



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 26 juin 2024

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. CASGEVY - Examen - Inscription / CASGEVY - Examen - Post-AMM - Première demande

M. le Pr COCHAT, Président.- Nous passons à CASGEVY.

(Mme le Dr Corinne Pondarre et Mme le Dr Nathalie Dhedin rejoignent la séance.)

M. le Pr COCHAT, Président.- Bonjour, mesdames. Merci de nous rejoindre et désolé pour le retard que nous vous avons infligé, mais nous avons pris un peu de retard avec le dossier précédent.

Nous allons voir cet important dossier de CASGEVY, important dans la durée, puisque nous avons prévu pas mal de temps. Il sera présenté d'abord par notre chef de projet. Ensuite, nous donnerons la parole à un représentant de l'association SOS GLOBI, qui sera avec nous. Ce n'est pas simplement un rapport. Ensuite, nous vous donnerons à toutes les deux la parole, puis au Professeur Sylvie Chevret pour la méthodologie, puis nous discutons de tout cela.

Mme LUZIO, pour la HAS.- Sur ce dossier, il n'y a pas de débat. Dans le cadre de l'examen de cette spécialité, à titre exceptionnel, compte tenu de sa compétence particulière et de la recherche infructueuse à trouver d'autres spécialistes ayant moins de liens d'intérêt, la commission a souhaité auditionner le Docteur Dhedin.

Il n'a pas été identifié de lien susceptible de placer le Professeur Pondarre en situation de conflit d'intérêts.

Un chef de projet, pour la HAS.- Bonjour à tous. Vous examinez aujourd'hui une demande d'accès précoce post-AMM et une demande d'inscription de la spécialité CASGEVY dans la drépanocytose sévère.

CASGEVY est une thérapie génique qui s'administre par voie intraveineuse, qui est constituée à base de cellules génétiquement modifiées CD34+ éditées par la technologie CRISPR/Cas9, et qui va donc nécessiter toute une phase de préparation du patient avant l'administration du produit par voie intraveineuse, avec une phase de mobilisation, d'aphérèse et de conditionnement par busulfan.

C'est un produit qui a eu une AMM conditionnelle en février 2024. C'est l'AMM que vous voyez sur la diapositive, dans le traitement de la drépanocytose sévère chez les patients âgés de 12 ans et plus, avec des crises vasoocclusives récurrentes, éligibles à une greffe de cellules souches hématopoïétiques, mais pour lesquels un donneur apparenté HLA compatible n'est pas disponible.

Pour information, ils ont obtenu également l'AMM en même temps dans la bêta-thalassémie, qui est actuellement disponible dans le cadre d'un accès précoce post-AMM et qui va être examiné dans le cadre du droit commun dans quelques semaines.

Pour ce dossier, le laboratoire revendique l'inscription et la demande d'accès précoce dans la même indication que celle de l'AMM. Pour ce qui est du droit commun, il revendique un SMR

important, une ASMR II et un ISP, et, pour ce qui est de l'accès précoce, de répondre aux quatre critères de l'accès précoce.

Pour l'évaluation de ce dossier, nous disposons de deux études. Il y a une étude pivot dite de phase 1-2-3, l'étude CLIMB 121, et une étude d'extension que je vous détaillerai juste après. Pour cette étude pivot, nous disposons des résultats d'une analyse qui n'était pas prévue initialement au protocole mais qui a été faite à la demande de l'EMA, qui est donc en support de l'AMM et qui est celle décrite dans le RCP. C'est une extraction qui date d'avril 2023.

C'est une étude non comparative avec un suivi de 2 ans, qui a inclus des patients âgés de 18 à 35 ans, atteints de drépanocytose sévère, éligibles à une greffe mais pour lesquels on n'avait pas de donneur HLA compatibles, et qui avaient eu au moins 2 épisodes de CVO sévère par an dans les 2 ans précédant l'inclusion.

Le critère de jugement principal était la proportion de patients sans CVO sévère pendant au moins 12 mois consécutifs. Les CVO sévères étaient définies de la façon suivante :

- un événement douloureux avec une visite à l'hôpital quel que soit le mode d'hospitalisation, avec nécessité de prise d'analgésique ou de transfusion sanguine ;
- ou un syndrome thoracique aigu ;
- ou un priapisme avec nécessité d'une visite à l'hôpital ;
- ou une séquestration splénique.

Il y a 63 patients qui ont été inclus au moment de cette analyse intermédiaire, mais seulement 43 qui ont reçu l'EXA-CEL, donc vous voyez qu'il y a près d'un quart des patients qui sont sortis d'étude avant l'injection d'EXA-CEL, dont 5 avant mobilisation et 11 après mobilisation et avant le début du conditionnement.

Pour ce qui est de l'analyse principale, qui s'est faite uniquement chez les patients qui avaient reçu l'EXA-CEL et qui évidemment était évaluables pour le critère de jugement principal, nous avons un taux de réponse de 97 % des patients. Il y avait un seul critère de jugement secondaire qui était hiérarchisé, à savoir la proportion de patients sans CVO sévère, mais cette fois qui avaient nécessité une hospitalisation complète. Là, tous les patients avaient atteint ce critère de jugement.

La qualité de vie était exploratoire.

Sur ce qui est de la tolérance, les événements les plus fréquemment observés en post-injection étaient ceux qui étaient attendus dans le cadre d'un conditionnement par busulfan. On a observé malgré tout 1 décès qui a été jugé comme non relié à l'EXA-CEL, mais qui était suite à une insuffisance respiratoire dans un contexte un peu multiple de Covid-19 avec une potentielle contribution du busulfan et une maladie pulmonaire préexistante.

Il y avait également des problèmes de tolérance sur la mobilisation, avec plusieurs épisodes de CVO, 2 embolies pulmonaires et 4 infections. Le PGR précise en tant que risque important identifié la prise de greffe retardée des plaquettes, en tant que risque potentiel l'échec de

prise de greffe des neutrophiles, et des incertitudes et des données manquantes concernant l'oncogénèse liée à l'édition génétique.

Pour ce qui est de l'étude d'extension, son objectif était d'évaluer la tolérance à long terme jusqu'à 15 ans de CASGEVY. Il y avait 13 patients qui ont été inclus au moment de cette analyse intermédiaire, avec un suivi maximum à 46,2 mois. Aucun patient n'a présenté de CVO sévère au cours de ce suivi additionnel dans CLIMB 131.

Pour ce qui est des données déjà disponibles, je viens de vous les présenter à l'instant. Pour ce qui est des données attendues, nous attendons pour août 2026, dans le cadre de l'AMM conditionnelle, le rapport final de l'étude pivot CLIMB 121, où il y aura environ 17 patients en plus évaluable sur la population d'analyse d'efficacité, et également un rapport intermédiaire de l'étude d'extension. Il a été également demandé une étude fondée sur les données d'un registre qui devra être mis en place, puisqu'actuellement il n'y a pas de registre de patients drépanocytaires, avec un rapport intermédiaire attendu pour décembre 2024.

Il y a également deux autres études actuellement en cours, mais qui sont non comparatives, avec un critère de jugement principal biologique, et qui est chez des patients un peu moins sévères pour une des deux études, avec des patients porteurs d'un génotype $\beta S/\beta C$.

Les principaux points de discussion que soulève ce dossier sont les suivants. Nous disposons en fait de résultats qui reposent uniquement sur une étude d'efficacité non comparative, avec un suivi limité. Nous avons un taux de succès important, mais qui était uniquement chez des patients qui avaient reçu CASGEVY et qui diminuait à 61 % si l'on considérait également les patients sortis d'étude. C'est la problématique du choix de la population d'efficacité, sur laquelle reviendra le Professeur Chevret, ainsi que d'autres limites méthodologiques de l'étude.

Nos expertes cliniciennes reviendront sur les points de discussion suivants, à savoir les échecs potentiels et la tolérance de la mobilisation, l'incertitude pour le potentiel curatif du traitement, avec le risque d'hémolyse persistante et l'impact non recueilli sur les atteintes d'organes, et la tolérance d'un point de vue un peu plus global du process complet, avec un conditionnement myéloablatif qui est lourd et potentiellement mal toléré chez les plus âgés, et les incertitudes concernant l'oncogénèse sur le long terme.

Pour ce dossier, nous avons fait appel au Professeur Pondarre pour ce qui est de l'expertise en hématopédiatrie, au Docteur Dhedin pour ce qui est de l'expertise en hématogreffe, au Professeur Chevret pour l'expertise en biostatistiques. Nous avons également l'audition de l'association de patients SOS GLOBI.

(Mme Maryannick Lepetit rejoint la séance.)

M. le Pr COCHAT, Président.- Nous allons commencer par écouter la représentante de l'association, à qui nous pourrions poser quelques questions. Ensuite, nous vous laisserons sortir, Madame, puis nous poursuivrons l'évaluation avec nos experts. C'est à vous, si vous voulez.

Mme LEPETIT.- Bonjour. Je suis Maryannick Lepetit. Je suis représentante de l'association SOS GLOBI. Je vais vous parler du regard qu'ont les patients sur la drépanocytose et de l'impact de la maladie sur leur qualité de vie et les attentes sur le plan thérapeutique. Nous avons fait une étude, et des termes forts et assez négatifs ont été répertoriés, comme le fait que c'est une maladie « méchante », « néfaste », « sombre », « invalidante », « handicapante ».

La drépanocytose a des symptômes aigus et handicapants, comme l'épuisement psychique et moral, des AVC, des STA, l'hémochromatose, une anémie sévère, de l'hémolyse, une splénomégalie, une séquestration splénique, de l'ostéonécrose, l'hypoxie, une susceptibilité aux infections, des hospitalisations répétées et imprévues, des difficultés à la procréation et le priapisme dont parlait votre homologue.

Vivre avec la drépanocytose, c'est avoir un parcours scolaire chaotique du fait d'absences répétées, des projets individuels non adaptés du fait de la méconnaissance de la maladie par le corps enseignant. Cela engendre une fatigue chronique qui entraîne un manque de concentration et qui influe sur les capacités intellectuelles et engendre un décrochage scolaire, voire l'absence de diplôme.

Vivre avec la drépanocytose, c'est aussi avoir des difficultés à faire connaître son handicap invisible, avoir des difficultés à obtenir un poste adapté à son handicap, des difficultés d'évolution dans la carrière et des salaires amputés, des difficultés de temps de chômage ou de perte de son activité professionnelle.

C'est aussi une prise en charge compliquée, notamment de la douleur vue par les urgences. Elle est parfois dangereuse du fait du manque de connaissances des professionnels. C'est aussi une stigmatisation des malades, comme le syndrome méditerranéen, le patient qui passe pour un drogué. Ce sont des termes qui ont été utilisés lors d'hospitalisations.

Ce sont des aidants qui ont du mal à combiner leur carrière et les hospitalisations de leur enfant ou de leur conjoint. C'est une culpabilité d'avoir transmis la maladie, un manque de vie sociale (pas de soirées, des vacances entrecoupées, pas de sport, pas de piscine, des voyages limités, le fait de toujours faire attention à ne pas attraper froid et ne pas avoir trop chaud), une baisse de l'estime de soi qui conduit bien souvent à la dépression.

Il existe bien entendu des traitements qui sont palliatifs, non curatifs, comme OXBRYTA, qui coûte environ 7 000 euros par mois, le SIKLOS qui coûte environ 400 euros par mois, et bien souvent, l'échange transfusionnel qui coûte environ 2 000 euros par mois.

Les produits morphiniques créent une dépendance difficile à gérer pour les patients, car ils n'ont pas d'autre alternative pour la douleur chronique liée à la maladie. A ce jour, il n'existe pas de traitement curatif, mis à part la greffe haplo-identique, réservée aux patients ayant un proche compatible, et aux moins de 35 ans. Elle coûte environ 80 000 euros.

La thérapie génique est le traitement que tous les patients attendent pour guérir de cette maladie qu'ils définissent comme atroce, voire inhumaine.

Les traitements palliatifs qui existent ne sont pas suffisants. Ils sont parfois inefficaces — cela dépend des patients, bien évidemment -, et provoquent des effets secondaires difficiles à supporter pour les malades.

La drépanocytose en chiffre, ce sont environ 35 000 personnes atteintes de la drépanocytose en France, soit environ 500 naissances par an. La drépanocytose est aussi la seule maladie dépistée à la naissance dont l'incidence augmente régulièrement. C'est-à-dire qu'au début, en 2010, on dénombrait 412 personnes et en 2020, 550 cas de patients atteints de drépanocytose.

Un patient sera hospitalisé en moyenne une fois par an. Des soins intensifs ont été observés dans 7 % des hospitalisations pour crise vasoocclusive. La durée moyenne d'une hospitalisation est environ de 5 jours et la durée maximale de 29 jours. Une journée d'hospitalisation coûte en moyenne 1 300 euros dans un service de médecine, mais bien souvent, les patients sont en service de réanimation.

Sans prise en charge médicale adaptée, 80 % des enfants touchés par la drépanocytose n'atteignent pas l'âge de 5 ans. L'espérance de vie des personnes atteintes de drépanocytose est nettement inférieure à celle de la population générale du fait des atteintes d'organes, et elle se situe aujourd'hui autour de 40 ans.

Le coût annuel des transfusions s'élève à environ 24 000 euros, sans compter les autres traitements comme l'hydroxycarbamide, l'acide folique, les chélateurs, les antalgiques, etc. C'est donc une maladie très coûteuse.

Pour résumer, la drépanocytose est la maladie génétique la plus répandue en France et dans le monde, mais avec une incidence qui croît d'année en année. En mars 2022, le Président de la République, Emmanuel Macron, a fait annoncer faire de la drépanocytose une priorité de santé pour son quinquennat. Cette pathologie est un problème de santé publique, car le nombre de malades croît avec le brassage de la population. Pour les patients, il n'y a pas d'issue au traitement, mais des complications qui viennent s'ajouter, comme l'hémochromatose, les dermatites, les syndromes de l'intestin irritable, les diarrhées, les déshydratations, etc.

La drépanocytose provoque une altération de la qualité de vie et un impact sur le parcours scolaire et socioprofessionnel conséquent. Il n'existe pas de guérison à ce jour pour les malades atteints de drépanocytose. C'est pour cela que nous attendons la thérapie génique avec urgence pour nous.

Je vous remercie pour votre attention.

M. le Pr COCHAT, Président. - Merci beaucoup, Madame. Juste, nous ne tenons pas compte du tout du côté financier au niveau de la commission de la transparence. Vous l'avez précisé et c'est très bien que vous y soyez sensible, mais pour préserver un maximum d'objectivité et de science, nous n'en parlons jamais au niveau de la commission de la transparence.

Y a-t-il des questions dans la CT ou des commentaires ? Je crois que vous avez été très claire, notamment sur le fardeau de la maladie et les nombreuses impasses auxquelles les patients

sont exposés, ainsi que l'impact sur le quotidien et sur la qualité de vie. Vous l'avez parfaitement décrit. Merci beaucoup d'être venue. Bonne fin de journée.

(Mme Maryannick Lepetit quitte la séance.)

M. le Pr COCHAT, Président.- Nous allons passer aux experts. Nous commençons par Corinne Pondarre.

Mme le Dr PONDARRE.- Merci. Concernant le fardeau de la maladie, j'abonde complètement dans ce qu'a dit la personne de l'association. La drépanocytose est une maladie en constante augmentation en France, et en termes de naissance, c'est 1 sur 1 000.

C'est une maladie invalidante, évolutive. Chez l'enfant, elle est grevée de complications aiguës, douloureuses essentiellement, anémiques. L'atteinte d'organe grave est l'atteinte cérébrale, qui se traite par transfusions régulières, puis, dès l'adolescence apparaissent des douleurs chroniques et une atteinte chronique d'organe. C'est d'abord le rein, essentiellement, les os. Le cœur arrive un peu plus tard, probablement après trente ans. Chez l'adulte, il y a une mortalité précoce.

J'ai prévu de vous montrer des données de la cohorte du CHU, qui est une cohorte d'enfants dépistés, donc qui ont bénéficié de la prise en charge telle que recommandée jusqu'à présent, des enfants nés jusqu'à la fin de l'année 2014, où le traitement d'intensification dont on va parler, qui est l'hydroxycarbamide et le programme transfusionnel régulier, est utilisé bien plus précocement que globalement au plan national, avec un suivi de 13 ans.

C'est restreint aussi aux formes de drépanocytose concernées par le médicament, qui sont les formes SS/Sβ⁰, qui représentent 70 % des formes et qui sont clairement les plus graves. Vous voyez que si on évalue 100 patients à 10 ans, il y a 60 enfants qui sont hospitalisés pour une crise vasoocclusive, et ceci est global pour l'ensemble du suivi, c'est-à-dire avant l'intensification mais aussi après l'intensification. Vous voyez qu'en nombre d'épisodes transfusionnels, pour 100 enfants suivis 1 an — c'est schématique -, ce sont 300 épisodes transfusionnels.

On voit que dans cette population, à 10 ans, 60 % des enfants ont eu l'hydroxycarbamide et 57 % le programme transfusionnel. C'est le programme transfusionnel qui arrive en premier, mais c'est lié à la prévention des complications cérébrales.

J'ai quand même cité une étude anglaise qui montre clairement que l'espérance de vie dans la population drépanocytaire est diminuée. Ce sont des patients qui ont été évalués durant la période 2004-2013, donc cela fait à peu près 10 ans. L'âge médian au décès était de 41 ans pour les formes sévères qui sont l'objet du médicament. Dans cette étude, le facteur de risque de mortalité qui avait été retrouvé était le taux d'admission (plus de 1 tous les 2 ans) et l'hémolyse.

Les données que nous avons en France sont à peu près comparables. Il y a d'abord les données de l'InVS pour la même population entre 2003 et 2010. L'âge médian au décès est de 36 ans, tout confondu, quelle que soit la forme génétique de drépanocytose. Il y a des données beaucoup plus récentes, qui sont des données du système national de santé. Ce sont les

données de la sécurité sociale, en fait. Là, ce sont 20 000 patients. Il y a 5 % de décès sur la période concernée de 2012 à 2018. L'âge médian au décès pour les formes sévères est de 44 ans donc on voit clairement qu'il y a clairement une mortalité précoce.

En termes de stratégie thérapeutique, pour l'indication concernée, celle qui est visée par la demande, en première ligne, c'est clairement l'hydroxycarbamide en sachant que jusqu'aux dernières recommandations chez l'enfant, en 2014, c'était recommandé à partir de 3 crises vasoocclusives hospitalisées par an, idem chez l'adulte, et que le PNDS vient d'être actualisé et qu'on le recommande maintenant dès la première crise vasoocclusive. Entre 2014 et 2024, clairement, on n'est plus resté à 3 crises vasoocclusive par an, on l'a introduit quand même beaucoup plus précocement.

En deuxième ligne en cas d'échec, ce qui est recommandé, c'est la greffe en situation géno-identique s'il y a un donneur. Le PNDS de 2024, pour la pédiatrie, la recommande maintenant en seconde ligne dès lors qu'il y a des CVO et des STA récurrents sous hydroxycarbamide. Il n'y a pas de recommandation adulte.

En ce qui concerne les greffes faites chez les adultes, je laisserai le Docteur Dhedin commenter, mais globalement il y en a très peu et majoritairement, elles utilisent un conditionnement non myéloablatif.

Ensuite, en l'absence de donneur géno-identique, il est recommandé le programme transfusionnel prolongé, et nous avons des données d'efficacité de phase 3 chez l'enfant. Il y a deux études qui ont été bien faites, qui étaient randomisées, et qui montrent qu'il y a un bénéfice sur les CVO, les STA, le priapisme.

Le PNDS 2024 maintient donc le programme transfusionnel en seconde ligne en cas d'échec d'hydroxycarbamide. En ce qui concerne les recommandations adultes qui datent de 2015 — elles n'ont pas été actualisées — elles sont plus restrictives, mais il est discuté en cas de manifestation de récurrence de syndrome thoracique aigu, de crises douloureuses fréquentes, soit dans l'attente de l'efficacité du SIKLOS, soit en cas d'échec.

Dans l'étude, il n'y avait pas de comparateur cliniquement pertinent, puisque le produit est une option curative et que la greffe haplo-identique — cela va être discuté par le Docteur Dhedin —, en pratique, n'est pas accessible en pratique courante en France pour des raisons qui seront développées après.

Il y a donc clairement un besoin médical non couvert parce que c'est vrai que le programme transfusionnel est clairement atténuateur et a une efficacité, mais le maintien à long terme est difficile du fait de la nécessité de voie d'abord. C'est aussi beaucoup de ressources en sang. Contrairement à la thalassémie, il ne suffit pas de transfuser, il faut enlever du sang et en remettre. Ces patients sont très sensibles à l'hyperviscosité, donc c'est beaucoup plus compliqué qu'une transfusion simple. On l'a vu, la greffe haplo-identique n'est pas accessible en pratique courante.

Concernant la représentativité de la population étudiée, en fait, il y a beaucoup de malades et dans la population concernée, beaucoup ont des CVO et des STA récurrents, même sous hydroxycarbamide. Je dirais que la plupart des patients sous HU sont clairement améliorés.

Quelques-uns sont transformés, et pour quelques-uns, il n'y a aucune efficacité. Pour la plupart, c'est vraiment une atténuation avec quand même une persistance de crises, même si elles sont moins fréquentes.

Concernant le comparateur, la méthodologie qui a été choisie est celle d'une étude non comparative simple bras. Si on regarde l'objectif de réduction des CVO et de réduction des besoins transfusionnels, des groupes contrôle auraient pu être discutés, avec, en cas d'échec de l'hydroxycarbamide, par exemple, la mise en place du programme transfusionnel ou de thérapie génique, ou alors, on aurait pu aussi discuter un bras contrôle de la poursuite d'hydroxycarbamide ou un bras contrôle de la poursuite du programme transfusionnel. Il y a suffisamment de patients. On n'est pas dans une situation où il y a peu de patients.

Les critères de jugement principaux, qui sont les CVO secondaires, qui sont la transfusion, la qualité de vie, les paramètres biologiques, sont clairement pertinents. C'est ce qui résume cette maladie, à la fois la vasoocclusion et l'hémolyse. En revanche, il n'y a pas d'analyse statistique sur les paramètres biologiques, notamment l'hémolyse.

En ce qui concerne la quantité d'effet observée, ce sont les crises vasoocclusives. Dans la définition de la CVO sévère, c'est vrai qu'il y a des incohérences qui rend difficile l'évaluation de l'homogénéité de la population, et du coup la quantité d'effet observée. Typiquement, étaient inclus les patients à partir de 2 crises vasoocclusives sévères par an, malgré l'hydroxycarbamide si indiqué. Or, clairement, des CVO sévères, c'est une indication de HC et à l'époque où ils ont commencé, déjà, c'était une indication de HC donc pour moi, ils auraient déjà tous dû avoir de l'hydroxycarbamide, et on voit, dans les données qui nous ont été données après, que seuls 50 % des adultes dans la population FAS ont été traités par HC.

Il y a aussi un écueil dans le sens où on n'a pas pu avoir la donnée du nombre de patients qui étaient sous programme transfusionnel à l'inclusion. Il y en avait certainement, puisqu'il y en avait au moins un pour lequel on a des données, qui avait 86 CGR par an, ce qui veut clairement dire un programme transfusionnel, voire des échanges transfusionnels réguliers, mais nous n'avons eu aucune donnée, et pourtant c'était clairement le reflet de la gravité de la population, de la gravité des crises.

Concernant la tolérance, le profil d'effets indésirables est celui attendu avec un traitement de conditionnement myéloablatif par busulfan et une greffe de cellules souches hématopoïétiques. La durée de la thrombopénie est plus longue. Ce sont des patients qui ont quand même un risque d'anévrisme cérébral et de moya-moya qui est largement au-dessus de la population générale, d'où l'importance d'évaluation systématique des contre-indications.

Il y a, dans la tolérance, quand même un groupe de patients qui ne tire pas de bénéfice du traitement, et pour lequel des risques sont pris parce que quand on mobilise un patient, cela veut dire cathéter, risque de thrombose, d'infection, déclenchement de crise, et comme cela a été dit, 11 patients sur 58 débutent voire vont au bout de la phase de consolidation, mais ne reçoivent pas le médicament, et les causes mises en avant sont soit les difficultés de mobilisation — ce qui serait lié au patient — mais aussi des facteurs non liés au patient, à savoir des problèmes de contamination, de mauvais rendement de fabrication du produit.

Finalement, le laboratoire avait recommandé des échanges transfusionnels avant et pendant la phase de mobilisation, et on sait que le respect de cette étape peut influencer la qualité de la mobilisation. Or, on n'a pas pu évaluer la qualité de ce qui avait été fait réellement, la durée du programme transfusionnel, le taux d'hémoglobine cible. On n'a pas vu cette information, parce qu'elle n'est pas disponible. Pour moi, cette omission est quand même préjudiciable au vu du nombre de patients qui n'ont pas pu aller au bout de la procédure. En tout cas, pour la suite, pour moi, le recueil et l'analyse de ces variables est essentiel pour comprendre et pour progresser, ainsi que pour la sécurité des patients.

En ce qui concerne les limites, sur le critère principal de CVO, il y a des incertitudes modérées relatives à l'efficacité curative. Le taux d'hémoglobine fœtale moyen post-traitement atteint 40 %. Il est toujours au-dessus de 30 % pour tous les patients, donc c'est très proche du modèle humain qui est un modèle un peu particulier où d'un côté il y a une résistance de l'hémoglobine fœtale sur un gène, bêta, et de l'autre côté, c'est l'hémoglobine S.

Ces patients ont donc les mêmes taux d'hémoglobine fœtale, mais il faut comprendre quand même que le taux d'hémoglobine S reste supérieur au taux d'hémoglobine fœtale dans les résultats et dans le modèle humain, ce qui ne permet pas d'éliminer le risque de manifestations vasoocclusives, mais dans certaines circonstances. On peut penser que ce qu'il s'est passé pour le patient qui avait atteint l'AC12 et qui a fait une crise vasoocclusive à l'occasion de l'infection par le parvovirus B19, c'est bien lié au fait que ce n'est pas un hétérozygote AS, qui, lui, est considéré comme étant porteur sain.

Dans les résultats aussi, on a parfois un taux d'hémoglobine post-traitement qui est quand même très élevé (17, 18). Clairement, cela augmente la viscosité. Or, ces patients sont très sensibles à la viscosité, donc dans un contexte où il y a un peu plus de S que de fœtale, qui protège, ce n'est pas exclu non plus, donc c'est vraiment le suivi à long terme qui est indispensable.

Une autre limite, ce sont les paramètres hémolytiques, dont on parle peu. Ils montrent qu'il y a un gain de taux d'hémoglobine. Il est important, cliniquement significatif. Pour une moyenne de 13 grammes par décilitre à 9 mois, c'est quand même excellent.

On voit que ces valeurs se maintiennent à 24 mois, mais on voit quand même, quand on regarde les réticulocytes en valeur absolue et en pourcentage, qu'il y a une hyperréticulocytose, et on voit aussi qu'il y a certains patients qui ont une bilirubine libre et des LDH élevés, donc on a des valeurs médianes et des valeurs extrêmes, et on peut conclure qu'à peu près la moitié des patients gardent une hémolyse. Pour certains, elle sera certainement très modérée, mais chez certains patients, dans les extrêmes, le degré d'hémolyse semble élevé. Il y en a un en particulier qui a 400 gigas par litre, une bilirubine libre à 100 et des LDH à 900, et finalement, on n'a aucune analyse quant à savoir ce qui explique cette persistance d'hémolyse.

Est-ce qu'il y a une corrélation avec la proportion d'allèles modifiées ? On voit là aussi que dans les ranges, à 12 mois, les limites sont de 35, et probablement que pour ceux-là, les cellules ne sont pas éditées, donc cela peut expliquer l'hémolyse. Ce sont des questions qu'il faudrait vraiment se poser pour avancer.

Je voulais juste vous montrer des données par rapport au modèle humain qu'on a. On a très peu de données, parce que ce sont des patients considérés comme allant bien, donc il n'y a pas de suivi à long terme. Néanmoins, j'ai repris cela, pour 51 patients, et vous voyez le taux d'hémoglobine. Ce sont ces formes qui sont comparables à la thérapie génique. Le taux d'hémoglobine est à 12 grammes. Globalement, vous voyez que le taux de réticulocytes est à 1,7 %. C'est une moyenne.

Sur 30 patients, ici, vous voyez que les taux d'hémoglobine C et E sont tout à fait corrects aussi. Les taux d'hémoglobine fœtale sont proches de ce que la thérapie génique obtient, mais vous voyez un taux de réticulocytes qui, en pourcentage, est de 1,4 %, donc on est quand même au-dessus de la médiane qui est fournie.

La mise en œuvre du traitement peut-elle être différée ? Ça, c'est pour l'accès précoce. C'est vrai qu'en deuxième intention, en cas d'échec du traitement par SIKLOS, le traitement transfusionnel régulier est une option thérapeutique recommandée. Elle n'est pas curative et elle est relativement lourde.

Néanmoins, c'est le traitement recommandé en seconde ligne, en tout cas chez l'enfant, et parce qu'on a de vraies données de phase 3 comparatives. Chez l'adulte, même si ce sont les mêmes indications, il y a des réticences parce que c'est quelque chose qui est difficile à mettre en place. Dans tous les cas, quand on met un patient sous programme transfusionnel — probablement plus chez l'adulte que chez l'enfant — cela veut dire que c'est un critère de gravité, et c'est un traitement qui est efficace aussi et qui est atténuateur.

Il me semble qu'au vu des limites dont on a parlé, en tout cas, les patients pour qui la maladie a été jugée suffisamment sévère en termes de CVO et STA pour justifier un programme transfusionnel, ce sont ceux à mon avis pour lesquels la mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée. Ils ont déjà eu ce qu'ils devaient avoir.

L'apport thérapeutique du médicament, pour moi, peut être considéré comme établi en tant qu'atténuateur de la maladie drépanocytaire. On voit vraiment que cela réduit les CVO, l'anémie. Les résultats sont certainement très proches de ce qui est connu dans le modèle humain. On a vu les formes délétionnelles doubles hétérozygotes, avec hémoglobine S, persistance héréditaire de l'hémoglobine fœtale, où l'on sait que la morbidité vasoocclusive est exceptionnelle. Elle est décrite, mais franchement, ce sont des patients qu'on ne suit pas. Il y en a probablement peu, mais on ne les voit pas, donc c'est qu'ils doivent aller à peu près bien. Chez eux, l'hémolyse est absente.

Ce médicament a un impact attendu sur la morbidité de la maladie et la qualité de vie, l'organisation des soins, en termes de modification de la prise en charge, puisque c'est un traitement en perfusion unique, avec un moindre recours aux hospitalisations et aux transfusions et une moindre consommation d'antalgiques attendus.

En revanche, l'hémolyse joue un rôle important sur les atteintes d'organes. Pour moi, il existe des incertitudes relatives à l'efficacité curative à moyen et long terme du médicament.

J'aurais réservé ce médicament, dans l'état actuel des connaissances, à une population cible plus restreinte que celle de l'indication d'AMM. Pour moi, c'est celle dont la sévérité de la

maladie est établie et reconnue, puisqu'il y a eu des thérapeutiques qui ont été mises en place, donc, pour la population pédiatrique, ceux qui ont été mis en programme transfusionnel pour des CVO/STA et qui résistent à un traitement par hydroxycarbamide bien conduit.

Idem dans la population adulte vu les réticences/résistances à mettre en programme transfusionnel ces patients adultes pour plein de raisons. Je pense que c'est la population qui a déjà eu un traitement par hydroxycarbamide, qui continue à faire des crises, notamment quand elles sont hospitalisées, d'autant plus que l'épisode a nécessité une transfusion de globules rouges. Pour les adultes, dès lors que l'on transfuse, c'est une forme grave de crise vasoocclusive, donc j'aurais restreint aussi aux épisodes qui nécessitent une hospitalisation, parce qu'à mon avis, c'est plus juste, en termes de gravité de la CVO, et bien sûr avec le respect strict des contre-indications au conditionnement myéloablatif.

M. le Pr COCHAT, Président.- Très bien. Merci beaucoup, Corinne. Madame Dhedin, c'est à vous.

Mme le Dr DHEDIN.- Bonjour à tous. Pour commencer, je fais quelques rapides rappels sur la gravité. Chez l'adulte, l'âge médian au décès dans les cohortes qui ont accès à l'hydroxycarbamide est de 33 à 53 ans en Europe et aux États-Unis. Cette maladie est très fréquente dans le monde. En France, elle est évaluée à 30 000 individus et 600 naissances par an. C'est une maladie qui a un caractère invalidant évident, avec ces crises vasoocclusives qu'on vous a décrites, la gravité de la vasculopathie cérébrale, et toutes les complications vasoocclusives qui, à terme, vont être à l'origine d'atteintes d'organes multiples. Quasiment tous les organes sont touchés par cette maladie. Il y a aussi une anémie qui peut être sévère et des prédispositions aux infections.

Pour illustrer cela, seulement 10 % des enfants en France arrivent à l'âge de 5 ans sans avoir eu de complications hospitalisées. Chez l'adulte, on évalue à 50 % le nombre d'hospitalisations plus de 3 fois par an. On évalue à entre 30 % et 40 % les patients qui présentent des douleurs chroniques et la majorité des patients sont sans emploi, probablement du fait de cette maladie.

Les stratégies thérapeutiques sont des traitements atténuateurs de la maladie. Je ne reviens pas dessus. Corinne Ponderre a parlé de l'hydroxycarbamide et des échanges érythrocytaires. Je vais m'arrêter un peu plus sur l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques. Cette allogreffe de cellules souches hématopoïétiques est un traitement curatif.

Curatif, dans la drépanocytose, cela veut dire la disparition des complications vasoocclusives, la disparition de l'anémie et des paramètres d'hémolyse, l'absence de nouvelle atteinte d'organe ou l'absence d'aggravation des atteintes d'organes préexistantes. La greffe permet de faire cela. La greffe est proposée lorsqu'il y a un donneur HLA identique aux formes sévères de la maladie, initialement aux enfants et maintenant aux adultes. Jusqu'en 2022, il y a eu 700 patients qui ont été allogreffés en France pour une drépanocytose, principalement des enfants, et 20 % de patients de plus de 15 ans, en sachant que cette population augmente du fait de modalités de greffe moins toxiques chez l'adulte, et en particulier de modalités de greffe avec des conditionnements réduits. Ça, c'est ce qui concerne les greffes HLA identiques.

Les comparateurs qui auraient pu être utilisés sont les greffes haplo-identiques, c'est-à-dire à moitié identiques. Cela a été développé dans les hémopathies malignes et secondairement évalué dans la drépanocytose. Cela utilise, chez l'enfant et chez l'adulte, des conditionnements réduits, donc moins lourds que le busulfan qui est utilisé, et une prévention de la maladie du greffon particulière, parce que haplo-identique, c'est à moitié incompatible, donc il faut des modalités de greffe qui permettent de prévenir de manière efficace le rejet et une complication qui est redoutée dans l'allogreffe, qui est la maladie du greffon contre l'hôte.

Quand on voit l'ensemble des données — et c'est plutôt en comptant, ce ne sont pas des pourcentages de survie à tel ou tel moment, c'est l'ajout des données de la littérature —, il y a à peu près 150 patients qui ont été publiés dans la littérature. Ce sont des enfants et des adultes. Les conditionnements sont d'intensité réduite.

En fait, par rapport à ce qui avait été donné initialement quand le laboratoire avait des taux de succès de 50 %, qui était la première expérience publiée en 2012, depuis il y a des expériences plus favorables avec des modifications des modalités et une intensification du conditionnement, ce qui fait que l'on peut évaluer le taux de guérison dans ces approches à 80 %. Il y a 7 % de patients décédés après la greffe, que ce soit après le rejet ou de complications de la greffe, mais le principal problème et frein est l'existence de maladies du greffon contre l'hôte chroniques, modérées ou sévères, donc tout à fait significatives, chez 15 % des patients.

Est-ce que ce traitement est accessible en France ? Oui, mais quand on regarde en pratique, on voit assez peu de greffes haplo-identiques qui ont été réalisées. Il y en a eu 47 entre 2013 — qui était la première — et 2022. Maintenant, cela augmente un peu avec le temps. C'est 8 à 10 par an sur les trois dernières années. Il y a eu un protocole prospectif DREP-HAPLO qui a évalué cette thérapeutique, qui incluait 20 patients. En fait, ce qu'il est important de regarder, c'est quels sont les centres qui pratiquent ce traitement. Sur 38 centres d'allogreffe en France, il y a 6 centres qui ont réalisé des greffes haplo-identiques, 3 centres pédiatriques et 3 centres adultes.

Ce qu'on a dit des programmes d'échanges érythrocytaires, c'est qu'en fait, ils sont peu utilisés chez les adultes du fait de la faisabilité et des complications potentielles. Ils peuvent être proposés quand même, mais finalement assez rarement, chez des patients qui ont des CVO récurrentes ou plus largement chez des patients qui ont des vasculopathies cérébrales.

Concernant les données de l'étude qu'il nous a été demandé de commenter, il faut déjà dire que c'est la seule thérapie génique disponible en France pour le traitement de la drépanocytose, qu'il s'adressait à une population qui représente la population des patients qu'on voit en consultation.

Les patients qui font des CVO récurrentes, c'est une population très importante des patients atteints de drépanocytose sévère, mais en fait, pour évaluer précisément le cadre de cette population dans l'ensemble des patients, il nous manque des données. Il nous manque des données évaluant à l'inclusion les caractéristiques de la population principalement en termes d'atteintes d'organes — je vous ai dit que cela pouvait atteindre tous les organes — et puis en termes de traitements antérieurs et de résistance aux traitements antérieurs que sont la HU et le programme d'échange transfusionnel.

Quand on regarde les données de manière précise, on a l'impression que les patients les plus sévères ont pu être exclus, en particulier ceux qui ont une vasculopathie sténosante cérébrale — ce n'est pas dit clairement comme cela, mais on peut le déduire des données qui sont fournies — des antécédents de complications transfusionnelles, et puis, de manière assez logique, les patients qui ont des atteintes d'organes qui pourraient contre-indiquer l'utilisation d'un conditionnement myéloablatif.

Il n'y a pas eu de comparaison faite, mais à mon sens, le choix d'un comparateur pertinent aurait été celui des greffes haplo-identiques. En ce qui concerne la pertinence clinique du critère de jugement principal, le critère principal me paraît pertinent parce que ce sont vraiment les CVO qui sont au premier plan dans cette maladie, mais il faut avoir quand même une réserve en sachant qu'un certain nombre de patients adultes qui ont eu beaucoup de CVO dans leur vie peuvent continuer à présenter des épisodes douloureux malgré la disparition de la maladie. Nous l'avons documenté dans notre expérience personnelle.

Je l'ai évalué chez 69 patients. 30 % des patients qui sont guéris selon les critères que je vous ai montrés tout à l'heure après une greffe peuvent présenter pendant des mois après la greffe des douleurs résiduelles, dans des populations adolescentes et adultes. C'est moins vrai chez les enfants pour laquelle la maladie a été moins longue.

Le critère secondaire concernant l'évaluation de la douleur, qui paraît important, a été évalué à des moments précis qui étaient les moments des visites et je ne sais pas si cela permet d'avoir une idée de tout le vécu douloureux post-traitement. C'est une question. C'était évidemment important d'évaluer la qualité de vie, ce qui a été fait de manière pertinente. On aurait aimé aussi avoir l'évaluation de la consommation d'opiacées et, comme je l'ai dit au début, l'évaluation systématique des atteintes d'organes après traitement surtout dans l'étude de suivi à long terme.

La quantité d'effet observée paraît assez évidente sur le nombre de CVO pour lesquelles il y a eu des consultations ou des hospitalisations chez les patients qui ont reçu le traitement, mais quasiment 20 % des patients qui ont débuté la mobilisation n'ont pas reçu le traitement, ce qui pose quand même un problème de faisabilité.

Des données que j'ai vues, je pense que je peux déduire qu'à peu près la moitié des patients ont au moins une hémolyse persistante après traitement, même si le taux d'hémoglobine est quasiment normalisé.

A ce stade, des données que nous avons, je pense qu'on peut plus parler d'un traitement atténuateur que d'un traitement curateur de la maladie.

Le premier point de tolérance est la faisabilité d'un conditionnement myéloablatif dans une population adulte. Il y a eu un décès et une maladie veinoocclusive. Je pense que c'est une approche qui doit être contre-indiquée chez les patients qui ont des atteintes d'organes, une surcharge en fer, une atteinte pulmonaire ou cardiaque.

J'ai essayé de voir si cette population était représentative des populations adultes qui avaient la greffe haplo-identique et en fait, dans notre expérience, on a environ la moitié des patients qui ont reçu une greffe haplo-identique qui n'auraient pas pu recevoir, compte tenu de leurs

comorbidités en particulier, cette approche de thérapie génique avec le conditionnement myéloablatif, soit parce qu'ils avaient des contre-indications à un traitement myéloablatif, soit une vasculopathie cérébrale qui semble être une population qui n'a pas été traitée dans l'essai, soit parce qu'ils avaient des complications transfusionnelles.

En ce qui concerne la reconstitution hématologique, elle est plus longue qu'après une allogreffe haplo-identique, mais ce n'est pas quelque chose qui est limitant dans la majorité des cas. Concernant la durée de neutropénie, là, j'ai mis celle des greffes haplo-identiques que l'on a réalisées. Elle est plus courte. Les besoins transfusionnels en plaquettes sont plus courts, mais je pense que ce n'est pas quelque chose qui, dans la majorité des patients traités par thérapie génique, est un élément limitant.

En conclusion, quel est l'apport thérapeutique de ce médicament ? Sur la mortalité, on ne peut pas savoir vu le peu de nombre de patients. Je dirais qu'il y a un bénéfice probable sur la morbidité en termes de CVO, un bénéfice en termes de correction de l'anémie qui est important, et d'amélioration de la qualité de vie. A priori, ce traitement sera disponible dans 6 centres dans un premier temps. Il y aura un bénéfice sur la prise en charge puisque les patients qui ont reçu ce traitement seront moins hospitalisés avec une prise en charge simplifiée, moins de consultations, d'hospitalisations, et la possibilité d'arrêt éventuellement des traitements par HU ou des transfusions.

Les données que nous avons montrent une amélioration de la qualité de vie. Je pense que ce médicament a une place chez les patients qui présentent des CVO récurrentes malgré un traitement par hydroxycarbamide — cela doit être un prérequis -, qui n'ont pas de donneur HLA identique. En revanche, j'ai défini dans la diapositive d'avant une population cible plus restreinte que l'AMM, ces restrictions étant émises pour les patients pour lesquels nous n'avons pas de données qui objectivement un bénéfice ou une absence de toxicité limitante. En particulier, dans les critères d'inclusion, j'ai mis l'âge à 30 ans, puisque finalement, il y a peu de malades, seulement 6 patients qui ont plus de 30 ans, et le décès a été observé dans cette population.

Il faut qu'ils aient des complications vasoocclusives sévères, à voir avec les spécialistes de la maladie et les recommandations de Corinne Pondarre. Il faut que les patients aient eu un traitement par hydroxycarbamide bien conduit, ce qui n'était pas un prérequis dans l'étude, ou qu'ils aient reçu un programme d'échanges érythrocytaires pour des CVO ou des syndromes thoraciques aigus qui étaient déjà résistants à l'hydroxycarbamide.

Parmi les critères d'exclusion, j'ai essayé de voir quelle pouvait être la toxicité d'un conditionnement myéloablatif chez des patients adultes atteints de drépanocytose. En fait, je me suis référée à des scores de mortalité qui ont été établis chez les patients qui avaient reçu une greffe de moelle, mais dans le cadre d'hémopathies malignes, parce que je n'ai pas d'instrument précis dans le cadre de la drépanocytose.

Les contre-indications sont cardiaques, un peu plus restreintes que ce qui avait été marqué dans l'essai. Il y a des restrictions aussi au niveau des fonctions respiratoires, des contre-indications hépatiques un peu plus restreintes également avec la notion de ne pas avoir de surcharge en fer significative. C'est principalement cela, excluant aussi les patients qui

auraient de la difficulté à être transfusés compte tenu des complications transfusionnelles antérieures.

Dans les recommandations particulières, il me paraît important de pouvoir décrire, avant et après, les atteintes d'organes des patients, et puis certaines données concernant la mobilisation et la préparation paraissent être des éléments importants aussi à pouvoir compléter.

A la question de savoir si la mise en œuvre peut être différée, à mon sens non, dans la population tout à fait particulière et définie comme la population cible, considérant la faible accessibilité en France des traitements par greffe haplo-identique et puis la faisabilité et la difficulté d'un programme d'échanges érythrocytaires au long cours chez les patients adultes.

Ici, c'était un élément de discussion éventuel, mais ce n'est pas nécessaire pour le moment.

M. le Pr COCHAT, Président.- Très bien, merci beaucoup. Sylvie, c'est à toi.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Je voulais juste revenir sur des points dont vous n'avez pas parlé. Le premier est qu'il y a eu des amendements dans le protocole qui ont fait que c'était un essai de phase 1-2 qui est devenu de phase 1-2-3. D'ailleurs, dans la publication du New England, c'est uniquement un essai de phase 3, qui n'est pas comparatif. Je voulais quand même le rappeler.

Le critère de jugement principal a été modifié, là aussi. Au départ, c'était un critère biologique avec la proportion de sujets qui avaient une hémoglobine fœtale supérieure à 20 % sur plus de 30 mois à partir du sixième mois post-injection. C'est devenu l'absence de toute crise sévère.

Vous n'avez pas mis en avant quelque chose qui m'a gênée, à savoir le fait que le critère est défini sur une période de suivi assez longue, puisqu'on ne veut pas de crise sévère pendant 12 mois, mais sur une période de suivi de 16 mois. C'est-à-dire que cela laisse 4 mois où on ne regarde pas trop ce qu'il se passe, puisque l'objectif — nous allons le voir tout à l'heure sur les données individuelles — est d'avoir un intervalle libre de 1 an sans crise, même si on peut avoir des crises sur 4 mois supplémentaires.

Par ailleurs, cela sous-entend qu'on a un suivi prolongé, bien sûr, et on va voir aussi que c'est la deuxième critique que j'ai sur cette étude, pour laquelle ce sont vraiment des résultats que je considère comme préliminaires.

Comme on vous l'a dit, il a fallu 63 inclus pour arriver à 47 conditionnements. C'est-à-dire que l'on perd quand même un quart des malades pendant le schéma thérapeutique, qui commence quand même au niveau de la mobilisation. On va considérer que sur les 63, on a eu 58 enfants qui ont été mobilisés et sur les 58, on en perd 11 du fait justement de collectes de cellules inadéquates. Je voulais peut-être revenir là-dessus, que les experts reviennent sur la difficulté de mobilisation particulière, qui est peut-être différente par rapport à la thalassémie, alors que d'après ce que j'ai compris, on va acheter le médicament au moment où on mobilise les enfants.

La deuxième chose, c'est que sur les 47 enfants qui ont été conditionnés, il n'y en a que 43 qui étaient réinjectés en avril, qui sont les données de l'analyse présentée, et un autre en juin, donc cela fait 44. Il y en a 3 qui sont en cours et puis il y en a 1 qui est décédé. On ne nous présente les données que sur 29 ou 30 enfants qui ont un suivi de 16 mois parmi les réinjectés en excluant cet enfant qui est décédé, ce qui me semble aussi potentiellement introduire un biais de sélection.

Ce qu'on nous présente, c'est le résultat d'une analyse intermédiaire, tout en sachant qu'il y a une espèce de confusion quant à savoir quelle analyse on nous présente, puisque dans le protocole, il y en avait trois qui étaient planifiées, après 10 enfants, 17 enfants et 30 enfants. Vous voyez qu'on nous dit que la première n'a pas été faite. La deuxième a été faite et a conclu soi-disant à l'objectif atteint par rapport au protocole, qui était de montrer qu'on avait un taux de succès supérieur à 50 %.

Pourtant, manifestement, les inclusions ont poursuivi. Je n'ai pas bien compris quand la décision d'arrêt des inclusions avait été prise par rapport aux données, puisqu'il y a 63 inclus. Je pense que c'est parce que l'effectif qui est porté est le nombre d'enfants analysés. Si on en a 30 aujourd'hui, cela s'apparente quand même à l'analyse intermédiaire qui était dite 3. On nous dit que non, que c'est la même que la 2, mais qu'elle a été actualisée. Je trouve qu'il y a une espèce de flou ambiant, même si effectivement, les tests qui sont faits sur les enfants qui ont un suivi de 16 mois sont suffisamment probants pour qu'on ne se pose pas de question sur le fait que l'alpha soit correct ou pas.

Enfin, ce qui m'a gênée et la deuxième question que j'avais aux experts, c'est que j'ai tracé un trait sur les 30 premiers enfants dont les résultats nous sont présentés, donc il n'y a qu'un seul échec. Les losanges représentent la survenue des CVO sévères. Ce qui m'a étonnée, c'est la question de savoir pourquoi sur les 14 nouveaux patients en bas de la courbe, on a déjà 4 enfants qui ont fait des crises, alors que vous voyez que sur les 30 premiers, il n'y en avait que 2, et il a fallu attendre 8,7 mois pour le neuvième pour voir des crises réapparaître. C'est ma première question. Que connaît-on de la variabilité de la survenue des crises de ces enfants pour s'interroger sur une éventuelle forme d'incertitude que l'on a sur les premiers, une forme de biais de sélection qui ferait que ces enfants ont eu de la chance et n'ont pas fait de crise ?

Cela m'amène aussi au fait que les résultats sont préliminaires. J'aurais vraiment aimé avoir les résultats au moins sur tous les enfants réinjectés, qui sont 44, et pas sur 30 ou 29.

Enfin, vous avez beaucoup insisté sur le fait qu'il n'y avait pas de comparateur, puisque les enfants ne pouvaient pas être allogreffés. Je trouve que c'est une situation qu'on appelle de randomisation mendélienne. Pourquoi n'ont-ils pas comparé les résultats de CASGEVY aux résultats de l'allogreffe, même chez les patients qui avaient un donneur ? Cela aurait pu être une comparaison indirecte possible. Il y a plusieurs protocoles qui ont été faits dans ce sens, et je trouve que cela aurait apporté une information quand même importante, plutôt que cette absence de comparaison directe.

Enfin, des comparaisons indirectes auraient pu être fournies au dossier pour étayer un peu ce résultat très optimiste de la part du laboratoire, et qui, je trouve, repose sur des données que je considère comme très encourageantes, mais préliminaires. Merci.

M. le Pr COCHAT, Président.- Merci beaucoup à toutes les trois. J'avais une question à Corinne et un commentaire à Madame Dhedin. Corinne, à la fin, tu as dit que finalement, l'indication n'était pas tout à fait celle qui était proposée par le laboratoire, mais en même temps, si j'ai bien compris, les critères que tu as donnés sont aussi ceux qui font que les patients concernés sont non éligibles à la greffe de cellules souches hématopoïétiques. Non ? Ce ne sont pas à peu près les mêmes critères ?

Mme le Dr PONDARRE.- Non. C'était plus pour qu'il y ait une validation de la sévérité de la maladie.

M. le Pr COCHAT, Président.- Oui, pardon, qui sont éligibles.

Mme le Dr PONDARRE.- Pour moi, éligibles veut dire qu'ils n'ont pas de contre-indication au conditionnement.

M. le Pr COCHAT, Président.- Oui, mais ceux qui arrivent au stade d'indication de greffe de moelle, sous réserve qu'ils aient un donneur, sont les mêmes que ceux que tu as sélectionnés. Non ?

Mme le Dr PONDARRE.- Là, chez l'enfant, on vient vraiment de faire un pas pour indiquer la greffe en situation géno-identique beaucoup plus précocement. On n'attend plus un nombre de crises pour la greffe, dès lors qu'ils ont été mis sous HU. C'est donc plus restrictif que la greffe en situation HLA identique.

M. le Pr COCHAT, Président.- D'accord, c'est un bon élément de réponse. Le commentaire pour Madame Dhedin, c'est qu'à la fin de votre topo, vous avez donné des éléments prospectifs qui ne sont pas vraiment démontrés. Vous avez parlé de la qualité de vie, et même de la quantité d'effet, alors que nous n'avons pas du tout d'élément de démonstration de l'effet curatif, ou très peu d'éléments de démonstration de l'effet curatif du traitement. Si j'ai bien compris, nous n'avons pas non plus d'éléments solides sur la qualité de vie.

Mme le Dr DHEDIN.- Sur l'effet curatif, en effet, c'est ce que j'ai conclu. On a l'impression que ce sont des données qui disent que le traitement atténue la maladie chez des patients ayant de très nombreuses CVO, mais il y a en effet une incertitude, voire des données pour dire que le fait qu'il y ait une persistance de l'hémolyse chez un certain nombre d'entre eux est contre le fait que le traitement soit curatif.

M. le Pr COCHAT, Président.- D'accord, c'est atténue. Étienne Lengliné ?

M. le Pr LENGLINE, Vice-Président.- Merci beaucoup à toutes les deux pour vos rapports qui étaient super clairs et détaillés. Si je comprends bien, ce que vous préconiseriez, ce serait de réduire les indications aux patients les plus sévères sur la maladie, évidemment qui peuvent tolérer du busulfan à pleine dose.

Après, la question que je me pose, c'est que dans le fond, ce n'est pas vraiment le choix qui a été fait par l'industriel pour inclure des patients dans cette étude, dont on n'est même pas sûr, si j'ai bien compris, qu'ils avaient tous du SIKLOS à pleine dose et qu'ils n'étaient éventuellement pas éligibles pour un programme d'échanges transfusionnels.

Avons-nous quand même des données dans le dossier qui nous permettent de dire que les résultats seraient transposables à la population la plus grave ? Il y a quand même en effet beaucoup de patients qui vont prendre un risque de mobilisation, d'avoir du busulfan dont on sait le risque éventuel sur la survenue de syndromes myélodysplasiques à long terme, d'avoir les inconvénients de la préservation de la fertilité, d'avoir encore, pour presque la moitié, de l'hémolyse chronique, ce qui laisse un doute sur l'effet des atteintes d'organes à long terme.

Avons-nous une idée quant à savoir si les patients les plus sévères de cette cohorte en bénéficient pareil ? On dirait qu'ils ont pris des patients qui n'étaient pas vraiment trop sévères, notamment qui n'avaient même pas encore d'HYDREA. Ils montrent qu'il y a des résultats intéressants, mais quand même avec plein d'incertitudes, et quand même avec pour certains un détriment. Si on réduit à la population la plus sévère, je trouve gênant de ne pas avoir du tout de données dans cette population sur les patients qui ont été inclus dans l'étude, notamment par exemple sur les échecs de mobilisation.

Est-ce que ce n'était pas, par exemple, ceux qui étaient dans la population que vous proposez ? Cela me pose un peu un problème, parce que c'est quelque chose qu'on voit souvent dans les accès précoces. On évalue pour les gens pour lesquels il n'y a pas de traitement approprié, donc souvent, on cherche une population pour laquelle il n'y a pas de traitement approprié, qui est parfois une sous-population de l'essai pivot qui a servi à avoir des données, mais là, je n'arrive pas à identifier cette population dans l'étude. Je voudrais savoir si on peut être sûr que ce sera un peu transposable.

Mme le Dr PONDARRE.- Si je peux répondre, c'est vrai que quand on regarde les données de mobilisation, elles sont clairement plus difficiles après 18 ans, à la fois dans le nombre de cycles — donc d'expositions au cathéter aux risques infectieux thrombotiques — et à la fois en termes de cellules recueillies. Ou c'est plus difficile.

Après, je dirais que ce qui est le plus convaincant et intéressant, c'est qu'on est proche du modèle humain, dont on sait qu'ils font peu de choses.

M. le Pr LENGLINE, Vice-Président.- Sur le long terme.

Mme le Dr PONDARRE.- Même là, dans leurs données, globalement, quand on voit le nombre d'hémoglobines, le nombre d'hémoglobines fœtales, il y a un effet qui paraît intéressant parce que ces malades vont plutôt bien. C'est vrai que je rejoins Madame Chevret, il y a beaucoup de choses qui sont préliminaires, mais il y a des patients qui, en termes de douleurs, là, ne sont pas loin d'être condamnés, parce que la dépendance aux opioïdes, l'addiction, c'est catastrophique pour eux.

C'est un peu pour ceux-là que je me dis que ce sont ceux qui pourraient vraiment en bénéficier, dans le sens où ils sont au bout du rouleau, pas forcément en atteintes d'organes, parce que ceux-là ne pourront pas, dans tous les cas, et c'est sûr qu'il vaut mieux qu'ils aillent vers la greffe haplo-identique, c'est sûr, mais aussi parce que quand même, l'impact de la douleur est catastrophique.

Mme le Dr DHEDIN.- Après, c'est vrai qu'il aurait été intéressant d'avoir des données permettant de prédire l'échec de la mobilisation. Sur l'histoire de la maladie, sur les

traitements avant, sur la préparation, sur le nombre de CD34 circulants, je pense que ces données doivent éventuellement être accessibles parce que c'est l'un des points importants. 20 % des patients ne vont pas au bout. Si on comprend lesquels, soit les choses sont possiblement améliorées, soit ces patients ne sont pas concernés par le traitement. Je pense que cela peut être un point important.

Mme le Dr PONDARRE.- Surtout que ce sont des données qu'ils doivent pouvoir avoir. Pour répondre aussi à Madame Chevret concernant ses questions, c'est vrai que par rapport aux patients thalassémiques, la mobilisation qui est connue, facile, c'est avec un facteur de croissance par G-CSF. Déjà, dans la population thalassémique, ils font G-CSF et plerixafor pour augmenter les cellules souches recueillies.

Dans la drépanocytose, le G-CSF est contre-indiqué. C'est pour cela qu'ils n'ont que le plerixafor, avec beaucoup moins de données. C'est peut-être lié au fait qu'on n'a pas les mêmes médicaments pour les mobiliser du fait de trop de risques. C'est peut-être lié aussi à la moelle qui est déjà altérée par l'hypoxie. Les crises vasoocclusives touchent d'abord la moelle, donc elles abiment, et avec le temps, on voit qu'ils sont plus cytopéniques, qu'ils tolèrent moins l'hydroxyurée, donc c'est peut-être aussi lié au patient.

Mme le Dr DHEDIN.- Oui. Il y a aussi un papier d'évaluation d'une mobilisation par plerixafor chez des donneurs sains qui montre que cela mobilise moins bien que le G-CSF, et habituellement, en effet, c'est utilisé en complément du G-CSF, donc il n'y a pas beaucoup de données où c'est utilisé seul, mais il y a quand même un papier là-dessus. La mobilisation est donc aussi un point très important. La demande qui passe maintenant à 20 millions au lieu de 15 millions dans l'essai représente un greffon très riche en CD34.

M. le Pr COCHAT, Président.- Merci, Jean-Christophe Mercier ?

M. le Pr MERCIER, membre de la CT.- Je voulais remercier les deux expertes pour leurs remarquables rapports, en particulier celui de Corinne qui a attiré mon attention de pédiatre urgentiste anciennement sur le fait qu'on voyait plein d'enfants drépanocytaires, avec des crises vasoocclusives, donc avec des complications aiguës. Dans le rapport de Corinne, elle insiste bien sur le fait que 50 % de la mortalité est liée à l'hémolyse, chose que n'étant pas hématologue, je n'avais pas totalement réalisé, qui abime les organes.

Dans le cas précis, on est dans la phase complètement préliminaire d'une approche thérapeutique faite par un laboratoire que nous connaissons, avec Serge Kouzan, qui s'appelle VERTEX PHARMACEUTICALS, qui a développé tous les modulateurs des canaux CFTR dans la mucoviscidose. En fait, il a fallu presque 15 ans pour que progressivement, le programme aboutisse à quelque chose d'about.

Est-ce qu'on sait un peu plus quels sont les plans de VERTEX PHARMACEUTICALS ? Dans l'essai publié dans le New England, on a uniquement le nombre de CVO. Est-ce que plus tard, on va avoir d'autres marqueurs plus intéressants (marqueurs d'hémolyse, marqueurs de dysfonctions d'organes) ?

Mme le Dr DHEDIN.- Je pense que les marqueurs d'hémolyse sont recueillies. Je pense que les atteintes d'organes ne sont pas évaluées systématiquement. C'est une question qu'on a posée et c'est la réponse qu'on a eue.

M. le Pr MERCIER, membre de la CT. — Cela veut dire que quelque part, cet élément va être investigué et qu'il est plausible — en tout cas je l'espère -, que dans le futur on ait beaucoup plus d'arguments ou d'éléments pour évaluer l'amélioration potentielle de cette approche thérapeutique sur les altérations d'organes ?

Mme le Dr DHEDIN.- Je n'ai pas compris. Ce sera investigué ?

M. le Pr MERCIER, membre de la CT.- Par exemple sur la fonction rénale.

Mme le Dr DHEDIN.- J'entends, mais a priori, il n'y a pas eu de suivi là-dessus, donc en effet, ce sera une deuxième étape.

Un chef de projet, pour la HAS.- Tout à fait. Il n'y a pas eu de recueil au niveau de la baseline sur les atteintes initiales, donc il sera compliqué d'évaluer l'évolution et l'impact sur les atteintes d'organes.

M. le Pr MERCIER, membre de la CT.- Entre la triple thérapie de la mucoviscidose et le premier papier publié dans le New England en 2011, il s'est passé 11 ou 12 ans, donc quelque part, on est probablement dans cette perspective long terme. Tout au moins, on peut l'espérer.

M. le Pr COCHAT, Président.- Merci beaucoup Mesdames, pour vos topos, vos présentations et vos réponses à nos questions. Merci à vous et bonne fin de journée.

(Mme le Dr Corinne Pondarre et Mme le Dr Nathalie Dhedin quittent la séance.)

M. le Pr COCHAT, Président.- Rapidement, s'il vous plaît, tous ceux qui ont levé la main ? Serge, d'abord.

M. le Dr KOUZAN, membre de la CT.- Je voulais demander aux expertes ce qu'elles pensaient des données montrées par Sylvie Chevrete, qui semblent indiquer, mais sur de petits effectifs, que sur le « deuxième » groupe de patients, au-delà des 30 premiers, on a l'impression qu'il y a un taux d'échec plus important.

J'avais une autre question. Est-ce que la manipulation CRISPR/Cas9 peut entraîner des mutations insertionnelles off target ?

Un chef de projet, pour la HAS.- L'off target est un risque potentiel au PGR.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Comme le suivi est compté sur 16 mois et qu'il faut avoir 12 mois sans crise, c'est possible que ce ne soit encore que des succès, mais ce qui m'ennuie, c'est que ce sont des données qui datent d'il y a un an, puisqu'au mieux, la date de point est en juin 2023, et il me semble qu'on est quasiment en juillet 2024. Je trouve dommage que nous n'ayons pas des données actualisées sur ce type de procédure d'accès précoce, pour un médicament avec tant d'incertitudes.

M. le Dr KOUZAN, membre de la CT.- Oui, tu as raison.

Mme le Pr CASTAIGNE, membre de la CT.- J'avais aussi des questions pour les experts, mais peut-être que quelqu'un pourra répondre. Je me demandais si l'HYDREA au long cours ne diminuait pas la facilité à recueillir les cellules souches, indépendamment des produits qui peuvent faciliter la mobilisation comme le G-CSF et qui ne peuvent pas être employés là.

Je me demandais quels étaient les pays qui avaient inclus. Je crois qu'il y a sept pays. Est-ce que tous les pays soignent de la même façon ou suivent de la même façon les drépanocytaires ? C'est souvent une population défavorisée, et je sais que les enfants, pour venir régulièrement faire les programmes transfusionnels, c'est parfois compliqué surtout quand ils grandissent. Vers l'adolescence, cela devient compliqué.

Je me demandais si cela n'avait pas pu jouer aussi dans les difficultés à terminer tout le programme. Je ne sais pas si vous avez la réponse.

Un chef de projet, pour la HAS.- Concernant les pays qui ont inclus, il y avait les États-Unis, le Canada, le Royaume-Uni, la France, la Belgique, l'Allemagne et l'Italie.

Mme le Pr CASTAIGNE, membre de la CT.- En France, est-ce qu'on sait un peu ? Les deux intervenantes n'en ont pas parlé pour quelque chose qu'elles auraient pratiqué. Y avait-il beaucoup de patients ? Est-ce qu'on a un effet centre qui a été montré, par exemple ? Est-ce que les patients Français ont pu facilement être mobilisés ?

M. le Pr NIAUDET, membre de la CT.- D'après les auteurs du New England, ce sont ceux de Necker. C'est Marina Cavazzana et Mariane de Montalembert.

Mme le Pr CASTAIGNE, membre de la CT.- Il faudrait regarder si par hasard, on n'a pas 100 % de suivi du programme chez nous. Un effet centre, cela existe parfois, quand c'est compliqué comme cela.

M. le Pr COCHAT, Président.- Merci. Étienne ?

M. le Pr LENGLINE, Vice-Président.- Je suis d'accord avec les autres remarques. Vu le type de produit, l'enjeu de ce type de traitement et la lourdeur de la procédure, je trouve que les données que nous avons sont quand même assez légères. On aurait pu s'attendre à une démarche de comparaison, au moins dans le plan de développement. Cela a été dit. Je trouve que le critère de jugement nous laisse un peu sur notre faim. On ne sait pas le long terme. Pour la moitié des gens, en fait, ce n'est pas curatif, ils hémolysent toujours. C'est quand même à mettre en balance. Je trouve que c'est très compliqué.

M. le Pr COCHAT, Président.- Oui. L'insuffisance des éléments de surveillance viscérale aussi est un élément important sur le long terme.

Mme CHEKROUN, pour la DSS.- Je m'interrogeais plus sur l'existence de comparateurs cliniquement pertinents, à savoir la greffe haplo-identique qui peut être considérée comme une alternative pour ces patients. Du coup, est-ce que la mise en œuvre de ce traitement par CASGEVY peut être différée sans que cela représente un risque grave et immédiat pour la santé des patients ?

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Je n'ai pas bien compris dans la mesure où en plus, j'ai cru entendre que les greffes haplo-identiques ne se faisaient pas partout, mais CASGEVY non plus ne peut pas se faire partout.

M. le Pr COCHAT, Président.- Oui, c'est sûr. C'est vrai pour les deux.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Comment est-ce qu'on se positionne dans ces situations où, de toute façon, les traitements ne seront pas disponibles pour tout le monde partout ?

M. le Pr COCHAT, Président.- Parce qu'on mobilisera les malades.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Le fait de dire qu'il n'y a pas de traitement approprié, ce n'est pas restrictif à certains centres. Dans quelle mesure la greffe haplo-identique peut-elle être considérée comme un traitement approprié ? J'avais l'impression que oui, mais je voulais avoir votre avis.

M. le Pr COCHAT, Président.- C'est discutable sur l'argument que tu viens de donner, effectivement, mais comme ce sera vrai aussi pour CASGEVY, cela pose le problème de la répartition des soins à l'échelle nationale.

Un chef de projet, pour la HAS.- Il y a le risque de GVH avec la greffe haplo-identique, ce qui fait qu'au-delà du fait que tous les centres ne le font pas, les médecins sont réticents parce qu'on a peu de données. Ils sont très réticents sur le risque de GVH.

M. le Pr MERCIER, membre de la CT.- Pour une maladie qui n'est pas cancéreuse.

M. le Pr COCHAT, Président.- C'est un dossier difficile. L'enjeu est important. Nous devons voter le droit commun et l'accès précoce, dans cet ordre. Pour le droit commun, le Bureau se prononçait plutôt en faveur d'un SMR suffisant.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Quel est le périmètre qu'on retient, Pierre ?

M. le Pr COCHAT, Président.- J'aurais bien aimé l'aide des hématologues, de Sylvie et Étienne, parce que l'indication qui est demandée par l'industriel, à savoir les patients de 12 ans et plus éligibles à une greffe de cellules souches hématopoïétiques pour lesquels un donneur apparenté HLA compatible n'est pas disponible. Clairement, il faut ajouter aussi la notion de la dépendance transfusionnelle et de la production du traitement par hydroxyurée, si j'ai bien compris ce qu'a dit Corinne, mais je ne sais pas bien comment le formuler et le placer parce que c'est quand même assez flou comme critère.

M. le Pr LENGLINE, Vice-Président.- En fait, si on propose de restreindre l'indication comme les deux experts le proposent, en gros, il s'agit juste de garantir que ce sont des patients en échec de la prise en charge habituelle telle que définie dans le PNDS, c'est-à-dire SIKLOS pleine dose et éventuellement un programme d'échanges transfusionnels dont je ne sais plus comment elle l'a formulé.

Mme le Pr CASTAIGNE, membre de la CT.- Oui, un programme transfusionnel bien conduit.

M. le Pr LENGLINE, Vice-Président.- Ce sont un peu des critères d'accès précoce d'absence de traitement approprié. Après, encore une fois, je rappelle que nous n'avons pas de données dans cette population. En tout cas, nous ne sommes pas capables d'identifier les patients qui seraient éventuellement dans cette situation parmi les 60 et quelques patients inclus dans l'étude. Moi, je trouve cela gênant de ne pas avoir d'élément qui permette de garantir que c'est bien transposable.

M. le Pr COCHAT, Président.- Oui, on est d'accord.

M. le Pr LENGLINE, Vice-Président.- Après, compte tenu de l'ensemble des incertitudes, ça peut aussi se discuter, en effet, de réduire le périmètre de remboursement en droit commun si jamais nous votons un SMR suffisant en droit commun dans une population qui, en effet, ne serait pas éligible pour des alternatives thérapeutiques compte tenu de tout ce qu'on a dit (la toxicité de la procédure, les risques à long terme, etc.).

M. le Pr COCHAT, Président.- Oui, tout à fait. Par rapport au PNDS, c'est bien.

Mme MASIA, pour la HAS.- Ce sont des données qui ne sont pas prévues dans le plan de développement.

M. le Pr LENGLINE, Vice-Président.- En plus, on n'a pas de plan de développement.

Mme DESBIOLLES, pour la HAS.- Dans la doctrine, on précise bien que quand on veut identifier des sous-populations, si on veut retenir cette segmentation, il faut normalement qu'il y ait des données prévues dans le plan de développement pour pouvoir confirmer cette présomption d'innovation, ce qui n'est pas le cas ici.

M. le Pr COCHAT, Président.- Oui, mais on ne peut pas la confirmer non plus dans l'indication revendiquée.

Mme MASIA, pour la HAS.- Cela rappelle un autre cas. On était un peu dans le même cas pour le dossier BALVERSA, où l'indication de l'accès précoce avait été restreinte, et je vous rappelle que le Collège avait refusé l'accès précoce finalement parce qu'il n'y avait aucune donnée qui permettait de présupposer de l'innovation.

M. le Pr COCHAT, Président.- Voilà pour le droit commun et la précision apportée par Étienne sur le fait de tenir compte de l'indication PNDS. Pour l'accès précoce, je vais vous laisser vous prononcer. S'il est autorisé, nous nous sommes dit qu'il faudrait un PUT différent de ce que nous faisons d'habitude dans les AP2, plus complet. Je vous laisse voter pour le droit commun et dans le même vote, vous dites oui ou non pour l'accès précoce, et nous reviendrons sur l'accès précoce si besoin.

M. le Pr NIAUDET, membre de la CT.- L'indication de l'AMM ne te convient pas, Étienne ? Il faut être plus sévère ?

M. le Pr COCHAT, Président.- C'est ce que j'avais posé comme question à Corinne.

M. le Pr LENGLINE, Vice-Président.- Elle est large.

M. le Pr COCHAT, Président.- Oui, elle est trop large.

M. le Pr NIAUDET, membre de la CT.- Pourquoi ? Que mettrais-tu en plus ?

M. le Pr LENGLINE, Vice-Président.- Ce n'est pas moi qui mets. Je rappelle juste ce qu'ont préconisé dans leur rapport les deux expertes. Ce n'est pas mon avis personnel.

M. le Pr NIAUDET, membre de la CT.- Non, mais que mettrions-nous en plus ?

Un chef de projet, pour la HAS.- Les seuls éléments sur lesquels nous pouvons restreindre et sur lesquels il y a des données, c'est l'âge, parce que les critères d'inclusion de l'étude sont uniquement chez des patients âgés de 12 à 35 ans. Effectivement, pour la bêta-thalassémie, nous avons restreint. Après, le problème que soulevait Étienne, c'est que pour les autres données auxquelles les expertes proposent de restreindre, nous n'avons pas de données et nous n'en attendons pas. Nous avons du mal à identifier cette population.

M. le Dr BLONDON, membre de la CT.- On ne va pas conditionner par busulfan quelqu'un qu'on pourrait traiter par hydroxyurée, quand même. Cela ne paraît pas logique.

M. le Pr LENGLINE, Vice-Président.- Après, l'indication d'AMM, ce sont les patients éligibles à une greffe de cellules souches hématopoïétiques, donc a priori, on comprend que ce sont ceux qui peuvent recevoir du busulfan pleine dose.

M. le Pr COCHAT, Président.- J'ajouterais aussi — si tu es d'accord, Étienne — qu'il n'y a pas de consensus pour les indications de greffe.

M. le Pr LENGLINE, Vice-Président.- Si, c'est ce qu'elle a dit. Elle a dit que maintenant, le PNDS plaçait la greffe juste après le SIKLOS.

M. le Pr COCHAT, Président.- Oui, c'est dans le PNDS aussi.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Elle a dit justement cela à la question que tu avais posée.

Un chef de projet, pour la HAS.- Après, comme le disait Étienne, en comparaison avec l'étude qui a été fournie, elle voulait s'assurer que les patients avaient reçu un traitement par hydroxyurée bien conduit ou un programme transfusionnel.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Justement, dans le contexte du périmètre tel qu'il est dans le PNDS, ces deux critères sont-ils inclus ? Est-ce que ce sont des patients qui ont effectivement eu l'hydroxyurée et le programme transfusionnel ?

M. le Pr COCHAT, Président.- C'est ce qu'il y avait derrière ma question.

Un chef de projet, pour la HAS.- Le PNDS 2024 qui a été mis à jour dit que les indications de la greffe, globalement, sont identiques quel que soit l'âge, et l'une des indications est la persistance des CVO malgré un traitement par HU à dose maximale tolérée, et la nécessité d'un programme transfusionnel prolongé. Ce sont deux indications de greffe.

M. le Pr COCHAT, Président.- Ce n'est que pour l'enfant ?

Un chef de projet, pour la HAS.- Dans le PNDS, il est écrit « les mêmes indications de greffe familiale sont proposées quel que soit l'âge ». Là, on est chez des patients qui n'ont pas de donneur, mais qui sont éligibles à une greffe.

M. le Pr COCHAT, Président.- Elles ont parlé d'autres critères.

Un chef de projet, pour la HAS.- Il y a d'autres situations. Ils les ont vraiment listées. Cela fait partie des situations qui sont une indication de greffe.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- On pourrait en rester là, et vous l'écrivez dans la stratégie.

Mme MASIA, pour la HAS.- Juste pour reformuler et être sûre d'avoir bien compris, les expertes ont identifié une population dans laquelle elles présument du caractère innovant de CASGEVY, mais en l'état, il n'y a pas de données dans cette population. C'est cela ?

Mme DESBIOLLES, pour la HAS.- Ni de données confirmatoires prévues.

M. le Pr COCHAT, Président.- C'est cela. Il faut bien situer le contexte d'abord en précisant que justement, les expertes et la CT confirment que l'indication est dans cette population. On ne va pas revenir sur le libellé initial pour l'accès précoce. Pour le droit commun, nous serons obligés de voter dans les deux, donc pour le droit commun, il faudra faire un miroir. Dans le droit commun, merci de penser à faire un miroir pour ceux qui sortent de l'indication PNDS. Nous allons voter le droit commun, le miroir et l'accès précoce.

M. le Pr LENGLINE, Vice-Président.- Juste pour l'accès précoce, pour une fois, le critère d'impossibilité de différer le traitement, qui est toujours interprété selon les résultats des deux autres critères, dans le contexte de ce médicament peut quand même aussi être éventuellement questionné compte tenu du risque de la procédure et de la toxicité de la mobilisation et du conditionnement. Il y a quand même possiblement un surrisque dans un délai plus court que le bénéfice attendu, notamment sur les atteintes d'organes à long terme, donc je ne suis pas sûr à l'aise pour voter qu'on ne peut pas différer ce traitement.

M. le Dr BLONDON, membre de la CT.- Différer en attendant quoi, Étienne ? Qu'est-ce qu'on donnerait derrière ?

M. le Pr LENGLINE, Vice-Président.- Des alternatives.

M. le Dr BLONDON, membre de la CT.- C'est-à-dire ?

M. le Pr COCHAT, Président.- Par rapport à ce que tu viens de dire, Étienne, je suis de ton avis, personnellement, et nous en avons parlé en Bureau, mais les deux expertes, par contre, considéraient qu'il ne fallait pas différer.

Mme MASIA, pour la HAS.- Elles ont dit à deux reprises « les patients vont bien ».

M. le Pr COCHAT, Président.- Oui, mais elles ont quand même pu tenir compte des risques dont Étienne vient de parler.

Mme MASIA, pour la HAS.- Oui, mais dès lors qu'elles disent « les patients vont bien », le caractère d'urgence à traiter est assez relatif. Cela vaut pour l'accès précoce, et pas le droit commun.

M. le Pr COCHAT, Président.- Bon, allons-y.

M. le Pr LENGLINE, Vice-Président.- Votons.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Mme LUZIO, pour la HAS.- Vous étiez 20 votants. J'ai 18 voix contre l'ISP. Pour le SMR, j'ai 12 voix pour un SMR modéré, 3 voix pour un SMR important, 3 voix pour un SMR faible, 2 voix pour un SMR insuffisant. Pour le niveau d'ASMR, j'ai 19 voix pour le niveau V, 12 voix pour le niveau IV. Pour le SMR insuffisant, j'ai 20 voix.

Pour l'accès précoce, j'ai 11 voix pour l'accès précoce et 9 voix contre l'accès précoce.

M. le Pr COCHAT, Président.- Ok. C'est donc un SMR modéré, un ASMR V, un SMR insuffisant en miroir et un accès précoce.

M. le Pr LENGLINE, Vice-Président.- Il faut voter les critères.

M. le Pr COCHAT, Président.- Non, si nous disons oui, ce n'est pas la peine.

Mme DESBIOLLES, pour la HAS.- C'est toujours un peu bizarre, l'ASMR V avec l'accès précoce.

M. le Pr COCHAT, Président.- Oui, mais nous rappelons que c'est le Collège qui valide.

M. le Pr MERCIER, membre de la CT.- Nous allons les voir en audition.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Je pense qu'ils n'ont pas intérêt à venir en audition, à mon avis.

Un chef de projet, pour la HAS.- Avant de finir, comme nous sommes dans le cadre d'une AMM conditionnelle, cela va être un avis conditionnel, a priori. C'est à décider avec vous. Quels attendus voulez-vous, en termes de données ? Je suppose que ce sont les données demandées dans le cadre de l'AMM conditionnelle.

Un chef de projet, pour la HAS.- Il faut prévoir une réévaluation avec les données à long terme.

M. le Pr COCHAT, Président.- J'ai dit tout à l'heure qu'on ferait un PUT différent des AP2 habituels. Pour le côté conditionnel, oui, je pense que c'est difficile.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Je ne comprends pas à quoi cela sert puisque de toute façon, l'AMM conditionnelle fait qu'ils ont demandé des éléments complémentaires qu'il faut que nous demandions. Soit ils lèvent l'AMM, auquel cas nous arrêterons, soit l'AMM est donnée, auquel cas il n'est plus conditionnel. Que nous soyons conditionnels derrière, je ne suis pas sûr que cela serve à quelque chose. Par contre, il faut que nous demandions les données, en effet.

Mme MASIA, pour la HAS.- Vous pourriez aussi demander des données supplémentaires à ce qu'attend l'AMM.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Dans le PUT.

Mme MASIA, pour la HAS.- Oui, mais vous pourriez demander les résultats d'une comparaison indirecte, par exemple, et conditionner le maintien du SMR suffisant à ces résultats.

M. le Pr COCHAT, Président.- Par rapport à ce que tu disais au début, Michel, je ne suis pas très à l'aise à donner un droit commun non conditionnel derrière une AMM conditionnelle, en me basant sur au minimum les éléments de conditionnalité de l'AMM.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Il me semble que nous avons discuté cela à plusieurs reprises. Je ne sais pas si c'était avec toi ou avant. On avait dit que puisque de toute façon il y avait une AMM conditionnelle, nous étions conditionnés à l'AMM conditionnelle, et que le fait de l'ajouter n'était pas pertinent. Après, oui, c'est pareil, cela m'est égal.

M. le Pr COCHAT, Président.- Les arguments seront les mêmes, je suis d'accord. C'est plus sur la forme.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Après, sur la forme, si tu penses qu'il vaut mieux, nous le faisons. Sur le fond, cela ne change rien.

M. le Pr COCHAT, Président.- Oui, je suis d'accord, cela ne change rien sur le fond. Nous allons voir.

Un chef de projet, pour la HAS.- Voulez-vous des données complémentaires ?

M. le Pr COCHAT, Président.- Le PUT.

Un chef de projet, pour la HAS.- Évidemment, il y a ce qui va être demandé dans le cadre de l'AMM conditionnelle, dans le droit commun. Vous ne voulez pas de données supplémentaires à ce qui a été demandé dans le cadre de l'AMM, de comparaison indirecte ?

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Qu'est-ce qui a été demandé ? Nous n'avons pas analysé ce qui a été demandé dans le cadre de l'AMM conditionnelle. Quel type d'étude ont-ils demandé ? Qu'ont-ils demandé en complément, etc. ? Nous n'en avons pas parlé, je crois.

Un chef de projet, pour la HAS.- C'est la diapositive que vous voyez ici.

Un chef de projet, pour la HAS.- Nous pourrions vous faire une proposition pour l'adoption, à ce moment-là.

M. le Pr COCHAT, Président.- Oui, nous verrons au Bureau. Je pense qu'il faudra bien penser aux atteintes viscérales.