelle osseuse de la part de sa sœur, mais qui n'a pas fonctionné.

M. le P^r COCHAT, Président.- Merci. Étienne Lengliné.

M. le D^r LENGLINÉ, Vice-Président.- Bonjour Madame. Merci beaucoup d'avoir bien exposé le fardeau de la maladie. Je voulais savoir si, au sein de l'association, vous aviez une réflexion sur les problématiques liées à l'utilisation de ce traitement, notamment l'influence sur la fertilité parce que ce traitement va être proposé à des patients assez jeunes. On s'attend à ce que le conditionnement par BUSULFAN génère une infertilité possiblement importante. Est-ce que vous avez une réflexion sur le rapport bénéfice-risque à utiliser ce traitement vis-à-vis de cette problématique qui risque d'être une problématique assez importante. Malgré les techniques de préservation de la fertilité que l'on fait avant greffe, on sait que ce sont des techniques qui ont une efficacité qui n'est pas totale et on risque de devenir stérile après le traitement.

M^{me} ABIBA.- Effectivement, il y a des retours de patients par rapport à cette question. On espère que cette technique fonctionne, comme dans toutes les pathologies graves. Vivre avec cette pathologie versus pouvoir être guéri et ne pas forcément avoir d'enfants ou avoir la possibilité d'enfanter ensuite, les patients sont unanimes sur cette question. Il vaut mieux vivre en bonne santé, en tout cas vivre pleinement sa vie et ne pas être malade parce qu'il y a d'autres façons d'avoir des enfants, notamment l'adoption.

M. le P^r COCHAT, Président.- Merci beaucoup pour vos réponses. Merci pour vos précisions et bonne journée à vous.

M^{me} ABIBA.- Merci à vous. Merci pour votre écoute.

M. le P^r COCHAT, Président.- On va passer la parole aux experts. Corinne, si vous pouvez, aussi bien toi, Arnaud que Sylvie, ne pas dépasser cinq minutes, ce serait parfait pour qu'on garde du temps pour les questions après.

M^{me} le P^r POINCARRÉ.- C'est une maladie grave. Avec le traitement conventionnel, il y a une

amélioration en termes de probabilité de survie et de qualité de vie, notamment avec un contrôle régulier de la charge en fer. J'ai cité les équipes italiennes qui sont les référents dans le domaine. Il y a des progrès, mais malgré tout, cela reste un traitement conventionnel lourd. On voit les transfusions administrées toutes les trois à cinq semaines et un traitement chélateur à vie, trois traitements chélateurs. Il y a des effets secondaires dus au traitement chélateur, le problème de l'observance à long terme.

Effectivement, les transfusions régulières, même s'il y a des critères pour les administrer, le taux d'hémobiologie est très variable au cours du temps, ce qui a un impact chez les patients et surtout chez les adultes. Autant un enfant a une qualité de vie que l'on peut penser comme étant satisfaisante, il va à l'école, il n'y a pas besoin de PAI, il fait du sport, mais c'est avec le temps où il est difficile de maintenir le taux d'hémoglobine à 9. L'adulte a besoin de plus et ça devient plus compliqué. La morbidité, c'est essentiellement la surcharge offerte surtout avec des conséquences cardiaques.

Oui, la maladie est grave, rare et invalidante. Dans le registre national, il y a moins de 1 000 patients atteints de β -thalassémie toutes formes confondues.

Dans la deuxième diapositive, ce sont les données du registre. Dans les formes transfuso-dépendantes, il y a des formes de β -thalassémies majeures et quelques formes de β -thalassémie intermédiaire dont les besoins transfusionnels apparaissent plus tard. Si ce n'est pas sur des critères d'hémoglobine, c'est sur des critères de déformation. Dans la thérapie génique, sont concernées toutes les formes transfuso-dépendantes. Actuellement, à peu près 500 patients sont concernés par la thérapie génique.

Les critères pour le protocole transfusionnel, il faut non seulement maintenir un taux d'hémoglobine qui permet d'avoir une qualité de vie à peu près correcte, mais il faut en même temps freiner l'érythropoïèse, c'est très important parce que si elle n'est pas freinée, dans la β -thalassémie, un stimulus majeur pour fabriquer des globules rouges, donc les organes, tels que la rate, le foie, peuvent reprendre une fonction hématopoïétique. Il y aura aussi des déformations osseuses. La moelle osseuse devient hyper plastique et cela déforme. Les objectifs, ce n'est pas du tout comme une drépanocytose, c'est freiner la moelle osseuse et un programme transfusionnel bien fait, les enfants ont moins de 5 % d'hémoglobine fœtale. On a freiné l'érythropoïèse thalassémique, c'est important pour la suite.

En termes d'alternatives thérapeutiques, quand il y a un donneur HLA identique intrafamilial, la greffe est recommandée et on la fait précocement. Dans le registre national, l'âge médian à la greffe, c'est six ans. C'est de loin les enfants qui sont greffés. Il y a très peu de greffes faites en France chez les adultes. Récemment, en 2021, on a été opposé de rechercher dans le fichier des donneurs HLA compatibles et on a restreint les indications à ceux qui avaient un donneur 10/10 compatible, cela fait très peu. Pour l'instant, on a très peu d'expérience de ces greffes. Même si on les a autorisés, parce qu'en termes de résultats à court terme de survie sans thalassémie, c'est à peu près identique à une greffe quand il y a un donneur HLA identique intrafamilial. Néanmoins, ce sont des greffes plus toxiques avec plus de GVH et on sait que la qualité de vie à long terme est liée à la GVH. On peut dire qu'il n'y a pas de traitement approprié curatif dès lors qu'il n'y a pas de donneur HLA identique intrafamilial puisqu'on a très peu de recul sur les greffes non apparentées HLA identique.

La représentativité de la population étudiée, en termes d'âge, dans l'étude EXA-CEL, 60 % des patients ont plus de 18 ans dans le registre et 70 %. Il y a un génotype plus sévère des formes de la β -thalassémie, mais c'est à peu près identique. Oui, cela correspond.

Le choix du comparateur, traitement conventionnel transfusion et chélation, c'est juste. J'avais une réserve en revanche sur le critère de jugement principal puisqu'ils ont pris un taux d'hémoglobine supérieur à $> 9\text{g/dl}$, celui que l'on veut maintenir quand on fait un programme transfusionnel bien conduit. Néanmoins, ce taux est cliniquement pertinent. On sait que cela évite les déformations, cela permet une croissance, cela évite la grosse rate dès lors qu'il s'agit d'un taux d'hémoglobine Δ . Je pense qu'il est moins pertinent lorsqu'il s'agit d'hémoglobine F puisque les deux hémoglobines n'ont pas la même affinité. Les autres critères secondaires sont pertinents.

Sur la diapositive, c'est la courbe d'affinité d'oxygène. Quand on regarde la capacité de délivrance de l'oxygène dans les tissus, puisque c'est la fonction des globules rouges, l'hémoglobine F va libérer 40 % de sa capacité alors que l'hémoglobine Δ en libère 65 %. Cela veut dire qu'il n'y a pas une même équivalence. L'hémoglobine fœtale est utile au transport d'oxygène du fœtus vers la mer, donc il faut que les hémoglobines n'aient pas la même affinité.

C'était la réserve importante pour moi. Typiquement, il y a très peu de patients qui ont une persistance d'hémoglobine fœtale à l'état homozygote sans thalassémie. Il y en a très peu dans la littérature. Quand on regarde, ils sont polyglobuliques, mais ils ont 14 ou 16 d'hémoglobine. Cela veut dire qu'il y a une hypoxie au niveau des tissus qui est modérée. En pathologie, on a parfois des hémoglobines d'affinités très importantes pathologiques, qui ont une affinité beaucoup plus importante. Là, ce n'est pas le cas. La F n'est pas tellement loin de la Δ , mais il y a une différence. En pathologie, on n'a pas tellement de comparaisons, mais les sujets sont polyglobuliques.

On a essayé de voir parce que quand on regarde les résultats, c'est une thérapie efficace pour la grande majorité des patients, 39 sur 42 auront ce critère de taux d'hémoglobine $> 9\text{g/dl}$. On voit que le bénéfice est rapide. Les patients sont transfusés le premier mois après l'autogreffe, puis plus rien après. C'est intéressant. La durée de surveillance n'est que de 24 mois, ce sera important de pouvoir suivre.

On a demandé au laboratoire, sur la population FAS, d'avoir non pas des taux moyens, mais des taux médians d'hémoglobine. À 12 mois sur 41 patients évaluable, on a enlevé les trois patients qui n'ont pas atteint le critère d'efficacité principale. On voulait les enlever pour voir ceux pour qui on dit que ça a marché. Quel est le taux d'hémoglobine ? À 12 mois, la médiane est à 13, avec des limites minimales 9, maximales à 17. On voit bien que certains sont réellement polyglobuliques, d'autres ne le sont pas. Ma grande réserve, c'est que vont devenir ceux qui ont 9, mais qui ne sont pas à 14. Ça va forcément diminuer les besoins transfusionnels, mais peut-être qu'on va transformer cette maladie en une maladie non transfuso-dépendante, mais qui pourrait avoir des signes de dysérythropoïèse, voire d'hypoxie. Dans leurs données, il y a une hyperleucocytose après le produit. Cela fait partie de l'autre réserve. Il faut absolument avoir un recueil des résultats de ces traitements quand ils sont administrés et un suivi à beaucoup plus long terme.

En termes de tolérance, le profil d'effets indésirables, c'est celui attendu avec un traitement de conditionnement myéloablatif par BUSULFAN. Oui, il y a des conséquences sur la fertilité. Néanmoins, les greffes classiques, c'est BUSULFAN et ENDOXAN et on sait que l'ENDOXAN est toxique en plus. Il n'y a que le BUSULFAN, mais oui, c'est un médicament qui altère la fertilité et qui a de la gonadotoxicité.

Ensuite, on a parlé d'autogreffe, mais ce n'est pas du tout le même profil qu'une autogreffe classique. C'est une autogreffe avec des cellules modifiées. La période d'aplasie est profonde pendant un mois. Ce n'est pas quelque chose de facile. Cela fera partie des critères. Il faut que les patients soient éligibles à une greffe. Il y a un temps où le taux de plaquettes est bas beaucoup plus prolongé, même dans une greffe myéloablative. C'est certainement lié au produit.

Sur les trois conditions, on peut dire qu'il s'agit d'une nouvelle modalité de prise en charge qui apporte un changement substantiel aux patients. Le plan de développement adapté et présomption de bénéfices, oui. Besoin médical non couvert, oui. C'est une avancée majeure, c'est clairement attendu et c'est vrai que ce serait contestable pour moi de différer cette thérapeutique.

Ce sont des données du registre d'extraction récente. Pour les formes dépendantes des transfusions en fonction des âges, les complications, dont on sait qu'elles sont essentiellement liées à l'accumulation de fer progressive, en termes de prévalence, cela augmente en fonction avec l'âge, les atteintes cardiaques et les atteintes endocriniennes. Même avec un traitement chélateur bien fait, l'hypophyse est extrêmement sensible à l'excès de fer circulant.

Sur le PUT, j'avais beaucoup de réserves parce qu'il fallait beaucoup plus de paramètres, notamment les paramètres d'hémolyse et de dysérythropoïèse, évaluer aussi la recharge en fer, mais ça a été entendu par la commission.

M. le P^r COCHAT, Président.- Merci beaucoup Corinne. Arnaud.

M. le P^r HOT.- Je vais juste dire ce que j'ai vu différemment par rapport à Corinne. Je ne reviens pas sur le traitement myéloablatif qui est responsable des effets secondaires principaux. À mon avis, ce qui est intéressant dans le produit, c'est sa spécificité sur la lignée érythroïde. Je rejoins Corinne pour dire qu'on ne traite pas la dysérythropoïèse qui est le problème majeur, mais on voit sur le long terme qu'ils ont des taux d'hémoglobine le plus souvent au-dessus de 10 gr dus à l'effet polyglobulique et la production d'hémoglobine fœtale. On n'est pas du tout comme dans la drépanocytose. C'est clair qu'ils ont beaucoup d'hémoglobines fœtales thalassémiques et c'est moins efficace en termes de transport d'O₂ et de délivrance. C'était la première remarque. C'est vrai qu'il faut attendre le long terme.

La deuxième remarque, c'est ce qui a été dit sur la fertilité. Ce sont des adultes qui ont des difficultés à avoir des enfants pour une grande partie d'entre eux, même s'ils ont bien pris leur traitement chélateur. On se retrouve dans une situation où à l'âge adulte, ils ne seront pas tous fertiles, que ce soit les hommes, les femmes. Dans le registre, quand on a fait l'étude nationale, on a eu 30 grossesses. Ce n'est extraordinaire. C'est à prendre en compte par rapport aux remarques sur la fertilité.

Est-ce que ça va être la panacée et la guérison définitive ? Je ne pense pas, mais je pense que c'est un grand espoir pour libérer les patients des transfusions et éviter au maximum ce qui pose problème dans la thalassémie. Comme l'a dit Corinne, ce sont toutes les conséquences de l'hémochromatose, qu'on voit même chez les gens qui prennent bien leur traitement. On a des patients maintenant qui arrivent à 50 ans, ce qui est pas mal. Les patients de 50 ans ont des problèmes hypophysaires depuis l'âge de 35, 40 ans. C'est à prendre en compte. Si l'on peut diminuer au maximum la charge en fer et diminuer les transfusions chez ces malades de 50

à 60 % pour leur amener une meilleure hémoglobine pour faciliter le transport de l'O₂, on sera gagnant sur la qualité de vie et le pronostic à long terme. Contrairement à la thérapie génique, comme les antiglobulines, on n'a pas besoin de rappel. Quand on regarde les données, elles ne sont pas encore très longues, on n'a pas besoin de refaire un traitement. Je trouve cela intéressant. Tous les autres traitements qui ont été proposés, comme le luspatercept dont l'objectif était de traiter la dysérythropoïèse, n'avaient pas atteint leurs objectifs en termes de transfusion au bout de 12 mois.

Je trouve que c'est intéressant. Je trouve qu'il faut donner la chance au traitement et que les patients y aient accès. Il y a des patients qui sont transfuso-dépendant quasiment tous les 21 jours et à la fin, cela leur fait une quantité de fer énorme. Entre ceux qui tolèrent mal les traitements en termes de fonctions rénales, quand on arrive à 10 ans de prise de ces médicaments, on voit chez les adultes se dégrader la fonction rénale. Une fois qu'il y a eu une atteinte cardiaque, cela devient très difficile de revenir en arrière quand on a une hémochromatose cardiaque. Je trouve que c'est intéressant.

Le critère de mettre à plus de 12 gr, je crois que cela avait été publié à l'ASH où il y avait eu beaucoup de malades au-dessus de 12 gr. Dans les dernières présentations de l'étude sur un plus long terme, il y avait pas mal de malades à plus de 12 gr, je crois que c'est plus de 50 % dans la slide de l'ASH que j'ai vue hier.

Je n'ai pas grand-chose d'autre à dire, je pense que c'est relativement bien toléré par rapport à ce que c'est, même s'il y a une phase d'aplasie un peu plus prolongée que les autogreffes. Je pense que les patients en ont besoin et cela répond à un gros besoin en termes de traitement.

M. le P^r COCHAT, Président.- Tu considères que les quatre critères sont remplis ?

M. le P^r HOT.- Pour l'accès précoce, oui.

M. le P^r COCHAT, Président.- Merci. Sylvie.

M^{me} le P^r CHEVRET, pour la HAS.- J'avais préparé quelques diapositives, mais je peux le dire rapidement. Le premier point, c'était parce qu'il y avait des analyses intermédiaires qui ont été planifiées avec une méthode de contrôle des risques d'erreurs qui était étrange. C'est une méthode qui est exacte en calcul de probabilité et de rejet de l'hypothèse nul sous l'hypothèse nulle, une méthode exacte, le calcul est exact. La seule chose qui est étrange est le fait que le laboratoire a développé cette méthode de manière propre. Ce n'est pas une méthode qui est référencée ou utilisée. C'est inhabituel, même si elle est correcte.

Le choix des bornes, savoir s'il y a au moins 17 malades ou moins 24 ou moins 30, sur le nombre d'inclus, à chaque analyse intermédiaire, avoir défini des bornes d'efficacité soi-disant pour optimiser le contrôle du risque alpha, c'est moins clair, mais cela conduit à reconnaître des proportions de guérison, du moins de respect du critère de jugement principal, qui sont de plus en plus basses. On peut le comprendre puisque cela varie de 80 à 69 %.

Ils n'ont pas respecté le plan d'analyse puisqu'il devait y avoir trois analyses intermédiaires et une analyse terminale. La première n'a pas été faite soi-disant parce que la FDA leur a dit qu'elle était inutile pour conclure. La deuxième a été faite sur 27 malades, elle devait être faite sur 24, mais vu le résultat, on imagine mal qu'une observation de l'ordre de 90 % est suffisamment éloignée des 50 % historiques pour ne pas avoir modifié les conclusions, même si le contrôle de risque alpha n'est pas tout à fait correct.

Sur la diapositive suivante, je voulais revenir sur le fait qu'ils ont dénommé leur essai, ce que personnellement je n'avais jamais, essai de phase I/II/III. Cela s'est fait à peu près trois ans après le début des inclusions. La phase I, c'est la première administration d'un traitement avec un objectif de mesure de toxicité et de tolérance. La phase II, ce sont les premières évaluations de l'efficacité. La phase III se veut confirmatoire. J'ai trouvé que c'était nouveau et sûrement que cela aura des suites.

Je voulais aussi revenir sur le fait qu'il y a eu 59 inclus, alors qu'au départ, il devait y en avoir 12. Après, on nous a dit qu'ils tablaient sur 45. Je ne suis pas sûre d'avoir compris pourquoi les laboratoires incluent plus de malades qu'il n'est prévu dans les protocoles. On n'a pas des résultats sur les 59 puisque tout le monde n'a pas atteint un suivi suffisant. C'est une deuxième chose sur laquelle je voulais revenir. La population analysée est définie de manière extrêmement particulière par le laboratoire sur le fait d'avoir un suivi supérieur à 14 ou 16 mois, avec au moins ci, au moins ça. Ce sont des populations toujours extrêmement sélectionnées.

Je ne sais pas si les experts sont revenus sur le fait que des enfants ont nécessité quatre aphérèses et les trois sorties avant traitement ont mis en avant justement que ces aphérèses pouvaient leur poser problème. Il y a eu pas mal de sorties d'étude liées aux risques pressentis du traitement.

Enfin, je voulais revenir sur le critère de jugement principal. C'est une moyenne pondérée, cela équivaut à une constante près à faire une aire sous la courbe de l'hémoglobine au cours du temps, mais avec un poids lié à l'intervalle entre deux mesures qui fait que conditionnellement au plan de développement et au plan de mesure de l'hémoglobine au cours du temps, cela donne plus de poids aux deux dernières mesures. L'expert m'a conforté dans l'idée que c'était une bonne idée d'avoir donné plus de poids aux points d'hémoglobine les plus tardifs. On n'a aucun renseignement dans les données du laboratoire sur le nombre de mesures réalisées chez ces enfants.

Enfin, je voulais revenir pour finir sur la comparaison aux autres produits. ZYNTEGLO, dont l'AMM a été retiré à la demande du laboratoire, je ne suis pas sûre d'avoir bien compris pourquoi. Et **REBLOZYL** avait eu un SMR insuffisant alors qu'ils avaient fait une analyse sur un essai randomisé versus placebo sur 332 malades. Je voulais revenir sur la possibilité de faire

des essais sur des effectifs beaucoup plus grands. Les critères de jugement étaient différents. C'était une réduction du volume transfusionnel, alors que là, c'est l'indépendance qui a l'air d'être obtenue et de persister sur une durée beaucoup plus longue que **REBLOZYL**.

M. le P^r COCHAT, Président.- Merci. On a une question d'Étienne Lengliné.

M. le D^r LENGLINÉ, Vice-Président.- Merci beaucoup pour les trois expertises. J'avais trois petites questions. La première, c'est comment vous voyez l'âge des patients à laquelle vous avez indiqué le traitement. Les patients inclus dans l'étude avaient plus de 12 ans, c'est-à-dire plutôt des patients plus âgés que ceux avec donneurs HLA identiques pour lesquels on proposerait une allogreffe.

Je reviens sur la problématique de fertilité parce qu'on sait qu'il y a une influence sur la gonadotoxicité des alkylants. Notamment après 15 ans, il y a un risque beaucoup plus important de gonadotoxicité. Est-ce que vous allez proposer en priorité ce traitement à des patients les plus jeunes, avec en miroir le risque de toute autogreffe avec des alkylants ? Il y a 5 à 10 % de syndrome myélodysplasique et de leucémie aigüe après avoir reçu une autogreffe conditionnée par alkylant. C'était d'ailleurs ce que l'on avait observé avec ZENTEGLO pour lequel il me semble qu'il y avait le même conditionnement.

Je pose deux autres petites questions. Sur la problématique du fait que ce soit de l'HbF majoritaire, merci beaucoup d'avoir pointé cette question qui a l'air d'être une question très importante, je me suis demandé s'il n'était pas possible de faire des VO2 max pour régler ce problème qui est plus qu'un problème théorique. J'ai vu que le laboratoire avait mesuré les taux d'EPO chez les patients après traitement, mais je n'ai pas trouvé les données, ce qui pourrait être un reflet indirect de l'hypoxie tissulaire et de la freination de l'érythropoïèse. Je n'ai pas trouvé dans le CSR les taux d'EPO mesurés après traitement.

Une dernière petite question sur la mobilisation. Je n'ai pas compris pourquoi ils avaient besoin de (inaudible son 2, 01'04'19) pour obtenir quasiment en moyenne 36 *disease* de CD34, alors que la médiane de doses de traitement était seulement de 7 *disease* de CD34. Ils ont besoin de mobiliser énormément de cellules souches hématopoïétiques. Je ne sais pas pourquoi il y a besoin de MOZOBIL pour mobiliser. Je ne sais pas d'ailleurs comment le MOZOBIL sera pris en charge dans ce contexte-là. Merci beaucoup.

M. le P^r COCHAT, Président.- On vous laisse la parole, Corinne et Arnaud.

M^{me} le P^r POINCARRÉ.- En ce qui concerne l'âge, c'est vrai qu'un traitement conventionnel bien fait avec une délétion bien régulière, les patients pourront certainement avoir des enfants assez jeunes, peut-être pas à 35 ans, alors qu'avec le BUSULFAN, on compromet cela. À partir de 12 ans, clairement, c'est compromis. Il y a des grossesses spontanées chez des enfants greffés très tôt. Par rapport à la lourdeur de cette maladie avec le temps, à 13 ans, on proposerait la greffe HLA identique. Cela devra être discuté avec les familles.

Après, j'avais une réserve. Les patients qui sont entrés dans l'étude, c'était 35 ans, l'âge maximum. Je rappelle que les équipes d'adultes ont très peu d'expérience des greffes thalassémiques. C'est essentiellement fait chez l'enfant et ce sont des greffes spécifiques.

C'est encore plus vrai pour la drépanocytose. Pour moi, j'ai mis jusqu'à 40 ans si c'est une personne qui n'a pas d'atteinte d'organes autres et pas d'autres comorbidités, mais j'aurais bien limité, comme dans l'étude, l'âge maximal.

Concernant l'érythropoïétine, on leur a posé la question, mais je rejoins Madame Chevret parce qu'il y a pas mal de choses qui sont étonnantes, étranges. Typiquement, le taux d'hémoglobine dans les deux ans avant, ils disent qu'ils ont toutes les données. Ils disent la donnée disponible la plus récente. On leur a demandé une moyenne, ils ne l'ont pas alors qu'il est clairement écrit qu'ils les ont toutes. Pareil pour l'EPO, ils ont dit qu'ils ont mesuré qu'il n'y a pas de souci. Néanmoins, l'érythropoïétine, quand on regarde les patients qui ont des hémoglobines hyperaffines, le taux d'érythropoïétine à l'état de base est normal. Il va monter uniquement quand on les saigne. Quand est-ce qu'ils les ont mesurés ? À partir de combien d'hypoxies l'érythropoïétine monte ? Je ne connais pas ces données-là.

M. le P^r COCHAT, Président.- Arnaud, tu veux rajouter des points ?

M. le P^r HOT.- Sur l'âge, je pense qu'il faut limiter, c'est clair. Sur le problème de fertilité, il y a peu de grossesses. La maladie est très lourde en termes de morbidité et de mortalité précoce. Et on a un énorme problème qui n'est pas très présent chez les enfants, mais qui explose à la fin de l'adolescence, c'est l'observance thérapeutique. On se bat pour qu'ils prennent les chélateurs. L'idée de traiter ces patients qui ne prennent pas leur traitement correctement en termes de chélation, c'est assez satisfaisant parce que quand ils ont une atteinte cardiaque, ils ont une espérance de vie très courte. À partir du moment où ils ont une atteinte cardiaque due à la surcharge en fer, ils ont une espérance de vie très courte. Dans la majorité des cas avec les chélateurs que nous avons depuis 20 ans, c'est uniquement dû à l'inobservance. Il faut que l'on propose des traitements à ces patients qui arrivés à l'âge de 20 ans ne supportent plus leur maladie. Il faut penser qu'ils sont malades depuis qu'ils sont petits, depuis qu'ils ont un an. Ils ne supportent plus du tout de prendre leur traitement. Pour une grande partie d'entre eux, notre problème chez les sujets entre 20 et 30 ans, est de leur faire accepter de poursuivre les traitements. C'est un obstacle majeur à leur prise en charge. Si on peut leur proposer un traitement qui permet d'avoir une qualité de vie correcte, même si ce n'est pas encore la panacée. Je pense que c'est intéressant. Après 35 ans, cela me paraît difficile de leur proposer d'autres traitements.

M^{me} le P^r POINCARRÉ.- Pour les parents, entre une greffe et un traitement conventionnel, malgré la gonadotoxicité et les risques, ils prennent la greffe.

M. le P^r COCHAT, Président.- C'est ce qu'a dit d'ailleurs la représentante de l'association. Merci beaucoup à tous les deux. Merci de vos topos et de vos réponses à nos questions et bonne journée. Au revoir.

Je suis désolé pour ceux qui ont levé la main, on est très en retard. Si vous voulez rapidement intervenir. Dominique Trégoures.

M^{me} le D^r TREGOURES.- Je voulais savoir de quel type de transmission parle-t-il ?

M. le P^r COCHAT, Président.- Tu peux répéter la question ? On t'a perdue. Albert.

M. le D^r TRINH-DUC.- Ma question, c'est par rapport à ZYNTEGLO. Est-ce qu'on peut imaginer, puisqu'il y a des ressemblances fortes avec ce médicament-là, qu'il aura le même avis ? Si le laboratoire s'est retiré volontairement, c'est qu'il n'a probablement pas obtenu le prix qu'il souhaitait. Il y a de fortes chances que celui-là revendique le même niveau de prix. Est-ce qu'on peut imaginer qu'il aura la même histoire, que ça va faire un feu de paille et le produit mourra de sa propre mort.

M. le P^r COCHAT, Président.- On ne répondra pas à la question parce qu'elle ne concerne pas la CT.

M. le D^r LENGLINÉ, Vice-Président.- On peut peut-être préciser que ZYNTEGLO a été retiré à la demande du laboratoire au moment où l'EMA investiguait deux cas de syndrome myélodysplasiques et cas de leucémie aiguë qui avaient fait arrêter tous les essais cliniques en cours avec le médicament.

M. le P^r COCHAT, Président.- C'est important ce que tu viens de dire, Étienne. Jean-Christophe.

M. le P^r LEGA.- Merci. Deux questions. La première, c'est sur l'impossibilité de différer la mise en œuvre du traitement. La doctrine, c'est un risque grave pour la santé du patient. Est-ce que datant le droit commun sur un dossier qui va être évalué en avril, cela pose problème pour la santé des individus qui transfusés avec un traitement bien pris avec la chélation ont une qualité de vie qui est normale ? C'est ma question.

Ma deuxième question, malheureusement, on n'a plus les experts. On a 10 % de maladies veino-occlusives hépatiques. Je connais mal cette maladie. Je ne sais pas les conséquences chez les patients. Est-ce que cela grève la qualité de vie et la sécurité ?

M. le P^r COCHAT, Président.- Étienne, tu peux répondre ?

M. le D^r LENGLINÉ, Vice-Président.- Ce sont des patients qui ont une hémochromatose avec des taux de fer qui peuvent être importants selon le nombre de transfusions qu'ils ont reçues préalablement et les alkylants donnés à forte dose dans le conditionnement d'une greffe, c'est une complication classique des greffes avec tout niveau de gravité. Ça peut être des complications graves. Dans l'étude présentée, il ne me semble pas qu'il y ait eu de décès en rapport avec une maladie veino-occlusive, mais ça peut être grave.

M. le P^r COCHAT, Président.- Jean-Christophe Mercier.

M. le P^r MERCIER.- Je voulais savoir pourquoi le dossier a été présenté uniquement pour la thalassémie et non pas pour la drépanocytose. C'est pour cela que je voulais poser la question à Corinne Pondarré. Dans la thalassémie, il y a naturellement une hémoglobine fœtale plus augmentée, donc on la renforce, alors que dans la drépanocytose, lorsque l'hémoglobine fœtale disparaît, les patients deviennent extrêmement vaso-occlusifs avec toutes les complications. Pourquoi cela n'a pas été présenté en même temps ?

Une chef de projet, pour la HAS.- On vient d'avoir le dépôt pour l'AP pour la drépanocytose. Vous devriez les voir prochainement.

M. le P^r MERCIER.- C'est un problème administratif. Au niveau de *Nature* et du *New England Institute*, tout est (inaudible son 2, 01'13'10). C'est important parce qu'il y a peut-être une finalité différente.

J'avais juste une autre question à poser à Corinne Pondarré. Elle nous a donné les données d'un spécialiste de l'hémoglobine et du transport d'oxygène entre l'hémoglobine fœtale et l'hémoglobine A. En réalité, est-ce que cela donne une limitation de la performance ? Étienne proposait de faire une VO2 max. C'était une façon de tester la fonctionnalité des organes, notamment du cœur.

M. le P^r COCHAT, Président.- Merci. Serge.

M. le D^r KOUZAN.- J'avais une question sur l'oncogénèse insertionnelle. C'est sûr que ZYNTGLO a été retiré, mais pas parce qu'il y a eu des leucémies avec ZYNTGLO, mais avec un autre cousin germain aussi administré par l'antivirus, le DPP1. C'est une technique totalement différente. Je me posais la question de l'oncogénèse insertionnelle.

M. le D^r LENGLINÉ, Vice-Président.- Il n'y a pas d'insertion, C'est une manipulation, une édition génétique par CRISPR-Cas9. On s'attend à ce qu'il y ait des coupures double brin, mais il n'y a pas d'insertion de vecteurs.

M. le D^r KOUZAN.- C'est vrai, mais on ne peut pas exclure le fait que le CRISPR coupe ailleurs aussi.

M. le D^r LENGLINÉ, Vice-Président.- Tout à fait.

M. le P^r COCHAT, Président.- Madame la chef de projet voulait donner une précision.

Une chef de projet, pour la HAS.- C'était pour vous rappeler que pour ZYNTGLO, on avait réduit le périmètre aux 12-35 ans. Le critère d'inclusion des études était uniquement chez ces patients.

M. le P^r COCHAT, Président.- Je propose qu'on vote cet accès précoce dans sa globalité et on revient là-dessus si la réponse est négative.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} LUZIO.- Vous étiez 22 votants, 21 voix pour l'autorisation d'accès précoce et 1 abstention.

M. le P^r COCHAT, Président.- L'accès précoce est accepté.

Une chef de projet, pour la HAS.- Est-ce qu'on restreint au périmètre des 35 ans, comme ce qui avait été fait pour ZYNTGLO et comme cela est proposé par les experts ?

M. le P^r COCHAT, Président.- Ils l'ont proposé, les experts ?

Une chef de projet, pour la HAS.- Oui.

M. le P^r COCHAT, Président.- Dans ce cas-là, OK. Si les experts l'ont proposé, sur la même

fourchette. Est-ce que c'est écrit dans le rapport ? De toute façon, c'est qu'à partir de 12 ans. C'est la limite supérieure qui intervient parce que l'inférieur est à 12.

Un intervenant.- Je pense qu'ils vont envisager de le faire avant 12.

M. le P^r COCHAT, Président.- Je suis d'accord avec toi, mais l'AMM, c'est 12.